

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального Государственного
Бюджетного Учреждения Науки

«Федеральный исследовательский центр

«Казанский научный центр

Российской академии наук»

Член-корр. РАН, д.ф.-м.н.
Калачев Алексей Алексеевич



09 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРАГИЗАЦИИ

Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» на диссертацию **Маркелова Данила Андреевича «Спиновая динамика в индуцируемой параводородом поляризации ядер: спиновый порядок и гетероядерный перенос поляризации в сильном магнитном поле»**, представленной на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – «химическая физика горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества»

Диссертационная работа Маркелова Д. А. посвящена, несомненно, **актуальной** задаче, связанной с повышением чувствительности спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) за счет создания неравновесной населенности ядерных спиновых уровней энергии. Так, именно низкая чувствительность методов ЯМР, обусловленная малостью магнитных моментов ядер, накладывает ограничения на область применения магнитного резонанса. Особенно остро эта проблема проявляется в биомедицинских приложениях ЯМР, в которых регистрация сигнала возможна только для ядер ^1H воды, в то время как информация о других соединениях и других магнитных гетероядрах (^{13}C , ^{15}N , ^{31}P и др.) зачастую остается скрытой без применения специальных методов гиперполяризации – тема, к которой относится представленная диссертация. **Новизна исследования** заключается в разработке автором новых методов гиперполяризации ядер на основе молекулярного параводорода – спинового изомера молекулярного водорода с равным нулю ядерным спином. **Практическая значимость** работы состоит в том, что в работе представлены методы для создания гетероядерной гиперполяризации на базе стандартного ЯМР спектрометра без использования внешних устройств-поляризаторов, благодаря чему ЯМР с высокой чувствительностью в дальнейшем станет более доступным для рутинных применений в химико-биологических исследованиях.

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов не вызывает сомнений, поскольку они базируются на большом объеме экспериментальных данных, в большинстве случаев, подтвержденных также теоретическими расчетами. Кроме того, по теме диссертации автором опубликованы четыре статьи в высокорейтинговых журналах (две из которых в журналах первого квартиля Q_1). Материалы диссертации также неоднократно докладывались на международных конференциях.

Диссертационная работа Маркелова Д. А. изложена на 138 страницах машинописного текста, содержит 43 рисунка и 3 таблицы. Работа состоит из введения, трех глав, заключения и выводов, списка сокращений, а также списка цитируемой литературы из 141 источника.

Во Введении автором обосновывается актуальность работы, описывается разработанность темы, формулируются цели и задачи исследования, научная новизна работы, приводятся теоретическая и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности полученных результатов, личный вклад соискателя, а также сведения об апробации работы.

В Главе 1 проводится подробный литературный обзор существующих методов создания гиперполяризации на основе параводорода: с гидрированием ненасыщенных субстратов (метод ИППЯ) и за счет обратимого обмена параводорода и субстрата с комплексом (метод SABRE). Обсуждаются классические эксперименты ИППЯ с гидрированием в сильном поле (PASADENA), а также с адиабатическим переносом из слабого поля в сильное (ALTADENA). Описывается формализм антипересечений уровней энергии (АПУ) – важнейшего приближения, позволяющего существенно упростить аналитическое рассмотрение переноса поляризации, сведя задачу к рассмотрению двухуровневой системы. На основе АПУ рассматривается метод SABRE в ультраслабых магнитных полях для переноса поляризации на гетероядро (метод SABRE-SHEATH). Глава заканчивается рассмотрением переноса поляризации на ядра ^{15}N в рамках АПУ в сильном магнитном поле с помощью РЧ импульсов магнитного поля по каналу ^{15}N (метод LIGHT-SABRE). В целом, в главе дано подробное и понятное представление об экспериментальных возможностях методов ИППЯ и SABRE, приведен класс поляризуемых субстратов, а также представлены основные теоретические выкладки в рамках АПУ, позволяющие наглядно понять спиновую динамику SABRE.

Глава 2 посвящена методам исследования, использованным Маркеловым Д. А. в диссертационной работе. Так, приводится описание экспериментальной установки для проведения экспериментов SABRE на базе ЯМР спектрометра с автоматизированной системой подачи газа в образец. Также довольно подробно излагается методология проведенных численных расчетов переноса поляризации SABRE, при проведении которых учитывалась когерентная и некогерентная спиновая динамика. Отмечу, что автором самостоятельно были

написаны все компьютерные программы, без использования сторонних готовых пакетов, что свидетельствует о высоком уровне владения автором теоретическими основами спиновой динамики. Также в главе описываются используемые в работе образцы и методы их приготовления.

Наиболее содержательная часть работы приводится в **Главе 3 (результаты и обсуждение)**. Глава разделена на три раздела, в каждом из которых автором рассматриваются разные аспекты переноса поляризации на ядра ^{15}N субстратов в сильном магнитном поле. Раздел 3.1. посвящен вопросу о том, каким спиновым порядком описывается растворенный в образце молекулярный водород в экспериментах SABRE. Автором было показано, что, на первый взгляд очевидный ответ, согласно которому в образце присутствует только параводород – оказался неверным, и в дополнение к параводороду генерируется также неравновесный ортоводород. Сначала автором была предложена теоретическая модель для генерации ортоводорода, которая заключается в когерентном смешивании синглетного и триплетного состояний на каталитическом комплексе за счет разности ларморовских частот Δ ядер ^1H . Были проведены численные расчеты кинетики населенностей синглет-триплетных состояний, которые предсказывали генерацию неравновесного ортоводорода. Немаловажно отметить, что Маркеловым Д. А. были также проведены экспериментальные ЯМР исследования, а сам процесс генерации ортоводорода в образце был обнаружен косвенным образом - по поведению гиперполяризованного сигнала ядер ^{15}N . Убедительно был сделан вывод о важности учитывать процесс генерации неравновесного ортоводорода для дальнейшей разработки и оптимизации методов SABRE как в сильном магнитном поле (9.4 Т) - являющихся особенностью данной работы - так и в ультраслабых магнитных полях (ниже 1 мкТл). В разделе 3.2. Маркеловым Д. А. исследуются возможности адиабатических процессов для переноса поляризации на ядра ^{15}N в сильном поле. Для этого автором были предложены протоколы эксперимента, в которых амплитуда магнитного РЧ поля адиабатически модулирована и переключается до нулевого значения. Немаловажно отметить, что в главе проводится аналитическое рассмотрение спиновой динамики и определяются оптимальные параметры РЧ полей. Наиболее интересным результатом в этой главе, на мой взгляд, является то, что адиабатические методы позволяют повысить эффективность поляризации ядер ^{15}N в случае медленного обмена субстрата с каталитическим комплексом. В разделе 3.3, наиболее объемном разделе диссертации, рассматривается перенос поляризации в сильном магнитном поле для каталитических комплексов с химически неэквивалентными ядрами ^1H , которые, как подчеркивает автор, ранее подробным образом не рассматривалась. Автором для переноса поляризации была предложена импульсная последовательность DRF-SABRE с РЧ полями, действующими на ядра ^1H и ^{15}N . Далее подробно описывается спиновая динамика под действием предложенного двухканального возбуждения,

делается вывод о необходимости использовать слабые, близкие к резонансу РЧ поля. Немаловажно отметить, что предложенный метод был также реализован экспериментально для ^{15}N гиперполяризации антибиотиков (метронидазол, тинидазол и др.), а также потенциального противоопухолевого препарата класса селенадиазолов. В целом, можно сказать, что Маркелов Д. А. очень тщательно подошел к оптимизации методов SABRE и выполнил значительный объем теоретических расчетов, в том числе аналитически и численно, а также провел экспериментальную реализацию предложенных им подходов.

Таким образом, результаты диссертации полностью обоснованы и подтверждены приведенными в работе экспериментальными и теоретическими выкладками. К работе нет замечаний принципиального характера, которые бы повлияли на общую положительную оценку диссертации. Тем не менее, при прочтении возникло несколько вопросов и замечаний:

- 1) Автором показана возможность усиления ЯМР спектров ядер ^{15}N различных молекул на основе параводорода. Однако не менее важной задачей, особенно для продвижения в сторону практических применений методов гиперполяризации, является и последующее сохранение поляризации. В связи с важностью этого обстоятельства - измерялись ли автором времена продольной T_1 -релаксации ядер ^{15}N и какие характерные значения составляют эти времена в сильном магнитном поле?
- 2) В главе 2.2. автором приводятся линейные уравнения, описывающие спиновую динамику SABRE и упоминается о том, что линейное приближение верно только для быстрого обмена водорода с комплексом. Можно ли улучшить согласие численных расчетов с экспериментом, например, на рис. 40, 43а, если учесть нелинейные эффекты?
- 3) В диссертации неоднократно используется термин спиновый порядок. Хотелось бы узнать, как физический параметр характеризует (задает) этот термин, позволяет его величину?

Представленные замечания не снижают ценности и не затрагивают основные результаты представленной диссертационной работы. Работа соответствует пп. 1 и 5 паспорта специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества. Текст автореферата диссертации по своей структуре и полноте полностью соответствует тексту диссертации.

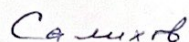
Диссертационная работа **Маркелова Данила Андреевича «Спиновая динамика в индуцируемой параводородом поляризации ядер: спиновый порядок и гетероядерный перенос поляризации в сильном магнитном поле»** полностью соответствует пп. 9-14 «Положения о присуждении учетных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее

автор, Маркелов Данил Андреевич, заслуживает присуждения искомой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 Химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества. Отзыв на диссертационную работу заслушан и утверждён на Ученом совете Казанского физико-технического института им Е.К. Завойского - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» (протокол №22 от 17 сентября 2025 г.).

Научный руководитель Федерального Государственного Бюджетного
Учреждения Науки «Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук» по направлению «физика»
Академик РАН, доктор физико-математических наук (специальность 01.04.11 - физика
магнитных явлений)
телефон: 8 (843) 231 91 06
E-mail: kevsalikhov@mail.ru
Салихов Кев Минуллинович

Я, Салихов Кев Минуллинович, даю своё согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.150.01, и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

17 сентября 2025 г.



Салихов К. М.

Руководитель Казанского физико-технического института им Е.К. Завойского - обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», кандидат физико-математических наук

17 сентября 2025 г.



Хантимеров С.М.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»
Почтовый адрес: 420111, Российская Федерация, Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского, 2/31, а/я 261,
Телефон: +7(843) 231-90-00
Факс: +7(843) 292-77-45
E-mail: presidium@knc.ru