

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Трепаковой Александры Игоревны «Развитие метода магнитно-резонансной визуализации по ядрам ^{13}C и ^{15}N поляризованных параводородом молекул»,

представленную на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Диссертационная работа А.И. Трепаковой посвящена развитию гетероядерной магнитно-резонансной томографии (МРТ) с использованием методов гиперполяризации на основе параводорода. В работе представлены новые экспериментальные данные, которые демонстрируют применимость методов гиперполяризации на основе параводорода для получения изображений МРТ с регистрацией сигнала по гетероядрам ^{13}C и ^{15}N .

Актуальность данной темы обусловлена тем, что в условиях теплового равновесия метод МРТ обладает низкой чувствительностью, это связано с малой разностью населенностей спиновых уровней. Данная проблема усугубляется при использовании гетероядер (^{13}C , ^{15}N). Они обладают малым гиромагнитным отношением и низким процентным содержанием магнитных изотопов, вместо повсеместно используемых в биомедицинской практике протонов ^1H . Однако развитие метода МРТ необходимо, так как оно обладает преимуществами, такими как неинвазивность и отсутствие ионизирующего воздействия, по сравнению с другими методами диагностики. В связи с этим, выполненные соискателем исследования, несомненно, актуальны и направлены на расширение области применимости метода МРТ.

Практическая значимость работы продемонстрирована в экспериментах МРТ с регистрацией сигнала по ядрам ^{13}C и ^{15}N . Были получены двухмерные и трехмерные изображения с применением методов гиперполяризации на основе параводорода и использованием двух различных подходов для переноса гиперполяризации на гетероядро. Полученные в работе результаты позволяют увеличить количество потенциальных контрастных агентов для МРТ. Также в работе проведено сравнение двух методов переноса поляризации на гетероядро в контексте МРТ, что дополняет имеющиеся знания в данной области.

Текст диссертационной работы представлен на 171 странице, содержит 58 рисунков (из них 2 в приложении) и список литературы, включающий 172 наименования. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, выводов и приложения. Работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК. Диссертационная работа А.И. Трепаковой написана понятным научным языком, характеризуется логичностью и лаконичностью изложения.

Во введении соискатель описывает актуальность исследования и современное состояние в выбранной области знаний, формулирует цель и задачи работы, описывает научную новизну и значимость результатов работы, представляет научные положения, указывает личный вклад в работу, апробацию и приводит обоснование достоверности результатов.

Первая глава посвящена литературному обзору работ по теме диссертационной работы. Проводится анализ современного состояния науки по различным направлениям исследований темы диссертации. В данной главе отмечается преимущество методов гиперполяризации на основе параводорода, а именно невысокая стоимость и простота использования, по сравнению с другими методами гиперполяризации. Основными этапами в экспериментах по гетероядерной МРТ с использованием методов гиперполяризации являются: создание гиперполяризации, перенос гиперполяризации на гетероядро и регистрация сигнала. В работе подробно описаны два метода создания гиперполяризации на основе параводорода – это индуцированная параводородом поляризация ядер (ИППЯ) и усиление сигнала в процессе обратимого обмена (SABRE). И для ИППЯ, и для SABRE рассмотрены существующие методы переноса гиперполяризации на гетероядро. Отмечено, что область с использованием импульсных последовательностей для переноса поляризации на гетероядро в экспериментах МРТ разработана недостаточно.

Вторая глава содержит описание методик исследований. В работе использовались методы ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и МРТ. В работе описаны способы обогащения водорода пара-фракцией, методики проведения экспериментов ИППЯ и SABRE, подробно описаны экспериментальные условия, параметры импульсных последовательностей и параметры экспериментов МРТ для каждого из исследований. Соискатель продемонстрировала профессиональное владение различными техниками экспериментов с использованием параводорода и экспериментов МРТ.

В третьей главе представлено описание полученных результатов и их обсуждение. Соискателем представлено сравнение двух методов по переносу гиперполяризации на гетероядро – метод с использованием слабых магнитных полей и метод с использованием импульсных последовательностей типа INEPT. Эксперименты были проведены с использованием ИППЯ как метода для создания гиперполяризации, в качестве объектов исследования были выбраны ^{13}C -этилацетат и ^{13}C -аллилпируват. В экспериментах ЯМР и МРТ было показано, что метод с использованием слабых магнитных полей для переноса гиперполяризации на гетероядро ^{13}C более эффективен. Также автором были проведены эксперименты с использованием метода SABRE для создания гиперполяризации и слабых магнитных полей для переноса поляризации в таких соединениях как $^{15}\text{N}_3$ -ниморазол, $^{15}\text{N}_2$ -

метронидазол и $^{15}\text{N}_3$ -метронидазол. Получены изображения МРТ с регистрацией сигнала по ядрам ^{15}N . Была показана кинетика изменения изображения МРТ для $^{15}\text{N}_3$ -ниморазола. В третьей главе также представлено большое количество экспериментальных данных по развитию подхода SLIC-SABRE для регистрации изображений МРТ по ядрам ^{15}N . Метод SLIC-SABRE был оптимизирован для получения изображений таких соединений как ^{15}N -пиридин, ^{15}N -никотинамид, фампридин, 4-диметиламинопиридин, ^{15}N -фампридин. Большинство из этих соединений (никотинамид, фампридин, ^{15}N -фампридин) совместимы с живыми организмами и могут быть использованы в качестве контрастных агентов.

В **заключении** в сжатой форме представлены все полученные результаты работы. В выводах описаны основные результаты работы.

А.И. Трепаковой получен ряд **новых результатов**:

– Выполнено сравнение двух методов переноса поляризации на гетероядро в экспериментах ИППЯ для таких соединений, как ^{13}C -этилацетат и ^{13}C -аллилпируват. Показано, что бóльшие уровни поляризации наблюдаются в экспериментах с использованием слабых магнитных полей для переноса поляризации. Получены изображения МРТ по ядрам ^{13}C для ^{13}C -этилацетата и ^{13}C -аллилпирувата в экспериментах ИППЯ и применением импульсных последовательностей типа INEPT для переноса поляризации.

– Продемонстрирована возможность создания гиперполяризации на ядрах ^{15}N в таких соединениях как $^{15}\text{N}_2$ -метронидазол, $^{15}\text{N}_3$ -метронидазол и $^{15}\text{N}_3$ -ниморазол с помощью метода SABRE и переноса поляризации с помощью слабых магнитных полей. Показано, что достигнутого уровня поляризации достаточно для регистрации изображения МРТ по ядрам ^{15}N .

– Показано, что с помощью метода SLIC-SABRE возможно создать гиперполяризацию в таких соединениях как ^{15}N -никотинамид, 4-диметиламинопиридин, фампридин и ^{15}N -фампридин. Экспериментально установлено, что наиболее оптимальной томографической импульсной последовательностью для регистрации изображений гиперполяризованных с помощью метода SLIC-SABRE молекул является последовательность FLASH. Экспериментально показано, что уровни поляризации фампридина и ^{15}N -фампридина отличаются в два раза.

– Представлены двумерные изображения МРТ по ядрам ^{15}N гиперполяризованных с помощью метода SLIC-SABRE соединений (^{15}N -пиридин, ^{15}N -никотинамид, фампридин, 4-диметиламинопиридин, ^{15}N -фампридин). Получено

трехмерное МР изображение ^{15}N -фампридина, гиперполяризованного с помощью метода SLIC-SABRE.

Результаты работы достаточно широко представлены и обсуждены на международных и отечественных научных конференциях и опубликованы в рейтинговых международных научных журналах. Работа имеет несомненное практическое значение.

По содержанию диссертации имеются следующие вопросы и замечания:

1. Автор использовала для обозначения мерности использованных методик ЯМР «1М», «2М» или «3М» (см. стр. 84, 151 и др.). Это не является ошибкой и в русскоязычном тексте вполне оправданно, однако создает неудобство в восприятии (более привычно и чаще встречается в отечественной литературе, не говоря уже о зарубежной, «1D», «2D» или «3D»).

2. В целом библиография диссертации адекватно охватывает литературу, соответствующую тематике работы. Однако, поскольку диссертационная работа носит ярко выраженный ЯМР-методический акцент, на мой взгляд при формировании списка цитируемой литературы по этой тематике не стоит забывать некоторые ранние ЯМР-методические работы отечественных ученых, которые стали своеобразными этапами развития современных методик для изучения кинетики химических процессов (в том числе методик анализа химического обмена, использованных в диссертации): (а) B.G. Derendyaev, V.I. Mamatyuk and V.A. Koptug, *Tetrahed. Lett.*, 1969, 1, 5-8; (б) R.Z. Sagdeev, T.V. Leshina, N.E. Polyakov, V.I. Maryasova, A.V. Yurkovskaya and A.A. Obynochny, 1983, *Chem. Phys. Lett.*, 96, 1, 231-234

3. На Рис. 49 упрощенно показана схема переноса поляризации в конкретной системе, которая, несмотря на свой упрощенный характер, наглядно демонстрирует откуда приходит и на какие именно гетероатомы переносится поляризация. В качестве пожелания отмечу, что добавление такого типа схем для некоторых других исследованных систем дополнительно украсило бы диссертационную работу.

По оформлению диссертации замечаний практически нет. Отмеченные недостатки и замечания не влияют на общую положительную оценку работы и не снижают ее высокого научного уровня. Считаю, что диссертация А.И. Трепаковой представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, проведенное на высоком уровне. Надежность и достоверность научных положений и выводов работы, их обоснованность обеспечивается квалифицированным подходом к подготовке экспериментов, выбором адекватных экспериментальных методик, тщательным анализом полученных данных, а также высоким уровнем обсуждения экспериментальных результатов. Научные публикации автора полностью отражают содержание диссертации.

Считаю, что диссертационная работа «Развитие метода магнитно-резонансной визуализации по ядрам ^{13}C и ^{15}N поляризованных параводородом молекул» соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в том числе отвечает критериям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, Трепакова Александра Игоревна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.

Официальный оппонент

Бабайлов Сергей Павлович

доктор химических наук

специальность 02.00.07 - физическая химия

главный научный сотрудник лаборатории химии полиядерных металл-органических соединений

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт неорганической химии им. А.В. Николаева
Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН)
630090. г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, д. 3
Тел. 8(383) 316 58 35,
Электронная почта: babajlov@niic.nsc.ru
20.10.2023

Согласен на включение моих персональных данных в документы,
связанные с работой диссертационного совета, и их дальнейшую обработку.

Подпись Бабайлова С.П. заверяю

Ученый секретарь ИНХ СО РАН

д.х.н.

20.10.2023



О.А. Герасенко