

ОТЗЫВ

официального оппонента д.х.н. Польшакова Владимира Ивановича на диссертацию Козиненко Виталия Павловича «Индукцируемая параводородом поляризация ядерных спинов под воздействием переключаемых статических и осциллирующих магнитных полей», представленную на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

Диссертационная работа Козиненко Виталия Павловича посвящена разработке новых методов усиления сигналов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) за счёт индуцируемой параводородом поляризации ядер в магнитном поле. Ядерный магнитный резонанс – один из наиболее мощных и информативных аналитических инструментов в медицине, химии, биологии, материаловедении и физике. Спектроскопия ЯМР и магниторезонансная томография (МРТ) широко используются для изучения строения и свойств образцов живой и неживой природы. Спектроскопия ЯМР позволяет получить информацию о пространственном и электронном строении самых разнообразных соединений, начиная с небольших неорганических и органических молекул и заканчивая биомакромолекулами. Методы спектроскопии ЯМР предоставляют также важнейшую информацию о межмолекулярных взаимодействиях, динамике молекул в широкой временной шкале, содержании метаболитов в образцах тканей и биологических жидкостях и т.п. Магниторезонансная томография и *in vivo* спектроскопия ЯМР в последние годы стали ключевыми методиками медицинской диагностики и изучения процессов, протекающих в живых организмах. Вместе с тем, все методы, основанные на эффекте ядерного магнитного резонанса, имеют общий фундаментальный недостаток, обусловленный малой энергией ЯМР переходов – крайне низкую чувствительность. Поляризация спинов ядер даже в сильных магнитных полях составляет тысячные доли процента. Поэтому разработка новых эффективных подходов к увеличению поляризации ядер в магнитном поле является чрезвычайно актуальной задачей для дальнейшего совершенствования методов ЯМР и МРТ.

В мировой науке разрабатываются несколько подходов для гиперполяризации ядерных спинов в твёрдых телах, жидкостях и газах. В их числе оптическая накачка со спиновым обменом (SEOP), динамическая ядерная поляризация (DNP) и несколько модификаций этого метода, химически индуцированная динамическая ядерная поляризация (CIDNP), индуцируемая параводородом поляризация ядер (PHIP), включая метод усиления сигнала путём обратимого обмена (SABRE). Каждый из этих подходов имеет свои оптимальные области применения, а также достоинства и недостатки.

Исследования, имеющие своей целью оптимизацию использования этих методов чрезвычайно важны для расширения аналитических возможностей спектроскопии ЯМР и диагностической мощи МРТ. Это обстоятельство подтверждает высокую **актуальность выбранного направления исследований** диссертационной работы В.П. Козиненко.

В качестве основной **цели диссертационной работы** была поставлена задача повышения эффективности переноса индуцируемой параводородом поляризации на ядра ^{13}C и ^{15}N путём оптимизации воздействия переключаемых статических и осциллирующих магнитных полей на спиновые системы. Кроме того, в работе была сформулирована задача разработать метод гиперполяризации фото-переключаемых молекул на основе азобензола с использованием подхода SABRE и фотоизомеризации (фото-SABRE).

Поставленные задачи были успешно решены в ходе выполнения диссертационной работы. Для этого были проведены комплексные исследования, потребовавшие теоретических изысканий, численного моделирования и экспериментальных измерений с использованием уникальной установки на базе спектрометра ЯМР, позволяющей осуществлять быстрое переключение магнитного поля. Для этой установки при участии диссертанта была разработана компактная лазерная система, контролирующая протекание реакции фотоизомеризации производных азобензола. Проведённые исследования позволили достичь рекордные для методов PHIP и SABRE значения поляризации ядер ^{13}C и ^{15}N . Так, для ядер ^{13}C диметилового эфира малеиновой кислоты (с естественным содержанием изотопов) были получены значения поляризации 35 %. В настоящее время это рекордный результат для PHIP в сильном магнитном поле. Для ядер ^{15}N цис-азобензола в методе SABRE достигнут уровень поляризации 7.5%. А параллельное проведение реакции фотоизомеризации позволило достичь уровня поляризации ядер ^{15}N транс-азобензола 3%, что на несколько порядков превышает величину, которую можно было бы достичь без использования разработанного подхода. В целом, можно с уверенностью говорить о том, что диссертантом выполнен очень большой объём экспериментальной работы и численного моделирования поведения спиновых систем. Каждый этап исследования тщательно подготавливался, условия экспериментов оптимизировались, полученные данные анализировались на предмет их соответствия с теоретическими предсказаниями. Все измерения проводились многократно, что обеспечивало воспроизводимость полученных результатов. Корректность и достоверность полученных выводов также проверялась панелью экспертов, рецензировавших результаты исследований, посланные автором для опубликования в рецензируемые международные журналы. Все это свидетельствует о **достоверности научных результатов** диссертационной работы В.П. Козиненко.

Научная новизна диссертационного исследования состоит в том, что автором впервые в мире проведено комплексное изучение воздействия переключаемых статических и осциллирующих магнитных полей на спиновые системы нескольких соединений с целью повышения эффективности переноса индуцируемой параводородом поляризации на ядра ^{13}C и ^{15}N в экспериментах PHIP и SABRE. Оптимизация адиабатической двух резонансной радиочастотной схемы позволила достичь рекордную поляризацию ядер ^{13}C в эксперименте PHIP, проведённом в сильном магнитном поле спектрометра ЯМР. Автором впервые выполнен сравнительный анализ нескольких схем конверсии спиновой поляризации параводорода в намагниченность ядер ^{13}C в ультраслабом магнитном поле. Впервые предложен простой и эффективный метод оптимизации профиля адиабатической развёртки магнитного поля лишь на основе величин констант спин-спинового взаимодействия в молекуле поляризуемого соединения. Впервые предложен метод гиперполяризации ядер транс-изомера азобензола в методе SABRE с использованием фотоизомеризации цис-изомера в транс-азобензол. Предложен новый метод усиления сигналов ядер ^{15}N за счёт переноса SABRE поляризации в слабом статическом магнитном поле под действием осциллирующего поперечного магнитного поля. Универсальность этого метода показана детектированием высокого уровня поляризации ядер ^{15}N в серии азотсодержащих соединений, включая несколько антибактериальных препаратов.

Полученные результаты вносят заметный вклад в фундаментальную науку. Так, показана высокая эффективность концепции «постоянной адиабатичности» при реализации метода PHIP в сильном магнитном поле спектрометра ЯМР, которая позволяет создавать эффективный профиль радиочастотного возбуждения для оптимальной конверсии синглетного порядка параводорода в намагниченность ядер ^{13}C или ^{15}N . Проведен сравнительный анализ нескольких различных схем конверсии спиновой поляризации в ультраслабых магнитных полях, что расширяет знания о спиновой динамике этого процесса. Теоретически и экспериментально обосновано преимущество метода адиабатической развёртки магнитного поля перед другими схемами конверсии. Показано, что для переноса поляризации в сложной многоспиновой системе оптимальный профиль развёртки поля может быть определен расчетным путем при наличии информации о величинах констант спин-спинового взаимодействия в системе. Предложена комбинация методов SABRE и фотоизомеризации в ультраслабом магнитном поле для поляризации магнитно активных ядер изомеров, для которых координация с комплексом SABRE стерически затруднена. Разработана модификация метода SABRE, использующая для усиления сигналов ядер ^{15}N низкочастотное осциллирующее поперечное магнитное поле.

Практическая значимость работы заключается в том, что большинство из разработанных методик позволяют достичь рекордных уровней поляризации ядер ^{13}C и ^{15}N в экспериментах PHIP и SABRE, использующих параводород в качестве источника гиперполяризации. Для серии соединений разработанные методики позволяют на несколько порядков повысить отношение сигнал/шум в экспериментах ЯМР. В числе таких соединений малаты, fumarаты, аллилпириват, азобензол и некоторые другие вещества, используемые в промышленности, медицине и в фундаментальных исследованиях. Разработанная методика переноса поляризации на ядра ^{15}N в экспериментах SABRE в слабых полях под действием поперечного осциллирующего магнитного поля позволяет исследовать методами магнитного резонанса широкий круг биологически активных азотсодержащих соединений. Модификации этой методики могут быть использованы, в частности, при изучении взаимодействия низкомолекулярных азотсодержащих соединений с биомолекулами и в работах по рациональному дизайну новых физиологически активных молекул.

Текст диссертации Козиненко Виталия Павловича состоит из трех основных глав – обзора литературы, описания методов исследования и рассмотрения полученных результатов с их обсуждением. В литературном обзоре подробно и на хорошем современном уровне рассмотрены вопросы, связанные со спиновым состоянием ядер ^1H молекулы водорода, методами получения параводорода, подходы, использующие индуцированную параводородом поляризацию ядер. Подробно рассмотрены, в частности, особенности переноса поляризации в сильных, слабых и ультраслабых магнитных полях. Рассмотрены аспекты метода SABRE, включая влияние величины магнитного поля на эффективность переноса поляризации. Дополнительно в литературном обзоре рассмотрены особенности долгоживущего спинового порядка ядер ^{15}N азобензола. В главе «Методы исследования» автор подробно описал использованную установку ЯМР, позволяющую быстро переключать величину магнитного поля – от 9.4 Тл до нескольких мТл. Это устройство было модифицировано для достижения целей диссертационного исследования, поэтому автор описал созданную модификацию, позволяющую проводить барботирование исследуемого образца параводородом одновременно с облучением светом внутри магнитного экрана для протекания процесса фотоизомеризации. Наконец, в нескольких разделах третьей главы «Результаты и обсуждение» автором описаны результаты исследования. Текст диссертации написан хорошим языком с минимальным количеством опечаток, синтаксических ошибок и неудачных выражений. Текст автореферата полностью соответствует материалу, изложенному в диссертации.

К диссертационному исследованию нет принципиальных замечаний. Имеются несколько мелких замечаний, касающихся оформления или описания результатов, а также некоторые дискуссионные вопросы.

1. В литературном обзоре, на мой взгляд, было бы уместно привести краткое описание, а также сравнение преимуществ и недостатков всех используемых в настоящее время методов создания неравновесной спиновой поляризации. Тогда было бы яснее виден тот диапазон возможностей, который предоставляют использованные в диссертационной работе методы поляризации ядер, индуцируемой параводородом.
2. Автор пишет во введении, сравнивая методы PHIP и DNP с быстрым растворением образца, что подходы, основанные на использовании параводорода для создания неравновесной поляризации, требуют минимальных расходов на оборудование. Вместе с тем, использованная автором установка на основе спектрометра ЯМР с быстро переключаемым магнитным полем, имеется в мире в единичных образцах. Для изготовления подобных приборов требуются знания и опыт, которыми владеют немногие. Поэтому даже если формальные затраты на её изготовление сравнительно невелики, называть это оборудование доступным на мой взгляд не вполне корректно.
3. В Таблице 1 (на стр. 64) приведено сравнение экспериментально наблюдаемых и теоретически предсказанных уровней поляризации ^{13}C для рассматриваемых молекул продуктов для малеиновой кислоты и аллилпирувата. При этом наблюдается расхождение экспериментальных и теоретических величин в десятки раз. Автор пишет о том, что «Теоретически рассчитанная поляризация соответствует идеализированному случаю 100% содержания параводорода, отсутствия спиновой релаксации и полностью оптимальных параметров переноса поляризации». Однако, следовало бы чуть подробнее остановиться на причинах такого несоответствия теоретических и экспериментальных данных.
4. Мелкие неточности: (i) На рисунках 15 и 16 обозначения вкладок («а» и «б») не соответствует тем, что использованы в подписях («1» и «2»), (ii) в подписи к рисунку 29 опечатка («...DMSO – диметилсульфоксид лигандов в комплексе Ir-IMes...»), (iii) в автореферате отсутствует список сокращений, необходимый для читателя.

Перечисленные выше замечания несут незначительный характер, они не ставят под сомнение высокий уровень проведенного исследования и качество полученных научных результатов. Основные результаты диссертационного исследования опубликованы в виде четырех статей в рецензируемых научных изданиях, индексируемых базами данных РИНЦ, Web of Science и Scopus. Все журналы, в которых были опубликованы результаты работы, имеют высокий мировой уровень и входят либо в первую, либо во вторую квартиль списка WoS.

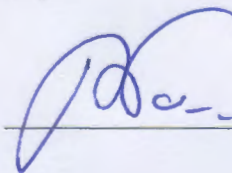
Результаты исследования были также представлены на шести международных конференциях. Выполненная соискателем работа соответствует паспорту специальности 1.3.17 –химическая физика, физика горения, физика экстремальных состояний вещества по формуле специальности и областям исследования пп.1, 5.

Заключение по диссертационной работе

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертационная работа Козиненко Виталия Павловича «Индукцируемая параводородом поляризация ядерных спинов под воздействием переключаемых статических и осциллирующих магнитных полей» по актуальности темы, научной новизне, практической значимости полученных результатов, обоснованности сделанных выводов и уровню исполнения является логически законченным исследованием, содержащим решение важной научной задачи, и соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, в том числе п. 9 "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённого Постановлением № 842 Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года (с изменениями постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335 «О внесении изменений в Положение о присуждении учёных степеней»). Автор работы, Козиненко Виталий Павлович, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 - «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

Официальный оппонент
ведущий научный сотрудник Факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»,

д.х.н.



В.И. Польшаков

14 июня 2024 г.



В.И. Польшаков
ЖЕВНОВА И. А.