

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.150.01 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ИНСТИТУТА ХИМИЧЕСКОЙ КИНЕТИКИ И ГОРЕНИЯ
ИМ. В. В. ВОЕВОДСКОГО СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 22.11.2023, № 30

О присуждении Трепаковой Александре Игоревне, гражданке Российской Федерации, учёной степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация *«Развитие метода магнитно-резонансной визуализации по ядрам ^{13}C и ^{15}N поляризованных параводородом молекул»* в виде рукописи по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества» принята к защите 15 сентября 2023 г., протокол № 25, диссертационным советом 24.1.150.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической кинетики и горения им. В. В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН), Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, д. 3, приказ о создании диссертационного совета № 1511/нк-от 25.11.2016 года.

Соискатель, *Трепакова Александра Игоревна*, 1995 года рождения, на момент защиты диссертации работает в должности младшего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), г. Новосибирск.

Диссертация выполнена в лаборатории магнитно-резонансной микротомографии МТЦ СО РАН.

Научный руководитель – член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор **Коптюг Игорь Валентинович**, руководитель научного направления Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН), г. Новосибирск.

Официальные оппоненты:

Бабайлов Сергей Павлович, доктор химических наук, 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), г. Новосибирск;

Морозов Евгений Владимирович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной спектроскопии и анализа, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН (ИХХТ СО РАН), г. Красноярск, – дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Ведущая организация, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ), г. Москва, в своем положительном заключении, подписанном доктором физико-математических наук, профессором кафедры медицинской физики физического факультета МГУ **Пироговым Юрием Андреевичем**, утвержденном заведующим кафедры медицинской физики Физического факультета МГУ, академиком РАН **Панченко Владиславом Яковлевичем**, заместителем декана физического факультета МГУ, доктором физико-математических наук, профессором Форш Павлом Анатольевичем, указала, что данная диссертационная работа удовлетворяет требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения учёных степеней», утверждённом

Постановлением правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), а её автор, Трепакова А.И., заслуживает присвоения ей искомой учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17 – «химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества».

В положительном заключении ведущей организации имеются следующие замечания и вопросы.

1. Полученные в диссертации значения отношения сигнала к шуму (ОСШ), которые автор оценивает в несколько сотен и даже тысяч единиц, представляются завышенными. Возможно, это связано с выбранной автором, но не описанной в работе процедурой измерения среднего значения шума и его среднеквадратичного отклонения. Поэтому наблюдается противоречие между декларируемым высоким ОСШ и достигнутой низкой детализацией изображений. При указанных значениях ОСШ можно было бы на порядок уменьшить объем сканируемых вокселей и повысить детализацию изображений.

2. На ряде изображений (рис. 17, 19, 22, 25, два изображения на рис. 26) отсутствуют шкалы яркости. Хотя на некоторых изображениях они все же имеются, принцип калибровки их яркости не раскрывается.

3. Подписи к рисункам, к сожалению, малоинформативны – было бы правильно для каждого изображения указать наиболее существенную информацию – что на рисунке изображено, какой образец и в каком поле испытывался, какая импульсная последовательность применялась для съемки, сколько времени осуществлялось сканирование. Вместо этого приходится разыскивать параметры сканирования в разных разделах.

4. Применяемый в работе 7-Тл МРТ сканер обозначен в тексте как томограф для животных. Но поскольку эксперименты на животных не проводились, лучше было бы называть 7-Тл прибор томографом с горизонтальным полем, а 9.4-Тл спектрометр с градиентной системой микротомографом с вертикальным полем.

5. Неясно, зачем на стр. 33 приведены формулы для волновых функций синглетного и триплетного состояний. Никакие операции в ходе изложения с ними не проводятся, они ничего не проясняют и для чего приводятся непонятно.

6. В литературном обзоре имеются не вполне корректные утверждения. Например, при описании К-пространства на стр. 22-23 сказано: «Матрица имеет симметрию, в которой верхняя правая четверть матрицы и нижняя левая четверть одинаковы. Также одинаковы верхняя левая и нижняя правая четверти матрицы». На деле это справедливо только для действительной части матрицы, тогда как у мнимой её части эти четверти отличаются знаком.

7. Вместе с тем остается неясным, по каким критериям производился выбор размера матрицы при записи исходных данных и размер матрицы при заполнении нулями, в частности, в исследованиях с метронидазолом- $^{15}\text{N}_2$, метронидазолом- $^{15}\text{N}_3$ и ниморазолом- $^{15}\text{N}_3$, где размер матрицы при заполнении нулями был 512×512 .

8. Названия разделов 3.1.1. и 3.1.2. сформулированы в виде «Эксперименты с этилацетатом» и «Эксперименты с аллилпируватом», в то время как результаты представлены для обогащенных изотопом ^{13}C соединений (^{13}C -этилацетат и ^{13}C -аллилпируват). Это следовало бы конкретизировать.

9. В работе не отмечено, какие значения отношения сигнал/шум являются оптимальными и приемлемыми для биомедицинских исследований. Насколько достигнутые в работе отношения сигнал/шум позволят использовать представленные методы в реальных биомедицинских исследованиях и насколько данные значения ОСШ изменятся в процессе проведения *in vivo* экспериментов?

Соискатель имеет 19 научных работ (из них 7 по теме диссертации), опубликованных в отечественных и международных рецензируемых научных

изданиях, входящих в список ВАК. 7 работ опубликованы в трудах международных конференций и симпозиумов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Pravdivtsev A. N., Skovpin I.V., **Svyatova A.I.**, Chukanov N.V., Kovtunova L.M., Bukhtiyarov V.I., Chekmenev E. Y., Kovtunov K.V., Hövener J.-B. Chemical Exchange Reaction Effect on Polarization Transfer Efficiency in SLIC-SABRE // J. Phys. Chem. A. – 2018. – V. 122. – № 46. – P. 9107-9114. DOI: [10.1021/acs.jpca.8b07163](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b07163).
2. **Svyatova A.**, Skovpin I.V., Chukanov N.V., Kovtunov K.V., Chekmenev E. Y., Pravdivtsev A.N., Hövener J.-B., Koptyug I.V. ¹⁵N MRI of SLIC-SABRE Hyperpolarized ¹⁵N-Labelled Pyridine and Nicotinamide // Chem. – A Eur. J. – 2019. – V. 25. – № 36. – P. 8465-8470. DOI: [10.1002/chem.201900430](https://doi.org/10.1002/chem.201900430).
3. Skovpin I.V., **Svyatova A.**, Chukanov N.V., Chekmenev E.Y., Kovtunov K.V., Koptyug I.V. ¹⁵N Hyperpolarization of Dalfampridine at Natural Abundance for Magnetic Resonance Imaging // Chem. – A Eur. J. – 2019. – V. 25. – № 55. – P. 12694-12697. DOI: [10.1002/chem.201902724](https://doi.org/10.1002/chem.201902724).
4. Salnikov O.G., Chukanov N.V., **Svyatova A.**, Trofimov I.A., Kabir M.S.H., Gelovani J. G., Kovtunov K.V., Koptyug I.V., Chekmenev E. Y. ¹⁵N NMR Hyperpolarization of Radiosensitizing Antibiotic Nimorazole via Reversible Parahydrogen Exchange in Microtesla Magnetic Fields // Angew. Chemie Int. Ed. – 2020. – V. 60. – № 5. – P. 2406-2413. DOI: [10.1002/anie.202011698](https://doi.org/10.1002/anie.202011698).
5. Birchall J.R., Kabir M.S.H., Salnikov O.G., Chukanov N.V., **Svyatova A.**, Kovtunov K.V., Koptyug I.V., Gelovani J.G., Goodson B.M., Pham W., Chekmenev E.Y. Quantifying the effects of quadrupolar sinks: Via ¹⁵N relaxation dynamics in metronidazoles hyperpolarized via SABRE-SHEATH // Chem. Commun. – 2020. – V. 56. – № 64. – P. 9098-9101. DOI: [10.1039/D0CC03994B](https://doi.org/10.1039/D0CC03994B).

6. **Svyatova A.**, Kozinenko V.P., Chukanov N.V., Burueva D.B., Chekmenev E.Y., Chen Y.-W., Hwang D.W., Kovtunov K.V., Koptyug I.V. PHIP hyperpolarized [1-¹³C]pyruvate and [1-¹³C]acetate esters via PH-INEPT polarization transfer monitored by ¹³C NMR and MRI // Sci. Rep. – 2021. – V. 11. – № 1. – P. 5646. DOI: [10.1038/s41598-021-85136-2](https://doi.org/10.1038/s41598-021-85136-2).
7. **Trepakova A.I.**, Skovpin I.V., Chukanov N.V., Salnikov O.G., Chekmenev E.Y., Pravdivtsev A.N., Hövener J.-B., Koptyug I.V. Subsecond Three-Dimensional Nitrogen-15 Magnetic Resonance Imaging Facilitated by Parahydrogen-Based Hyperpolarization // J. Phys. Chem. Lett. – 2022. – V. 13. – № 44. – P. 10253-10260. DOI: [10.1021/acs.jpcclett.2c02705](https://doi.org/10.1021/acs.jpcclett.2c02705).

На автореферат диссертации поступило 4 отзыва. Все отзывы положительные и содержат замечания. Отзывы поступили от:

доктора физико-математических наук **Чижики Владимира Ивановича**, профессора (по кафедре радиофизики), профессора кафедры ядерно-физических методов исследования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»;

кандидата химических наук **Кирютина Алексея Сергеевича**, старшего научного сотрудника лаборатории фотохимических радикальных реакций МТЦ СО РАН;

кандидата физико-математических наук **Васильева Сергея Геннадьевича**, старшего научного сотрудника лаборатории ЯМР АЦКП Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской физики Российской академии наук;

доктора физико-математических наук, профессора **Скирды Владимира Дмитриевича**, заведующего кафедрой физики молекулярных систем и кандидата физико-математических наук **Мельниковой Дарьи Леонидовны**, доцента кафедры физики молекулярных систем Федерального

государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет».

В отзывах на автореферат имеются следующие вопросы и замечания: (1) замечание об изложении двух компонентов одной задачи в разных пунктах, об отсутствии указания критерия оценки оптимальности импульсных последовательностей, об отсутствии признака дискуссионности в четвертом положении, (2) об отсутствии указания параметров импульсных последовательностей для МРТ, (3) об отсутствии пояснения разницы в уровнях поляризации для фампридина и фампридина- ^{15}N , об отсутствии пояснения в различии мультиплетности спектров, (4) замечания по оформлению (*Чижик В.И.*); (5) об отсутствии переноса поляризации методом SLIC-SABRE для производных имидазола и сравнении методов с использованием SLIC-SABRE или слабых магнитных полей, (6) о влиянии наличия двух пиков в спектре ЯМР на метод регистрации МРТ, (7) о выборе значения слабого магнитного поля для переноса поляризации в экспериментах с пропаргилпируватом и винилацетатом (*Кирютин А.С.*); (8) о правильности формулировок для описания сути гиперполяризации, (9) об отсутствии пояснения разницы в уровнях поляризации для фампридина и фампридина- ^{15}N (*Васильев В.Г.*); (10) о терминологических погрешностях (*Скирда В.Д., Мельникова Д.Л.*).

В положительных отзывах оппонентов имеются следующие замечания и вопросы:

Бабайлов С.П.:

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) В.Г. Derendyaev, V.I. Mamatyuk and V.A. Koptyug , *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.

Морозов Е.В.:

1. При описании физических принципов работы метода магнитно-резонансной томографии и явления ЯМР в целом упор сделан на классическое векторное представление. Однако в контексте всей диссертационной работы (с учетом активного манипулирования спиновой системой посредством изоэренных импульсных последовательностей) более уместным было бы представление этого раздела в современных квантово-механических терминах (с использованием понятий матрицы плотности, спинового гамильтониана).

2. При описании сущности ядерной магнитной релаксации необходимо было упомянуть флуктуации локальных магнитных полей как основную причину рассеяния энергии спиновой системой. Это позволило бы, в том числе, более ясно представить в тексте работы значимость механизма

парамагнитной релаксации, обусловленной превалярованием электронного магнитного момента над ядерным (в 658 раз).

3. Из текста диссертационной работы не очень понятно, как технически осуществлялся перенос исследуемых систем из слабого (нулевого) магнитного поля в ЯМР спектрометр и обратно, а именно – применялась ли популярная для таких исследований пневматическая система (движение ампулы сжатым воздухом с большой скоростью по шахте между соосно установленными ЯМР магнитом и резервуаром) или работа осуществлялась ручным перемещением.

4. Как известно, малый диапазон шкалы химических сдвигов протонов позволяет в большинстве случаев избежать артефактов химического сдвига на протонных МР изображениях. В тексте диссертационной работы не освещено, стоит ли ожидать появления таких артефактов в гетероядерной МРТ в связи с широким диапазоном шкалы химических сдвигов ядер ^{13}C и ^{15}N .

5. В тексте работы присутствуют опечатки (например, на стр.11, 12, 66, 77); также стилистически верно было бы использовать русскоязычную аббревиатуру для SABRE (по аналогии с ИППЯ), и наоборот, англоязычную для 2D (общепринято обозначать как 2D).

Во всех отзывах отдельно отмечается, что указанные замечания не снижают научной и практической значимости диссертационной работы. Все отзывы заканчиваются выводом, что диссертационная работа Трепаковой А.И. **полностью соответствует** требованиям, которые ВАК предъявляет к кандидатским диссертациям, а её автор – Трепакова А.И. – заслуживает присуждения учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.17.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается компетентностью оппонентов и сотрудников ведущей организации в области физики магнитного резонанса, что подтверждается наличием у них публикаций ряда научных работ в данной области

исследований, в том числе соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя и опубликованных в ведущих российских и международных журналах и изданиях.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Выполнено сравнение способов переноса поляризации на гетероядро для ^{13}C -этилацетат и ^{13}C -аллилпируват в экспериментах с применением индуцированной параводородом поляризации ядер.

Получены двумерные изображения МРТ по ядрам ^{13}C таких соединений как ^{13}C -этилацетат и ^{13}C -аллилпируват в экспериментах с использованием индуцированной параводородом поляризации ядер для создания гиперполяризации и применения импульсных последовательностей для переноса поляризации на гетероядро ^{13}C .

Получены двумерные изображения МРТ по ядрам ^{15}N таких соединений как $^{15}\text{N}_3$ -ниморазол, $^{15}\text{N}_2$ -метронидазол и $^{15}\text{N}_3$ -метронидазол в экспериментах с использованием метода усиления сигнала в процессе обратимого обмена для создания гиперполяризации и условий слабого магнитного поля для переноса поляризации на гетероядро ^{15}N .

Продемонстрирован подход с использованием импульсной последовательности SLIC-SABRE для получения двухмерных и трехмерных изображений МРТ по ядрам ^{15}N . Гиперполяризованы с помощью метода SLIC-SABRE такие соединения как ^{15}N -никотинамид, фампридин, ^{15}N -фампридин, 4-диметиламинопиридин. Определена наиболее подходящая импульсная последовательность для регистрации изображений МРТ по ядрам ^{15}N для соединений гиперполяризованных с помощью метода SLIC-SABRE.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

Полученные в рамках данной диссертационной работы данные позволяют оценить возможность применения подходов гиперполяризации на основе параводорода для регистрации изображений МРТ по гетероядрам ^{13}C и ^{15}N . Также в работе была объяснена разница в уровне поляризации для

соединения с естественным содержанием изотопом ^{15}N и обогащенного изотопом ^{15}N .

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики заключается в получении изображений МРТ по ядрам ^{15}N и ^{13}C с использованием методов гиперполяризации на основе параводорода. Полученные результаты значительно расширяют возможности МРТ и позволяют разрабатывать новые подходы к контрастированию изображений.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что: *сделанные выводы и полученные научные результаты* основаны на квалифицированном применении современных экспериментальных методов, а также современных теоретических подходов; *проведены* тщательные экспериментальные измерения и полученные результаты согласуются с известной совокупностью экспериментальных данных. Результаты работы опубликованы в научных журналах и неоднократно обсуждались на отечественных и международных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит в проведении экспериментов, анализе и обработке полученных экспериментальных данных, подготовке статей. Соискатель принимала участие в постановке задач данной диссертационной работы, анализе и обсуждении полученных результатов, формулировании выводов.

Диссертация выполнена на высоком научном уровне и представляет собой законченное исследование с актуальными задачами и содержательными, фундаментальными и практически важными результатами. Материалы диссертации соответствуют требованиям (п. 1 «Атомно-молекулярная структура химических частиц и веществ, механизмы химического превращения, молекулярная, энергетическая, химическая и спиновая динамика элементарных процессов...» специальности 1.3.17. Соискатель Трепакова А.И. успешно ответила на все задаваемые ей в ходе заседания вопросы из зала, на замечания оппонентов, ведущей организации и в отзывах на автореферат. Соискатель дала четкие аргументированные

ответы по научным вопросам и согласилась со всеми техническими замечаниями и пожеланиями.

На заседании 22 ноября 2023 г. диссертационный совет постановил: за решение научной задачи, связанной с развитием метода гетероядерной магнитно-резонансной томографии по ядрам ^{13}C и ^{15}N с использованием методов гиперполяризации на основе параводорода, присудить *Трепаковой Александре Игоревне* учёную степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 11 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании и голосовании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени - 16 против присуждения учёной степени - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Зам. председателя диссертационного совета,
д-р физ.-мат. наук, профессор

Дзюба Сергей Андреевич

Ученый секретарь диссертационного совета,
канд. хим. наук

Поздняков Иван Павлович

«23» ноября 2023 г.

