

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Протопопова Алексея Владимировича
**«Физическая параметризация релаксационных кривых ЯМР в гетерогенных
средах»**,
представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук
по специальности 01.04.07 – Физика конденсированного состояния.

Одним из наиболее выдающихся и удостоенных Нобелевской премии результатов прошлого столетия (1973 год) в области развития методик ядерного магнитного резонанса (ЯМР) является магнитно-резонансная томография. Успешность применения этого метода такова, что в настоящее время МРТ стал одним из ключевых в медицинской диагностике. При этом, для повышения информативности метода активно используются различные типы контрастирования изображения по таким характеристикам сигнала ЯМР, как времена спин-спиновой (T2) и спин-решеточной (T1) релаксации, коэффициентам самодиффузии (Ds), скоростям потока и т.д. Причем, и для коэффициентов самодиффузии и для потоков регистрируются не только модульные, но и их тензорные величины в пределах элементарного объема (воксель).

При этом надо заметить, что исследуемый объект представляет собой чрезвычайно сложную гетерогенную молекулярную систему не только на уровне организма в целом, но и в пространственном масштабе минимального разрешаемого объема. Об этом свидетельствуют многочисленные исследования *in-vitro* биологических тканей и жидкостей, в том числе и методами ЯМР. К сожалению, из-за слабого сигнала ЯМР отношение сигнал/шум в ЯМР-томографии во многих случаях оказывается недостаточным, для того, чтобы в релаксационных или в диффузионных затуханиях сигнала ЯМР в условиях *in-vivo* детально проанализировать их функциональный вид. Поэтому в подавляющем большинстве случаев предполагается простая экспоненциальная форма этих затуханий, соответствующая, по сути, только начальному наклону в реальности более сложных функций. В диссертационной работе Протопопова Алексея Владимировича делается смелая попытка сделать первый шаг в этом направлении и разработать методологию получения дополнительной информации на ЯМР-томограммах, связанной с отклонением релаксационных функций от простейшего экспоненциального вида. В конечном счете, исследование, выполненное соискателем, показало возможность построения изображений среды раздельно не только в контрастах

протонной плотности и средней скорости релаксации, но и градиентов локальных магнитных полей, а также распределения времен поперечной релаксации. Такая информация, несомненно повышает информативность МРТ. Поэтому **актуальность** работы бесспорна.

Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения и пяти приложений, содержащих детальные математические выкладки.

Во Введении обосновывается актуальность диссертационной работы, формулируются её цели и задачи, новизна и практическая значимость, конкретизируются положения, выносимые на защиту.

В Главе 1 даётся обзор состояния проблемы на основе анализа наиболее важных литературных источников. В главе описаны основные физические принципы релаксации ЯМР сигнала и приводятся главные исторические этапы трансформации физических представлений о механизмах релаксации. В сжатой форме излагается математическая идея раздельного измерения физических параметров по форме функции релаксации на основе логарифмирования известной формулы Хана. Показывается, что для корректного решения этой задачи необходимы инструменты, развитые в последующих разделах диссертации – трёхмерная математическая модель релаксации и эффективные алгоритмы вычислений.

Глава 2 посвящена построению аналитической модели функции релаксации при наличии макроскопических неоднородностей. Такие неоднородности из-за распределения значений магнитной восприимчивости по объёму образца в условиях внешнего достаточно сильного магнитного поля способны привести к наличию градиентов магнитного поля и, следовательно, к распределению частот прецессии. В конечном счете функция, описывающая зависимость сигнала ЯМР от времени определяется не только временем спин-спиновой релаксации, но и эффектами неоднородности магнитного поля. Автор попытался учесть наличие таких градиентов по всему объёму вокселя и поэтому определил использованную им модель, как трёхмерную. Показано, что в первом приближении, справедливом для последовательности градиентного эхо, экспоненциальная функция релаксации ЯМР сигнала содержит только первую и вторую степени времени с определенным, как правило отрицательным знаком перед квадратичным слагаемым.

В Главе 3 автор решает поставленную для себя задачу получения аналитического выражения для функции релаксации в условиях микроскопических неоднородностей среды и диффузии ядер. В конечном счете, автор пренебрегает влиянием диффузии (самодиффузии) и приходит к выводу, что в этом случае вид функции релаксации может быть также сведен к экспоненциальной и содержащей первую и вторую степени

времени. Только в отличие от ситуации, рассмотренной в главе 2, знак перед квадратичным слагаемым - положительный. По сути, таким образом автор формализует описание релаксационных затуханий, характерных для систем с распределением времен релаксации, к которым прежде всего и относятся сложные по молекулярному составу и структуре биологические системы. Такой подход следует признать оправданным, так как динамический диапазон амплитуд регистрируемого сигнала ЯМР пока недостаточен для более детального анализа вида релаксационной функции. В то же время такая формализация позволила автору в дальнейшем разработать достаточно эффективные алгоритмы обработки больших массивов данных, формирующих томографическое изображение, для выделения на томограммах областей с явным признаком неэкспоненциальности релаксационной функции. Здесь надо заметить, что автор совершенно напрасно интерпретирует полученный результат как следствие только неоднородного распределения времен релаксации, то есть распределения по объему вокселя. Так же в связи с этим он ошибочно вводит новое и странное понятие градиентов спин-спинового взаимодействия.

В целом, главы 1 – 3 диссертации, хотя и демонстрируют достаточно высокий уровень автора в части поиска простых аналитических выражений для описания сложных молекулярных систем, изобилуют излишествами, посвященными описанию и попыткам анализа того, что уже давно известно. Допускаются также и неверные трактовки полученных ранее результатов. Также не лишне отметить, что стиль написания этих глав не отличается скромностью.

Глава 4 посвящена разработке алгоритмов параметризации данных ЯМР томограмм. Принцип построения всех разработанных алгоритмов един: вписывание методом наименьших квадратов модельных функций релаксации, разработанных в главах 1 и 2, в экспериментальные точки. Для реализации этого принципа были разработаны различные алгоритмы, отличающиеся один от другого эффективностью и сложностью. Эффективность традиционного метода наименьших квадратов с одинаковыми весовыми коэффициентами была повышена благодаря адаптивному выбору весовых коэффициентов и применению ряда других нововведений, как, например, ветвящееся усреднение и цветовые композиты. Приводятся результаты моделирования, сравнивающие качество различных разработанных алгоритмов.

Глава 5 является итоговой в диссертации, представляя применение разработанных методик на реальных средах. В правильно поставленных экспериментах на специально изготовленных автором цилиндрических модельных образцах доказывается принципиальная возможность построения отдельных карт (изображений), с контрастом по градиентам магнитного поля в образце. Оригинальным образом, сравнивая результаты, получаемые в последовательностях градиентного эхо и спинового эхо,

соискатель доказывает лучшую точность вычисления времени поперечной релаксации по сравнению с традиционно применяемой методикой, основанной на аппроксимации релаксационной кривой простой экспонентой. Интересен результат, показывающий, что контрастирование по параметру ширины спектра времен релаксации (в авторской терминологии «по градиентам спин-спинового взаимодействия») дает изображение, отличающееся от стандартной томограммы с контрастированием только по спиновой плотности и времени поперечной релаксации.

В Заключении сформулированы основные результаты, полученные в диссертации.

Научную новизну рассматриваемой работы можно сформулировать следующим образом.

1. Предложены достаточно простые аналитические выражения для формальной параметризации регистрируемых в МРТ релаксационных функций, позволяющие дополнительно контрастировать томографические изображения, как по значениям локальной неоднородности магнитных полей, вызванной, например, гетерогенностью структуры исследуемого объекта, так и по ширине спектра времен поперечной релаксации, свидетельствующей о сложном многокомпонентном молекулярном составе биологической ткани.

2. Разработаны устойчивые алгоритмы вычисления искомым параметров в регистрируемой зашумленной функции релаксации ЯМР сигнала, работающие в реальном масштабе времени (порядка нескольких секунд). При этом, для повышения отношения сигнал/шум предложен оригинальный алгоритм ветвящегося усреднения, а для повышения четкости восприятия изображений использован подход на основе применения цветных композитов.

3. На примере реальных МРТ исследований показано, что в полученных томограммах вполне отчетливо регистрируются достаточно протяженные области пространства, характеризующиеся, как признаками неоднородности локального магнитного поля, так и признаками уширенного спектра времен поперечной релаксации. Сравнение со стандартными томограммами убедительно демонстрирует перспективность использования предложенного подхода для дополнительного контрастирования изображений по указанным характеристикам.

Практическая значимость полученных результатов достаточно высока, так как предложенные подходы доведены до разработки конкретных алгоритмов и их эффективность продемонстрирована на реальных МР томограммах.

К недостаткам работы, кроме уже упомянутых выше, следует отнести:

1. На стр. 30 автор предлагает «трехмерную» модель релаксации, учитывающую распределение локальных полей в пределах вокселя. Отметим, что при выводе формулы (2.17), описывающих форму сигнала, автор не учитывался эффект

усреднения локальных полей в результате теплового движения спинов. Локальные градиенты могут быть весьма велики, что означает высокую чувствительность формы сигнала к малым смещениям спинов.

2. На стр 39 автор утверждает, что «В работах по медицинским применениям МРТ, дополнительная вогнутость кривой релаксации, вызванная квадратичным членом в формулах (2.42)-(2.45), обычно называется многоэкспоненциальностью [57] и объясняется наличием различных механизмов спин-спиновой релаксации.» Формулы (2.42) и (2.45), на которые автор опирается в этом утверждении, являются лишь качественным (не количественным) следствием наличия в исследуемой системе динамических фаз, характеризующихся различными временами релаксации. Неприменимость этих формул особенно видна при временах наблюдения $t > 2R_2/\sigma^2$ (или R_2/β^2). То есть, многоэкспоненциальность (лучше, мультиэкспоненциальность) не совсем корректно объяснять наличием квадратичности в форме сигнала ЯМР. Автору следовало бы показать пределы применимости приближения (2.49), указанного на стр. 41, для анализа формы сигнала ЯМР, поскольку по мнению автора этот результат составляет основу методов параметризации, представленных в Главе 4.

3. Вынесенная в тему диссертационной работы название «физическая параметризация релаксационных кривых» обосновано только для начального интервала релаксационной кривой. Диапазон применимости параметризации практически не проанализирован при разработке и реализации быстрых алгоритмов, рассмотренных в главе 4. Тем более это важно, так как автор заявляет, что на основе используемой им параметризации релаксационной кривой «... впервые найдена вышеупомянутая возможность разделения магнитных неоднородностей и неоднородностей спин-спинового взаимодействия протонов. Более того, впервые обнаружено, что в организме человека области с такими неоднородностями непрерывно локализованы в отдельных органах».

4. Введенный автором термин «градиент (неоднородность) спин-спинового взаимодействия» в целом некорректен.

5. Упомянутая на странице 19 главы 1 и рассмотренная в главе 2 функция полно-диапазонной аппроксимации (ПДА) является известной моделью Андерсена-Вейса, давно известная в ЯМР и используемая для анализа соотношения «твердотельной» (гауссовой) составляющей с «жидкой» (экспоненциальной) составляющей сигнала ЯМР. Основным параметром этой функции является характерное время τ , которое должно быть определено рамках используемых в диссертации «модельных» представлений.

6. На стр. 28 имеется категоричное утверждение «Моноэкспоненциальная модель функции релаксации (2.10) широко и ошибочно используется сегодня даже в

серьёзной литературе, а формула (2.11) неоправданно цитируется как определение постоянной времени поперечной релаксации $T2^*$. На самом деле речь идет о различных определениях характерных времён, данных в разных работах.

7. На странице 42 автор пишет «В настоящей главе рассматриваются микроскопические неоднородности среды и связанные с этим особенности функции релаксации, главной из которых является диффузия ядер в микроскопических неоднородностях магнитного поля.». С одной стороны, термин «диффузия ядер» нуждается в уточнении, а с другой – непонятно, зачем автор об этом пишет, если, в конечном счете, диффузионным вкладом пренебрегает?

8. Не совсем понятным является текст «Продолжая терминологию Главы 2, функцию $R_{qr}(x)$ также будем называть релаксационной функцией, в отличие от функции релаксации (3.19), определяющей полную эволюцию сигнала во времени». Функция $R_{qr}(x)$ как раз и определена в формуле (3.19).

9. Объяснение экспериментальных данных, приведенных на рисунках 5.6 и 5.7, основываясь только на различии в температурах измерения, не представляется достаточным.

10. Текст изобилует похвалами автора в свой адрес. Такой стиль описания результатов раздражает.

11. Формулировки научных положений и выводов неудачны.

Все перечисленное не умаляет полученные результаты автора. Автор проделал большой объем работы по обоснованию и реализации алгоритмов, предназначенных для получения дополнительной информации из анализа формы релаксационных функций. Особенно показательна приведённая автором на рисунке 5.30 визуализация МР-томограмм в виде цветowych композитов высокого пространственного разрешения, на которых проявляется новая информация о исследуемом объекте, связанная, согласно выводам автора, с градиентами локального магнитного поля и со спектрами времен спин-спиновой релаксации.

Несмотря на недостатки, работу А.В. Протопопова можно считать выполненной на достаточно высоком теоретическом и экспериментальном уровне и заслуживает положительной оценки. Сущностная сторона выводов и научных положений (авторские формулировки крайне неудачны) диссертации обоснованы результатами расчетов, математического моделирования. **Достоверность** результатов подтверждена многочисленными экспериментами, использующими различные методики. Результаты работы апробированы публикациями в ведущих рецензируемых научных журналах и докладами на международных конференциях. Основные результаты диссертации

опубликованы в журналах Web of Science и SCOPUS (3 работы), в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций (2 работы), в других изданиях (5 работ).

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

В целом, диссертация А.В. Протопопова «Физическая параметризация релаксационных кривых ЯМР в гетерогенных средах» является законченной научно-квалификационной работой. Она удовлетворяет требованиям Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук. **Автор диссертационной работы Протопопов Алексей Владимирович** за решение задачи о параметризации релаксационных кривых ЯМР в гетерогенных средах заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 01.04.07 – Физика конденсированного состояния.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой физики молекулярных систем Института физики Казанского федерального университета,
доктор физ.-мат. наук, профессор

Скирда Владимир Дмитриевич
« 12 » февраля 2020 года

Россия, г. Казань, ул. Кремлёвская 16

Тел. 89872275239

Эл.почта: kazanvs@mail.ru



Список основных работ официального оппонента Скирды Владимира Дмитриевича по тематике защищаемой диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет:

1. Melnikova D. L., Skirda V. D., Nesselova I. V., Effect of Reducing Agent TCEP on Translational Diffusion and Supramolecular Assembly in Aqueous Solutions of alpha-Casein, *J. Phys. Chem. B*, v. 123, no. 10, pp. 2305-2315 (2019); doi: 10.1021/acs.jpcc.8b12511
2. Ivanov D. S., Barskaya E. E., Skirda V. D., The processes of aggregation and dissolution in model systems resin-asphaltene by NMR, *Magnetic Resonance in Solids*, v. 21, no. 2, art. no. 19202 (2019); DOI: 10.26907/mrsej-19202
3. Ivanov D. S., Barskaya E. E., Skirda V. D., Size effect for asphaltene particles in the resin by NMR, *Magnetic Resonance in Solids*, v. 21, no. 2, art. no. 19201 (2019); DOI: 10.26907/mrsej-19201
4. Nesselova I. V., Melnikova D. L., Ranjan, V., Skirda V. D., Translational diffusion of unfolded and intrinsically disordered proteins, *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, v. 166, pp. 85-108 (2019); doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.05.004
5. Alexandrov A.S., Doroginzkiy M. M., Tagirov, M. S., Skirda, V. D., Towards Possible Application of Quantum Magnetometers in Nuclear Magnetic Logging Tools, *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta - seriya fiziko-matematicheskie nauki*, v. 160, no. 4, pp. 631-643 (2018)
6. Gizatullin B. I., Savinkov, A. V., Shipunov, T. V., Melnikova D. L., Doroginitsky, M. M., Skirda V.D., *Magnetic Resonance in Solids*, v. 20, no. 1, art. no. 18102 (2018); DOI: 10.26907/mrsej-19202
7. Melnikova D. L., Skirda V.D., Nesselova I. V., Effect of Intrinsic Disorder and Self-Association on the Translational Diffusion of Proteins: The Case of alpha-Casein, *J. Phys. Chem. B*, v. 121, no. 14, pp. 2980-2988 (2017); doi: 10.1021/acs.jpcc.7b00772