

**НОВЫЕ МЕТОДЫ В МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ
И ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ**

УДК 537.635

*Н.В. АНИСИМОВ, М.В. ГУЛЯЕВ, Д.В. ВОЛКОВ, О.С. ПАВЛОВА, Ю.А. ПИРОГОВ***ИССЛЕДОВАНИЯ ЖИВОТНЫХ МЕТОДАМИ МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА.
МУЛЬТИЯДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ¹**

Рассматривается специфика исследований животных методами спектроскопии ЯМР высокого разрешения и магнитно-резонансной томографии при регистрации сигналов от ядер, отличных от протонов – ^{19}F , ^{31}P , ^{13}C и других. Значительное внимание уделено аппаратурно-методическим аспектам – специфике приемных катушек, требованиям к приемо-передающему тракту, оптимизации параметров импульсной последовательности, особенно применительно к ^{19}F МРТ.

Ключевые слова: МРТ, ЯМР, фторуглеродные соединения, перфторан, лабораторные животные.

Введение

Методы магнитного резонанса – локальная ЯМР высокого разрешения (МРС) и магнитно-резонансная томография (МРТ) широко используются не только при исследовании человека, но и лабораторных животных – чаще всего, мышей и крыс.

Как правило, регистрируются сигналы от протонов (^1H) – основного изотопа водорода. Эти ядра (спин $I = 1/2$) наиболее просты для регистрации методом ЯМР, чему способствуют: большое гироманнитное отношение ($\gamma = 42.6$ МГц/Тл); почти 100% естественное содержание; отсутствие квадрупольного уширения, характерного для ядер со спином $I > 1/2$; приемлемые времена продольной ($T1$) и поперечной ($T2$) ядерной спиновой релаксации, особенно в жидкостях.

Большой интерес к регистрации протонов обусловлен тем, что атомы водорода широко представлены в живых тканях, основу которых составляют органические молекулы и вода.

Наличие большого количества воды в живых тканях упрощает визуализацию внутренних органов методом МРТ и обеспечивает его высокую информативность. Это связано с тем, что подвижность молекул воды в разных тканях различна, что существенно сказывается на их релаксационных параметрах - $T1$ и $T2$. Регистрируемый сигнал ЯМР сильно зависит от соотношений ($TR/T1$) и ($TE/T2$), где TR и TE – задержки, соответственно, между циклами сканированиями и началом считывания сигнала после РЧ импульса. Варьируя параметры сканирующей импульсной последовательности TR и TE , можно в широких пределах управлять МР-сигналом, а, следовательно, контрастом МРТ изображения, т.е. дифференцировать ткани по $T1, T2$. Это, в конечном итоге, позволяет успешно определять на МРТ-изображении анатомические структуры.

Большой вклад воды создает проблему при регистрации спектров ЯМР. Обычно она дает избыточно сильный сигнал ЯМР, затрудняющий регистрацию сигналов от метаболитов, интенсивность которых на несколько порядков ниже. Поэтому регистрация локальных *in vivo* спектров протонного ЯМР, как правило, производится с подавлением сигналов воды частотно- или $T1$ -селективными методами. Отметим, что в экспериментах с длительным накоплением слабого сигнала сильный сигнал от воды выполняет и полезные функции – его используют для стабилизации резонансных. Идея метода (применяется в МР-томографах фирмы *Bruker*) в том, что в промежутках между отдельными циклами накопления сигналов от метаболитов, проводимых с подавлением сигналов воды, регистрируется спектр без подавления воды, благодаря чему точно определяется рабочая частота спектрометра, которая задается для последующего цикла. В итоге отслеживаются уходы ларморовой частоты из-за нестабильности магнитного поля.

Проблемой протонной МРС является избыточно сложная структура спектров – наличие большого числа линий, обусловленных как различиями в химических сдвигах, так и мультиплетными расщеплениями.

Одним из способов преодоления этой проблемы является переход к регистрации ядер, отличных от протонов – ^{19}F , ^{31}P , ^{13}C , ^2D и др. Их спектры ЯМР обычно содержат меньше линий, чем протонные, а потому более просты для интерпретации. Причем для дополнительного упрощения

¹ Работа была выполнена при поддержке госконтракта Минобрнауки № 14.604.21.0060 (rfmef160414x0060).

структуры спектров – устранения мультиплетной структуры, обусловленной взаимодействием этих ядер с протонами внутри молекулы, можно использовать методы двойного резонанса - спиновой развязки (*decoupling*) [1]. При этом можно получить выигрыш в чувствительности за счет преобразования мультиплета в синглет, а также за счет переноса поляризации и/или эффекта Оверхаузера. Кроме того, при исследованиях биологических тканей нет необходимости подавлять сигнал от воды или другого растворителя, что совершенно необходимо при протонной МРС.

Проблемой регистрации ядер, отличных от протонов, является низкая чувствительность. Лишь для ^{19}F она сопоставима с протонной. У остальных ядер (кроме радиоактивного и имеющего очень низкое естественное содержание трития) γ в 2.5 и более раз ниже, чем у протонов, а их естественное содержание варьируется в широких пределах – от 100% для ^{19}F и ^{31}P до 1.1% для ^{13}C и 0.013% для ^2D .

Отметим, что по мере уменьшения γ не только снижается сигнал за счет уменьшения ядерной восприимчивости, но и возрастают времена $T1$, $T2$, что заставляет увеличивать задержки между циклами сканирования для получения приемлемой величины отношения сигнала к шуму, а следовательно, и общее время накопления сигнала. Другой проблемой является значительно больший (по сравнению с протонами) диапазон химических сдвигов. Это требует расширения полосы пропускания приемника с соответствующим возрастанием в нем уровня шума.

Чтобы повысить чувствительность при регистрации сигналов от ядер с низким естественным содержанием магнитных изотопов (^{13}C , ^{15}N , ^{17}O) применяется введение в организм изотопно обогащенных препаратов.

Для достижения приемлемого сигнала в случае низкой концентрации исследуемого вещества применяются методы гиперполяризации [2]. Специальными приемами можно получить намагниченность, которая превышает равновесную на несколько порядков. И если такое состояние способно сохраняться хотя бы несколько десятков секунд, то за это время можно успеть провести съемку спектра или МРТ сканирование и получить приемлемый сигнал. Такой прием применяется при работе не только с жидкостями, но и с газами. Для этого используют как обычные газы – CO_2 , так и инертные – ^3He , ^{199}Xe . Гиперполяризованные газы применяют в МРТ для визуализации легких.

Что касается регистрации *in vivo* ЯМР или МРТ ^{19}F , то проблемой является слишком малое присутствие фтора в живом организме. Однако это облегчает регистрацию вводимых в организм фторсодержащих синтетических компонентов, например, фторуглеродных соединений. Их специфика в том, что атомы водорода в молекуле заменены на атомы фтора. Это обуславливает их гидрофобные свойства, с одной стороны, и способность связываться с большим количеством атомов кислорода, с другой. Эти соединения применяются как лекарственные препараты, кровезаменители, а также как ткань-селективные контрастные вещества для МРТ [3]. В России производится запатентованный препарат с фирменным названием «Перфторан».

Таким образом, возможность регистрации на МР-томографе сигналов не только от протонов, но и других ядер, существенно расширяет диапазон его диагностических возможностей.

Ниже показано, как можно задействовать ресурсы типовых МР-томографов с существенно различающимися величинами магнитных полей для регистрации ядер, отличных от протонов, методами МРС и МРТ. Приведены результаты тестовых измерений и исследований лабораторных животных. Далее в тексте проведена дифференциация между высокочувствительными и низкочувствительными ядрами. К первым относятся протоны и фтор, ко вторым – все остальные. Последние позиционируются как X-ядра.

1. Регистрация МР-сигналов от X-ядер

1.1. Регистрация X-ядер в поле 0.5 Тесла

Эксперименты проводились на медицинском МР-томографе *Bruker Tomikon S50*. Этот томограф комплектуется открытым программным обеспечением, которое, в частности, предусматривает возможность регистрации ядер, отличных от протонов. Однако декларируемые технические характеристики для типовой комплектации не дают оснований для этого - согласно паспортным данным полоса частот приема-передающего тракта составляет 12-32 МГц, а РЧ усилителя *LPPA 2120* («*Dressler*») - 18-22 МГц [4]. Вызывало сомнение то, что декларируемый рабочий диапазон усилителя слишком мал по сравнению с полосой приема-передающего тракта. Поэтому предпола-

галось уточнить реальные аппаратурные возможности, касающиеся регистрации ядер, отличных от протонов.

Одним из результатов, указывающих на то, что паспортные технические характеристики занижены, было успешное наблюдение ядерного квадрупольного резонанса (ЯКР) ^{35}Cl для поликристаллического хлората калия (KClO_3). Регистрация проводилась с помощью самодельного датчика - колебательного контура, настроенного на частоту 28.01 МГц. Спектр с достаточно высоким отношением сигнала к шуму получается от одного накопления при достаточно короткой длительности 90° импульса - 22 мкс при ослаблении мощности 2 кВт РЧ усилителя на 6 дВ. Это указывает на то, что верхняя граница полосы пропускания РЧ усилителя существенно выше, чем указано в фирменной документации.

Для оценки нижней границы были проведены эксперименты по регистрации ЯМР ^2D , ^{13}C , ^{31}P (3.2, 5.3, 8.5 МГц). Для этого были изготовлены соответствующие датчики – кольцевые приемопередающие катушки, содержащие несколько витков и настраиваемые в резонанс с помощью конденсаторов переменной емкости. Регистрировались сигналы ЯМР: ^{31}P – от фосфорной кислоты, ^{13}C от этилового спирта, ^2D от обычной воды. Объем образцов $\sim 45 \text{ см}^3$.

Среди вышеуказанных ядер фосфор ^{31}P дает наиболее сильный сигнал ЯМР благодаря приемлемой величине γ и 100 % естественному содержанию. Этот сигнал оказался достаточен не только для получения спектров, но и МРТ изображений. Для получения спектров от низкочувствительных ядер ^{13}C и ^2D потребовало несколько десятков минут.

Дополнительные детали этих экспериментов описаны в работе [5]. Вышеописанные измерения имеют лишь методическую ценность, поскольку сделаны в весьма слабом поле. Вызывают сомнения возможность регистрации вышеуказанных ядер в столь слабом поле при реальных экспериментах на животных.

Важно, что были выявлены существенные аппаратурные резервы для проведения экспериментов по ЯМР на ядрах, отличных от протонов. Можно предположить, что возможная причина заниженных паспортных значений для данной модели томографа - стремление фирмы-производителя удержать пользователя от соблазнов использовать оборудование для регистрации любых других ядер, кроме протонов.

1.2. Регистрация X-ядер в поле 7 Тл

Переход к высоким полям делает регистрацию X-ядер значительно более продуктивной. Однако получение МРТ-изображений пока не вошло в широкую практику, если не считать экспериментов с применением гиперполяризованных ядер. В основном приходится довольствоваться регистрацией локальных спектров. Причем, лишь спектры ^{31}P регистрируются достаточно просто. Для регистрации спектров ^{13}C или ^{15}N практикуется введение в организм внутривенно изотопно обогащенных биологически активных веществ – глюкозы, аминокислот и т.п.

Для повышения чувствительности обычно применяют поверхностные катушки. Их работа эффективна, если плоскость катушки прилегает к зоне интереса. Если же расстояние этой зоны h от плоскости катушки сопоставимо с размерами (диаметром) этой катушки D , то регистрируемый сигнал спадает в зависимости от h/D . Главной же проблема использования подобной катушки возникает, если ее используют в качестве не только приемной, но и передающей. В этом случае обычные импульсные последовательности не обеспечивают хорошей однородности РЧ возбуждающего поля в локализуемом объеме. Поэтому применяют ИП с адиабатическими импульсами и специально организованным фазовым циклом (*ISIS*) для нивелирования данной проблемы.

Как показала практика работы на томографе *Bruker BioSpec 70/30*, помимо ядер ^{13}C и ^{31}P неплохие результаты дает регистрация спектров дейтерия ^2D при естественном содержании. Это возможно с помощью поверхностной катушки, изготовленной в виде кольцевой рамки, содержащей несколько витков диаметром 2 см. Эксперименты проводились для построения карт, отображающих распределение ^2D для тел нормальной крысы и крысы, пораженной онкозаболеванием.

2. Регистрация МР сигналов от ^{19}F

2.1. Регистрация ^{19}F в поле 0.5 Тл

Приобретенный опыт по изготовлению катушек и программированию приемопередающего тракта на МР-томографе *Bruker Tomikon S50* пригодился при постановке экспериментов по регистрации сигналов ^{19}F . В этом случае предполагалось задействовать только фирменные ресурсы –

передающую катушку T3402 и приемные катушки, перестроив их с частоты резонанса ^1H (21.08 МГц) на частоту ^{19}F (19.83 МГц). Диапазон перестройки приемных катушек оказался достаточен для этого. Однако фирменную передающую катушку перестроить на 19.83 МГц не удалось, по-видимому, из-за встроенных в ее конструкцию конденсаторов и других элементов. Данная катушка встроена в зазор магнита вместе с градиентными катушками. Поскольку доступ к ее внутренним элементам для пользователя невозможен, то от использования данной катушки пришлось отказаться.

В качестве передающей катушки был задействован один из каналов приемной катушки, используемой для исследования коленного сустава (T5973). Выбор именно этой катушки связан с тем, что ее конструкция наиболее подходит для исследования животных небольшого размера – кролик, небольшая собака, кошка, крыса.

Преобразование одного из приемных каналов этой катушки в передающий проведено за счет модификации электронных компонентов, определяющих частотную настройку соответствующего канала и его коммутацию. В результате удалось создать приемо-передающую, способную принимать сигналы от двух приемных каналов, катушку, способную перестраиваться на частоту резонанса ^{19}F . Некоторое неудобство возникло в связи с невозможностью электронной (а, следовательно, автоматической) настройки модифицированного канала, поскольку пришлось убрать варикапы, которые не способны работать при больших РЧ мощностях, передаваемых в этот канал.

С помощью модифицированных приемных катушек были получены ^{19}F спектры ЯМР и МРТ-изображения (рис. 1). Методом инверсия-восстановление были измерены времена релаксации T1, по ширине линий проведена оценка T2. Для перфтордекалина эти времена составили: T1 ~ 10³ мс, T2 ~ 6 мс. На рис. 1А приведен ^{19}F ЯМР спектр шириной 200 м.д., на котором выделяются сигнальные пики от данного препарата, распределенные в диапазоне Δ ~120 м.д. (для 0.5 Тесла ~2.4 кГц).

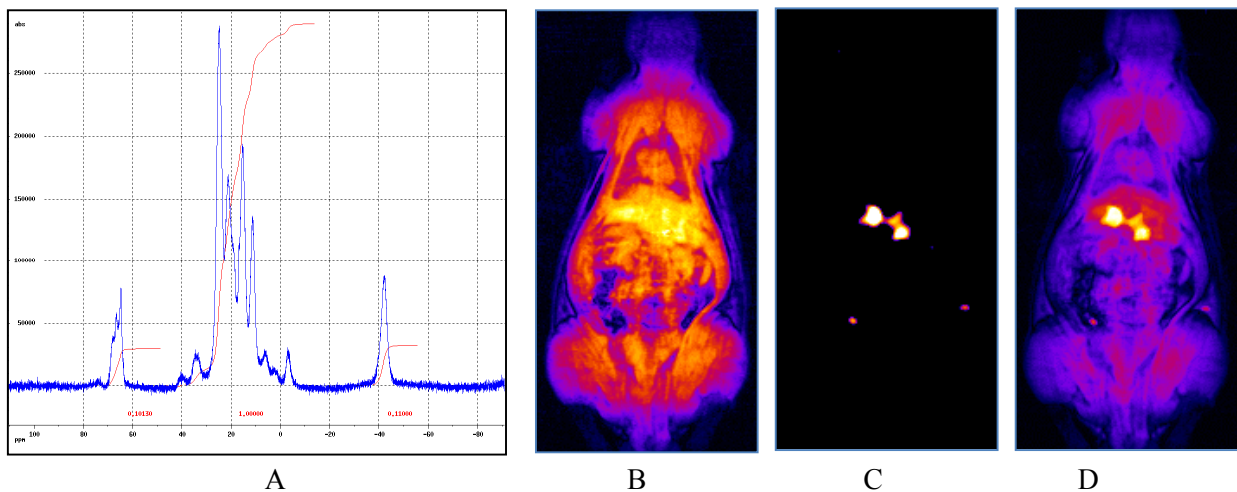


Рис. 1. Слева - спектр ^{19}F ЯМР от перфтордекалина (А). В центре и справа – изображения крысы после внутрибрюшинного введения препарата Перфторан - ^1H -МРТ (В), ^{19}F -МРТ (С), суммарный образ от ^1H - и ^{19}F -МРТ (D)

Все это обуславливает весьма высокие требования к аппаратным ресурсам, если ставится задача получить качественное МРТ изображение и при этом задействовать для этого все линии спектра ЯМР. Отметим некоторые из них:

- длительность РЧ импульса должна быть короче 6 мс, а его профиль возбуждения (спектр) – BW_r – достаточно широким. В данном случае – более 2.4 кГц;
- минимальная толщина среза при посрезовом сканировании не может быть меньше, чем $Z_{min} = \Delta(\gamma G_{max})^{-1}$, где G_{max} – максимальное значение градиента магнитного поля, используемого для срезового кодирования. В нашем случае $G_{max} = 16.7$ мТл/м, поэтому $Z_{min} = 3.5$ мм;
- скорость оцифровки данных должна BW_r быть достаточно высокой, чтобы избежать появления на МР изображении хим. сдвиговых артефактов первого рода. Эффект проявляется в дублиро-

вании образов, смещенных по оси частотного кодирования. Смещение тем более выраженное, чем меньше значение BW_r .

Чтобы на изображении размерами $N \times N$ подобные артефакты не появлялись, необходимо, чтобы $BW_r > \Delta N/2$. В нашем случае максимальное значение BW_r равно 100 кГц. Поэтому для N максимальное значение составляет ~ 80 . Если при исследовании животного сканируется зона $\sim 10 \times 10$ см, то при данных аппаратурных средствах можно получить МРТ изображение с детализацией (разрешением) не лучше чем 2×2 мм.

С учетом аппаратурных реалий были подобраны компромиссные варианты для получения изображений методом ^{19}F МРТ. В итоге при сканировании всего тела крысы в зоне 9×20 см для получения изображения размером 32×64 пикселей остановились на следующих параметрах: $TR/TE = 2000/16.6$ мс, $ETL = 2$, $BW_r = 22.7$ кГц. В ИП использованы РЧ импульсы эрмитовой формы длительностью 3.5 мс ($BW_t = 1.5$ кГц).

На рис. 1B-D приведены МРТ изображения крысы в коронарной проекции, полученные второй день после внутрибрюшинного введения 1.6 мл перфторана. Задачей исследования было отслеживания динамики распределения введенного препарата внутри брюшной полости. Поскольку эксперименты проводились без газовой анестезии (использован хлоральгидрат), то ставилась задача провести измерения насколько возможно быстрее – получить гарантированно хороший сигнал от ^{19}F в трех проекциях за время, не превышающее 1 ч. Сканирование каждой проекции заняло 17 мин, что позволило произвести 32 накопления сигнала и получить приемлемое отношение сигнала к шуму – центральный фрагмент рис. 1С.

Для отнесения ^{19}F МРТ изображений с анатомическими структурами проводилось сканирование той же зоны методом обычной протонной МРТ – рис. 1B. Затем полученные изображения накладывались друг на друга, формируя синтетический образ – рис. 1D.

2.2. Регистрация ^{19}F в поле 7 Тл

Для регистрации сигналов ^{19}F на МР томографе *Bruker BioSpec 70/30* был приспособлен объемный резонатор, предназначенный только для работы с протонами. За счет небольшой модификации его компонентов его удалось адаптировать также и для регистрации сигналов ^{19}F .

Результаты, получаемые на данном томографе, в целом согласуются с теми, что получены на 0.5 Тл томографе. Поскольку повышение поля сопровождается повышением сигнала к шуму, то проведение дальнейших исследований на более высокопольном томографе представляется вполне естественным.

Парадоксальным является то, что на данной модели получить МРТ-изображения сопоставимого или более высокого качества, чем на 0.5 Тл томографе, достаточно затруднительно. Это связано с тем, что 14-кратное увеличение поля (с 0.5 до 7 Тл) не поддерживается соответствующим увеличением быстродействия элементов приемо-передающего тракта и мощности градиентной системы. В частности, предельное значение BW_r не превышает 1 МГц, а градиентная система дает лишь $G_{max} = 105$ мТл/м. Вместо 14-кратного увеличения аппаратурных ресурсов имеем, соответственно, 10 и 6 кратное.

В этой связи необходим поиск компромиссов между имеющимися аппаратурными ресурсами и желанием провести информативное МРТ-исследование. Для этого иногда применяются экзотические приемы – например, использование в ИП частотно-селективных РЧ-импульсов для снижения требований к величинам BW [6].

Заключение

Исследовательские возможности типового МР-томографа могут быть расширены при задействовании технических ресурсов, допускающих регистрацию не только протонов, но и других ядер. О наличии этих ресурсов пользователь не всегда информируется производителем МРТ-оборудования, который заинтересован лишь в узкоцелевом его использовании. Поэтому полезно провести самостоятельный инженерный анализ для выявления этих ресурсов.

При планировании экспериментов по регистрации ядер ^{19}F , для которых характерны очень большие химические сдвиги и короткие T_2 , необходимо использовать ИП с минимальным TE , максимальным BW_r и использовании достаточно мощной градиентной системы. Это особенно актуально при работе на высокопольном томографе, где выигрыш в чувствительности, получаемый за счет использования сильного поля, может быть нивелирован из-за невозможности обеспечить

высокую скорость оцифровки сигнала, а информативность исследования снижена из-за того, что толщина сканируемых срезов недостаточно мала. Отметим, что для *in vivo* исследований фторсодержащих препаратов приемлемые результаты могут быть получены и методом локальной ЯМР спектроскопии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эрнст Р.Р., Боденхаузен Дж., Вокаун А. ЯМР в одном и двух измерениях / М.: Мир, 1990, 709 с.
2. Månsson S. Hyperpolarized Nuclei for NMR Imaging and Spectroscopy, 2002, http://www.lub.lu.se/luft/diss/tec_604/tec_604.pdf.
3. Jesu's Ruiz-Cabelloa, Barnett B.P., Bottomley P.A., Bulte J.W.M., et al. Fluorine (19F) MRS and MRI in biomedicine // NMR in Biomed., 2011, 24, pp. 114-129.
4. Tomikon - Avance System. Technical Description. Doc. No.: T2J-1122, T4J1133, 1996, 945 p.
5. Волков Д.В., Павлова О.С., Гуляев М.В. и др. Мультиядерные исследования на 0,5 Тл магнитно-резонансном томографе // Журнал радиоэлектроники, 2014, №11 - <http://jre.cplire.ru/jre/nov14/7/text.pdf>.
6. Гуляев М.В., Гервиц Л.Л., Устынюк Ю.А. и др. Получение изображений в магнитно-резонансной томографии на ядрах 19F с помощью препарата Перфторан // Журнал радиоэлектроники, 2013, №8 – <http://jre.cplire.ru/win/aug13/11/text.pdf>.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
г. Москва, Россия

Поступила в редакцию 29.09.15.

Анисимов Николай Викторович, д.ф.-м.н., ст. науч. сотр. факультета фундаментальной медицины, e-mail: anisimovnv@mail.ru;

Гуляев Михаил Владимирович, к.ф.-м.н., науч. сотр. факультета фундаментальной медицины, e-mail: mihon-epsilon@yandex.ru;

Волков Дмитрий Владимирович, студент, e-mail: mdanfl@gmail.com;

Павлова Ольга Сергеевна, студентка, e-mail: ofleurp@mail.ru;

Пирогов Юрий Андреевич, д.ф.-м.н., профессор физического факультета, e-mail: yupi937@gmail.com.

N.V. ANISIMOV, M.V. GULYAEV, D.V. VOLKOV, O.S. PAVLOVA, Y.A. PIROGOV

ANIMAL STUDIES USING MAGNETIC RESONANCE METHODS. MULTINUCLEAR ASPECTS

Specifics of researches of animals by magnetic resonance methods are considered. It is about the high resolution NMR and MRI methods. The considerable attention is paid to hardware and methodical aspects – specifics of receiver coils, requirements to a transceiver section, optimization of parameters of pulse sequence, especially in relation to ¹⁹F MRI.

Keywords: NMR, MRI, fluorocarbons, perftoran, laboratory animals.

REFERENCES

1. Ernst R.R., Bodenhausen G. and Vokaun A. Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions / Clarendon Press, Oxford, 1987, 610 p.
2. Månsson S. Hyperpolarized Nuclei for NMR Imaging and Spectroscopy, 2002, http://www.lub.lu.se/luft/diss/tec_604/tec_604.pdf.
3. Jesu's Ruiz-Cabelloa, Barnett B.P., Bottomley P.A., Bulte J.W.M., et al. Fluorine (19F) MRS and MRI in biomedicine // NMR in Biomed., 2011, 24, pp.114-129.
4. Tomikon-Avance System. Technical Description. Doc. No.: T2J-1122, T4J1133, 1996, 945 p.
5. Volkov D.V., Pavlova O.S., Gulyaev M.V., et al. Multinuclear researches using 0.5T MRI scanner // Journal of radio electronics, 2014, No 11 - <http://jre.cplire.ru/jre/nov14/7/text.pdf> (*in Russian*).
6. Gulyaev M.V., Gervits L.L., Ustynyuk Yu.A., et al. Obtaining ¹⁹F magnetic resonance images by use of Perftoran substance / Journal of radio electronics, 2013, No 8 – <http://jre.cplire.ru/win/aug13/11/text.pdf> (*in Russian*).

Nikolay Viktorovich Anisimov, Dr. Sci. (Phys.–Math.), senior researcher, Faculty of fundamental medicine, e-mail: anisimovnv@mail.ru;

Mikhail Vladimirovich Gulyaev, к.ф.-м.н., research associate, Faculty of fundamental medicine, e-mail: mihon-epsilon@yandex.ru;

Dmitriy Vladimirovich Volkov, student, Faculty of Physics, e-mail: mdanfl@gmail.com;

Olga Sergeevna Pavlova, student, Faculty of Physics, e-mail: ofleurp@mail.ru;

Yuri Andreevich Pirogov, Dr. Sci. (Phys.–Math.), professor, Faculty of Physics, e-mail: yupi937@gmail.com.