

«Утверждаю»

Первый проректор федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего
образования «Южный федеральный университет»,
доктор химических наук

Метелица А. В.



07.08.2026 г.

Отзыв

ведущей организации федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» (ЮФУ) на диссертационную работу Связова Сергея Владимировича «Развитие методов ядерной спиновой гиперполяризации на основе параводорода: от получения контрастных агентов до обогащения ядерных спиновых изомеров этилена», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.3.17. Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества

Диссертационная работа Связова Сергея Владимировича связана с развитием методов гиперполяризации на основе параводорода для различных фундаментальных и прикладных задач в области ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Фундаментальным ограничением методов ЯМР и МРТ является низкая чувствительность, связанная с малой разностью заселенностей ядерных спиновых уровней в условиях теплового равновесия. Одним из наиболее перспективных подходов к преодолению данного ограничения является развитие методов ядерной спиновой гиперполяризации, заключающихся в создании неравновесных заселенностей ядерных спиновых уровней и, вследствие этого, позволяющих получать усиленные сигналы в спектре ЯМР. Особое место среди методов гиперполяризации занимают подходы, основанные на использовании ядерного спинового изомера молекулярного водорода – параводорода (с полным ядерным спином $I=0$), который представляет собой доступный источник ядерного спинового синглетного порядка. К таким методам относится индуцированная параводородом поляризация ядер (ИППЯ), основанная на реакции гидрирования ненасыщенных соединений параводородом для получения продуктов с усиленными сигналами в спектре ЯМР (гиперполяризованные молекулы). В частности метод ИППЯ широко применяется для исследования механизмов каталитических реакций гомогенного и гетерогенного гидрирования. Существенным вопросом в этой области является влияние природы каталитических центров на механизм присоединения водорода к ненасыщенной связи. Отдельную фундаментальную значимость имеет изучение ядерных спиновых изомеров этилена и процессов их взаимопревращения, осуществляемое с помощью метода гетерогенного ИППЯ. Этилен является важной молекулой как для фундаментальной физики, так и для химической промышленности, поскольку участвует в многочисленных химических процессах: полимеризации, олигомеризации, окислении, алкилировании и других.

Другой не менее важной областью применения гиперполяризованных веществ являются исследования метаболизма в реальном времени, открывающие значительные диагностические возможности. Разработка подходов к гиперполяризации биомолекул, вовлеченных в ключевые метаболические пути, затрагиваемые различными патологиями, является чрезвычайно важной задачей для дальнейшего развития применения МРТ в медицине и улучшения ее возможностей в контексте ранней диагностики патологических изменений. Значительным потенциалом для гиперполяризации биомолекул обладает модификация метода ИППЯ – PHIP-SAH, позволяющая поляризовать биомолекулы, содержащие карбоксильную группу. Еще одним перспективным подходом для гиперполяризации биомолекул является метод усиления сигналов ЯМР путем обратимого взаимодействия параводорода с металлическим комплексом (SABRE). Метод SABRE позволяет поляризовать биомолекулы по ядрам ^{15}N , что открывает новые возможности для изучения азотсодержащих метаболитов, лекарственных веществ и процессов их превращения в биологических системах.

Данная диссертационная работа посвящена развитию метода ИППЯ и метода SABRE для получения новой фундаментальной информации о взаимопревращении ядерных спиновых изомеров этилена и разработки подходов к получению новых контрастных агентов для МРТ (^{13}C]формиат, $[1,3-^{13}\text{C}_2]$ ацетоацетат, $[^{15}\text{N}_3]$ метронидазол). Работа объединяет фундаментальные задачи химической физики с прикладными задачами создания гиперполяризованных контрастных агентов и молекулярных зондов для исследования метаболизма. Таким образом, нет сомнений в том, что диссертационная работа Свизова Сергея Владимировича посвящена решению актуальных задач в области методов ЯМР/МРТ и их значимость не вызывает сомнений.

Рецензируемая диссертационная работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте «Международный томографический центр» СО РАН, который является одним из мировых лидеров в области развития и применения методов гиперполяризации ЯМР. Именно сотрудниками данного института была показана принципиальная возможность наблюдения эффекта гетерогенного ИППЯ. Более того, сотрудники данного института опубликовали множество ключевых работ, посвященных методам гиперполяризации SABRE и PHIP-SAH.

Диссертационная работа оформлена в соответствии с требованиями ВАК и включает введение, три главы, посвященные обзору литературы, описанию экспериментальных методов, результатов и их обсуждению, а также выводы, список сокращений и условных обозначений, список опубликованных по теме диссертации работ, список цитируемой литературы, приложения и благодарности. Общий объем работы составляет 170 страниц с 51 рисунком. Список литературы содержит 239 наименований.

В **первой главе** приведен обзор литературы по теме диссертационной работы. Кратко описываются существующие на данный момент методы гиперполяризации, в том числе метод индуцированной параводородом поляризации ядер, и его модификации (PHIP-SAH), а также метод усиления сигналов ЯМР путем обратимого взаимодействия параводорода с металлическим комплексом (SABRE). Описаны основы данных методов, их практические применения и перспективы развития. Кроме того, описаны основы ядерного спинового изомеризма и существующие методы обогащения ядерных спиновых изомеров различных молекул, включая этилен.

Вторая глава посвящена методической части работы, в которой приведены список использовавшихся материалов и реактивов, методики экспериментов по гиперполяризации, синтеза использованных предшественников, а также методики приготовления катализаторов, использованных в работе, и их характеристики.

Третья глава посвящена описанию и обсуждению полученных в диссертационной работе результатов. В свою очередь, глава делится на 6 разделов. В **первом разделе третьей главы** описаны результаты исследования влияния распределения активного компонента катализаторов $\text{Pd}_1/\text{ND}@\text{G}$ и $\text{Pd}_n/\text{ND}@\text{G}$ на их активность в парном присоединении водорода к пропину в реакции селективного гидрирования. Предпосылкой данного исследования послужили литературные данные, в которых было показано, что активность катализатора в парном присоединении водорода к кратной связи в реакции гетерогенного гидрирования напрямую зависит от структуры его каталитических центров. Для изучения данного вопроса были выбраны катализаторы $\text{Pd}_1/\text{ND}@\text{G}$ и $\text{Pd}_n/\text{ND}@\text{G}$, поскольку для них ранее была показана крайне высокая активность в реакции селективного гидрирования ацетилена. В результате исследования катализаторов на активность в парном присоединении диссертантом было показано, что катализатор с одноатомным распределением палладия $\text{Pd}_1/\text{ND}@\text{G}$ активнее в парном присоединении водорода примерно в 6 раз по сравнению с катализатором $\text{Pd}_n/\text{ND}@\text{G}$.

Во **втором разделе третьей главы** описаны результаты исследования активности в реакции селективного гидрирования ацетилена параводородом трех иммобилизованных катализаторов родия и иридия ($\text{Ir-P}@\text{SiO}_2$, $\text{Ir-S}@\text{SiO}_2$ и $\text{Rh-S}@\text{SiO}_2$). Ранее в литературе был предложен подход для обогащения ядерных спиновых изомеров этилена на основе селективного гидрирования ацетилена параводородом. Данный эффект основан на том, что полный ядерный спин молекулы параводорода равен 0 и, следовательно, молекулы этилена с полным ядерным спином 2 не образуются при 100% парном присоединении параводородом к ацетилену, что и приводит к обогащению ядерных спиновых изомеров этилена с $I = 0$ и 1. В результате проведенного исследования диссертантом было показано, что при гидрировании ацетилена на катализаторе $\text{Ir-P}@\text{SiO}_2$ сигнал этилена имеет сложную антифазную структуру, что объясняется усилением сигналов от атомов водорода, пришедших из параводорода. Более того, моделирование спектров ЯМР гиперполяризованного ^{13}C этилена в предположении *син*-присоединения параводорода к тройной связи ацетилена подтвердило наблюдаемую форму линий сигнала. Полученные результаты косвенно указывают, что благодаря парному пути присоединения параводорода происходит обогащение молекул $^{12}\text{C}_2\text{H}_4$ ядерными спиновыми изомерами.

Третий раздел третьей главы посвящен исследованию трех различных типов гетерогенных катализаторов, использованных для получения этилена путем гетерогенного гидрирования ацетилена в газовой фазе с использованием параводорода. Для оценки дисбаланса ядерных спиновых изомеров этилена методом ЯМР была использована реакция электрофильного присоединения с Br_2 , растворенным в D_2O . В результате диссертантом было показано, что анализ формы линий усиленных сигналов ЯМР от продукта взаимодействия этилена с бромной водой позволяет выявлять неравновесное соотношение ядерных спиновых изомеров этилена. Также было показано, что изменение формы линии ЯМР ^1H продукта взаимодействия этилена с бромной водой со временем хранения этилена отражает динамику процессов установления равновесия между ядерными спиновыми

изомерами этилена и дополнительно подтверждает соотношение процессов установления равновесия с характерными временами, полученными из аппроксимаций.

В четвертом и пятом разделе третьей главы диссертантом метод PHIP-SAH был использован для гиперполяризации двух важных биомолекул – $[^{13}\text{C}]$ формиат натрия и $[1,3-^{13}\text{C}_2]$ ацетоацетата натрия. Метод PHIP-SAH является одним из самых перспективных подходов для получения гиперполяризованных молекул в биосовместимых растворах, что критически важно для потенциальных применений в МРТ-диагностике различных заболеваний. На данный момент большинство исследований, посвященных методу PHIP-SAH, концентрируются на гиперполяризации пирувата. Двумя другими перспективными молекулами в этом отношении являются формиат и ацетоацетат. Обе молекулы представляют значительный интерес для изучения ключевых метаболических процессов. В результате работы диссертант успешно продемонстрировал возможность применения метода PHIP-SAH для гиперполяризации обеих молекул и более того выявил многие проблемы и ограничения метода PHIP-SAH, что критически важно для развития области методов гиперполяризации на основе PHIP-SAH.

В заключительном шестом разделе третьей главы изучался вопрос возможности гиперполяризации $[^{15}\text{N}_3]$ метронидазола методом SABRE в биосовместимой среде. Одним из перспективных подходов для гиперполяризации биомолекулы по ядрам ^{15}N является метод SABRE. Для потенциальных применений в МРТ-диагностике особый интерес представляют нитроимидазолы, которые были эффективно гиперполяризованы с помощью метода SABRE. Однако существенным ограничением существующих подходов является необходимость очистки гиперполяризованного образца от токсичных растворителя и катализатора SABRE. Недавно был предложен подход CASH-SABRE, позволяющий поляризовать молекулы в водных растворах. В своей работе диссертант использовал подход CASH-SABRE для гиперполяризации $[^{15}\text{N}_3]$ метронидазола и показал его эффективность как с точки зрения уровней поляризации, так и с точки зрения биосовместимости итогового раствора. Данная часть работы открывает путь к исследованию метаболизма нитроимидазолов *in vitro* и *in vivo* с использованием гиперполяризованных образцов в магнитно-резонансном анализе.

Приведенное выше краткое изложение полученных Свизовым Сергеем Владимировичем результатов ясно показывает, что объем работы полностью соответствует требуемому для подтверждения высокой квалификации соискателя степени кандидата химических наук. Достоверность результатов обеспечивается применением современных физико-химических методов исследования и согласованностью данных, полученных с их помощью. Обсуждение результатов и сопоставление собственных экспериментальных данных с результатами других исследователей носит критический характер и проведено на высоком современном уровне.

Вместе с тем можно сделать несколько критических замечаний по работе. Прежде всего, выскажу два соображения общего характера.

Во-первых, несмотря на значительный объем проделанной работы по созданию дисбаланса между ядерными спиновыми изомерами этилена и изучению их динамики, полученных результатов всё еще недостаточно для детального понимания процессов их взаимопревращения и всех факторов, определяющих этот процесс. Требуется более систематическое изучение ключевых факторов, способных влиять на динамику

установления равновесия, в частности давления и температуры. Тем не менее, в диссертации С. В. Связова проведены очень важные исследования в этом направлении.

Во-вторых, в экспериментальной работе по физической химии большое внимание должно уделяться проверке воспроизводимости полученных результатов и оценке погрешностей измерений. В диссертации об этом приводится недостаточно сведений.

Имеется также ряд более конкретных замечаний:

1. В разделе 3.6 описана процедура, позволяющая гиперполяризовать 32 мМ $[^{15}\text{N}_3]$ метронидазола. Достаточно ли данная концентрация для проведения экспериментов, предполагающих введение раствора лабораторным животным?
2. В разделе 3.6 также показано, что время T_1 для группы $^{15}\text{NO}_2$ в метронидазоле составляет приблизительно 11,5 мин в водной фазе при магнитном поле 1,4 Тл. Будет ли значение T_1 существенно изменяться после введения раствора в кровотоки лабораторного животного?
3. Несмотря на то, что в разделах 3.4 и 3.5 автору удалось поляризовать целевые молекулы, возникает закономерный вопрос о биосовместимости полученных растворов. Насколько эти растворы пригодны для работы с биологическими объектами и каким образом можно обеспечить или повысить их биосовместимость?
4. Автор в разделе 3.5 показывает, что помимо гиперполяризованного $[1,3-^{13}\text{C}_2]$ ацетоацетата натрия в растворе присутствует множество других молекул даже после значительной оптимизации. Есть ли альтернативные способы применения предложенной процедуры, помимо получения ацетоацетата в качестве финального продукта?
5. В разделе 3.3 автор использует катализаторы, обеспечивающие $\geq 50\%$ *син*-присоединения. Есть ли возможность использовать гетерогенный катализатор, обеспечивающий только *анти*-присоединение?
6. В разделе 3.3 автор показывает, что характерное время установления равновесия между ядерными спиновыми изомерами этилена, обладающими различной пространственной симметрией, составляет порядка 1000–2000 с. Можно ли увеличить это время и, если да, то каким образом?

Приведенные замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую высокую оценку работы. Все полученные результаты и сделанные на их основе выводы достоверны. Полученные автором результаты полно и корректно представлены в автореферате диссертации и в 5 статьях в зарубежных и отечественных рецензируемых журналах. Они неоднократно представлялись на российских и зарубежных конференциях (8 тезисов докладов).

Таким образом, диссертационная работа Связова Сергея Владимировича «Развитие методов ядерной спиновой гиперполяризации на основе параводорода: от получения контрастных агентов до обогащения ядерных спиновых изомеров этилена» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей существенное значение для развития соответствующей отрасли знаний. Результаты диссертации имеют как фундаментальную научную ценность, так и прикладную ценность в области методов гиперполяризации ЯМР. Полученная информация

может быть использована как для разработки методов гиперполяризации на основе ядерных спиновых изомеров этилена, так и для получения новых гиперполяризованных контрастных агентов.

Диссертация соответствует требованиям пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями, внесенными Постановлением правительства РФ №335 от 21 апреля 2016 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, а ее автор, Свиязов Сергей Владимирович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности **1.3.17. Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества.**

Отзыв подготовлен Гуда Александром Александровичем, доктором физико-математических наук (специальность 01.04.15 Физика и технология наноструктур, атомная и молекулярная физика), заведующим научной лабораторией Международного исследовательского института интеллектуальных материалов федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» (344090, г. Ростов-на-Дону, ул. Андрея Сладкова, д. 178/24, тел.: +7(863) 218-40-00, e-mail: guda@sfedu.ru).

Отзыв обсуждён и утверждён на заседании Ученого совета Международного исследовательского института интеллектуальных материалов ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (протокол № 450-04/10 от 07.08.2026 г.).



Гуда Александр Александрович
доктор физико-математических наук
(специальность 01.04.15 Физика и технология наноструктур,
атомная и молекулярная физика),
заведующий научной лабораторией,
Международный исследовательский институт интеллектуальных материалов
Федерального государственного автономного образовательного учреждения
высшего образования «Южный федеральный университет»,



Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Личную подпись Гуды А.А.
ЗАВЕРЕНО:

Главный специалист по управлению персоналом

Ильина И.И.
07.08.2026 г.