



БОЛЬШЕ ЧЕМ ТОМОГРАФИЯ

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК

30 ЛЕТ

ИНСТИТУТУ "МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ТОМОГРАФИЧЕСКИЙ ЦЕНТР СО РАН"



и технологии

Сибири

и ТЕХНОЛОГИИ
Сибири

НАУКА И ТЕХНОЛОГИИ СИБИРИ

Выпуск 9 — Больше чем томография.

Сентябрь 2023 г.

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Сибирское отделение Российской академии наук».

630090, Россия, Новосибирск,

проспект Академика Лаврентьева, дом 17.

Издатель:

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Сибирское отделение Российской академии наук».

630090, Россия, Новосибирск,

проспект Академика Лаврентьева, дом 17.

Главный редактор:

академик РАН Валентин Николаевич Пармон.

Редакционный совет:

Академики РАН Алексеенко С.В., Бычков И.В., Воевода М.И.,
Деревянко А.П., Колчанов Н.А., Маркович Д.М., Молодин В.И.,
Фомин В.М., д.ф.-м.н Сверчков С.Р., Бородин В.И. – генеральный
директор ООО «Газпром трансгаз Томск», Верховод Д.Б., –
генеральный директор АО «Академпарк», Головко В.М. – заместитель
полномочного представителя Президента РФ в СФО, Пустовой Н.В. –
д.т.н., президент НГТУ НЭТИ, председатель Совета ректоров СФО,
Евтушенков В. П. – основатель АФК "Система".

Редакционная группа:

Заместитель главного редактора Сергей Сверчков, Лариса Деева,
Владимир Ларин, Андрей Соболевский, Татьяна Урбах, Любовь
Батраева, Юлия Андреева.

Фото

авторов представленных материалов и из открытых источников.

Дизайн:

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет
архитектуры, дизайна и искусств имени А.Д. Крячкова» ректор
Багрова Наталья, арт-директор Чешева Татьяна, дизайнеры: Теряева
Анна, Верейкина Алена.

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС 77-82311

от 03.12. 2021 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор).

Адрес редакции: 630090, Россия, Новосибирск,
проспект Лаврентьева, 17, каб. № 224, тел.: 8 (383) 217-45-78,
e-mail: l.batraeva@sb-ras.ru

Отпечатано в ООО «Процвет»
тел.: +7-951-854-86-18, +7-980-554-98-10,
e-mail: Vladimir - printvrn@mail.ru

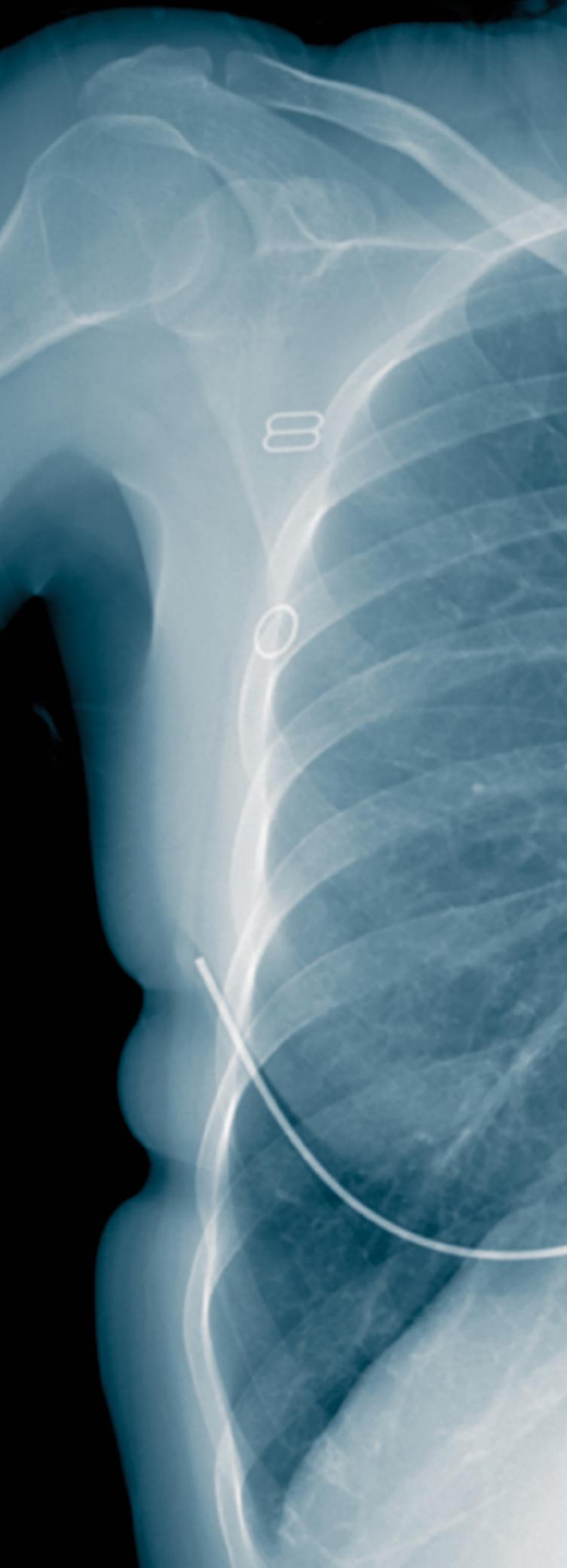
Подписано в печать 08.09.2023

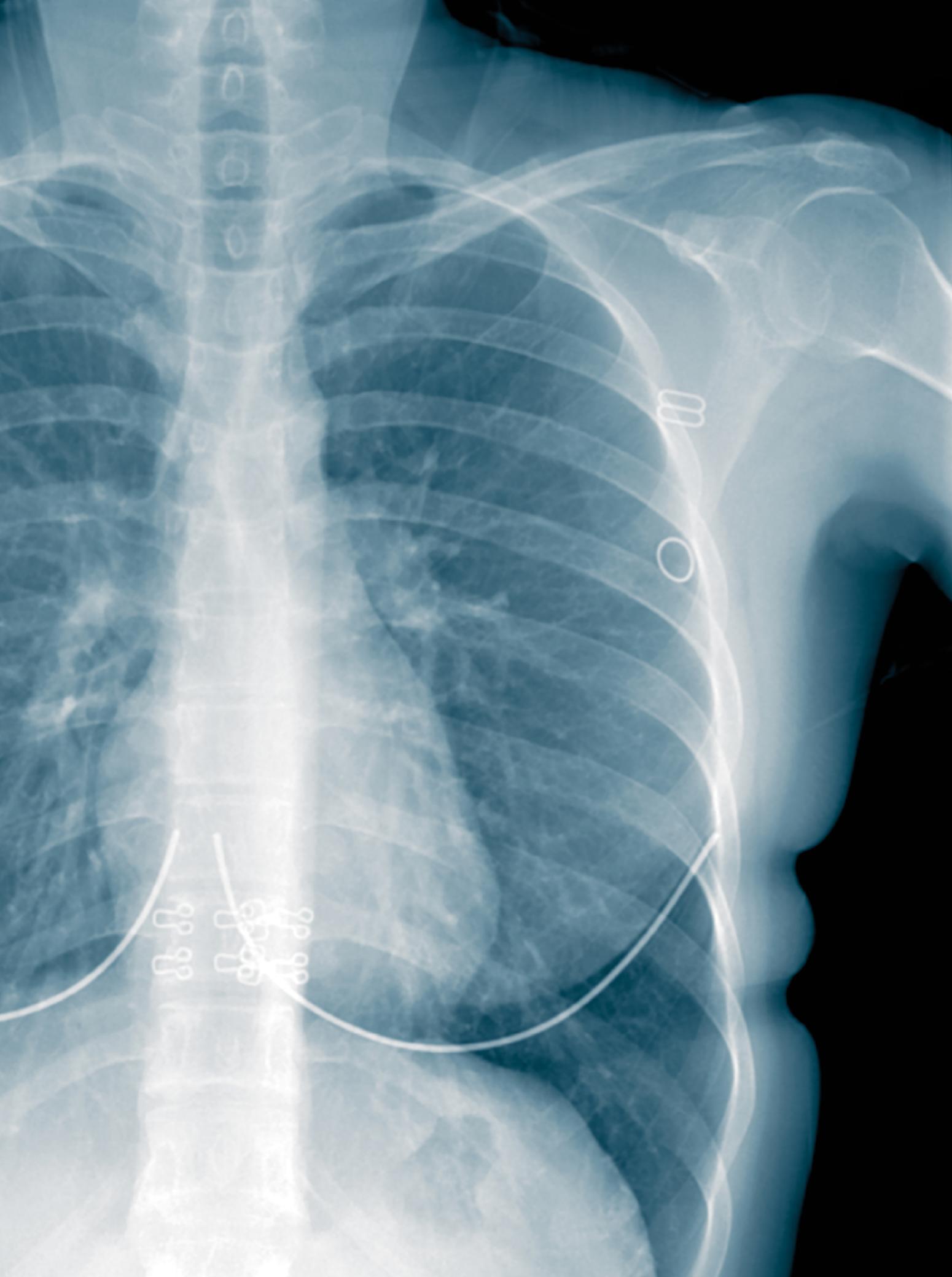
Бумага мелованная. Печать офсетная.

Тираж 800 экз. Свободная цена.

Перепечатка материалов только с письменного разрешения редакции.
Изданию присвоен номер ISSN: 2782-4969

© Сибирское отделение РАН, 2023





В Номере

стр. 4 Обращение главного редактора
академика В. Н. Пармона

ЭКСПЕРТНЫЕ СТАТЬИ

стр. 6 Мозг и жидкые среды организма как объекты нейровизуализации

стр. 18 Новые методы и подходы спектроскопии электронного парамагнитного резонанса в исследовании функциональных наноструктур

стр. 24 Национальный центр магнитно-резонансной томографии и спектроскопии: проект МТЦ со ран в рамках программы «академгородок 2.0»

стр. 30 Это считалось невозможным. Как зародилась спиновая химия

стр. 36 Международный томографический центр: вчера и сегодня

ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

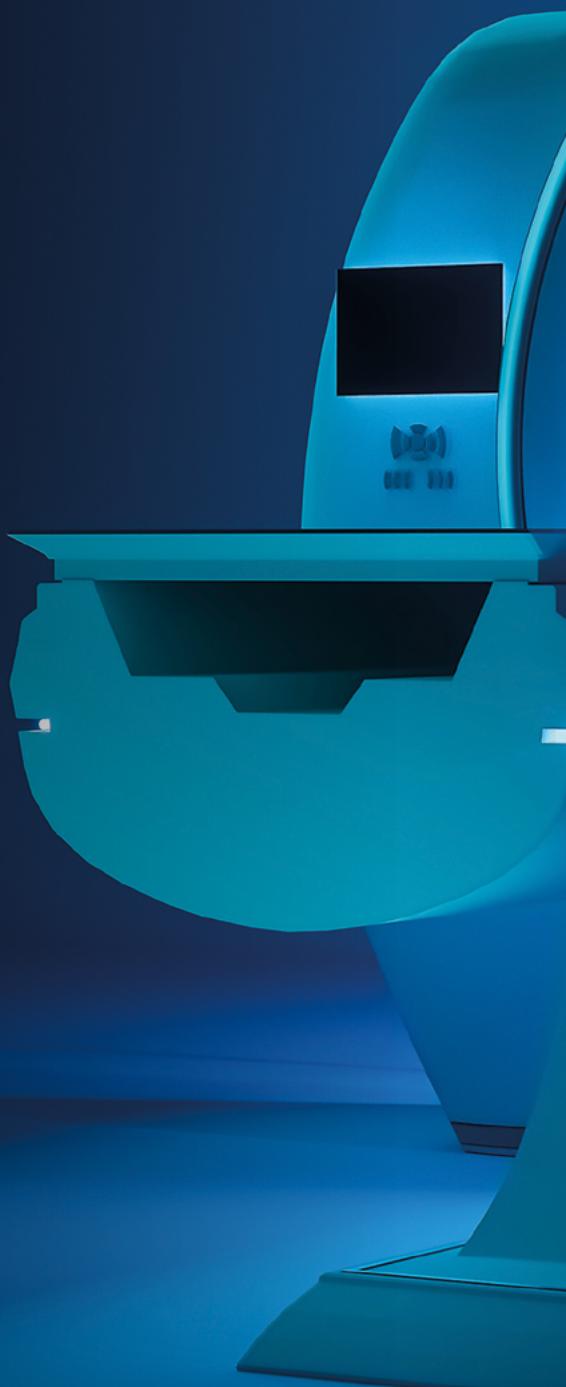
стр. 44 Газообразные контрастные агенты на основе параводорода для магнитно-резонансной томографии

стр. 50 Необычные соединения в хрусталике глаза

стр. 54 Пером и "компом"

стр. 60 Технология быстрого переключения магнитного поля для ЯМР- и МРТ-приложений

стр. 72 Нитронилнитроксильные радикалы в химии и медицине





30 ЛЕТ

ИНСТИТУТУ "МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ТОМОГРАФИЧЕСКИЙ ЦЕНТР СО РАН"

Дорогие друзья!

Перед вами – необычный номер нашего издания. Он посвящен научным и практическим достижениям не в определенной отрасли, а единственного института. Но института абсолютно уникального – сразу по нескольким позициям.

Это институт «Международный томографический центр СО РАН» – таково его сегодняшнее название. Как и другие исследовательские организации, он относится к Минобрнауки РФ и работает под научно-методическим руководством Сибирского отделения РАН. Но история его возникновения беспрецедентна: в самое, казалось бы, неподходящее время – в начале «лихих девяностых» – институт создает группа энтузиастов во главе с теперь академиком Ренадом Зиннуровичем Сагдеевым. Создает как негосударственное некоммерческое партнерство, да еще с международным участием! Подробности этой беспримерной истории вы прочитаете в статье «Международный томографический центр: вчера и сегодня», подготовленной (в соавторстве) его отцом-основателем.

МТЦ СО РАН уникален не только тем, что является единственным за Уралом академическим исследовательским центром томографического профиля. Томограф сегодня не редкость, но только здесь ведутся и практические исследования десятков тысяч пациентов, и научные исследования высочайшего уровня. С институтом сотрудничают ученые мирового класса, в том числе стоявший у его истоков академик Кев Минуллинович Салихов. Его статья повествует о становлении нового направления науки – спиновой химии, открывающей как новые горизонты исследований, так и перспективы практических применений.

Спиновая химия – далеко не единственная сфера, выходящая за рамки названия Меж-

дународного томографического центра. Этот выпуск журнала оправданно назван «Больше чем томография». Институт мультидисциплинарен, и в опубликованных нами статьях отображена (хотя и не полностью) широта диапазона ведущихся здесь исследований: от удивительных «дышащих» кристаллов до биологически активных веществ хрусталика птичьего глаза, от тонких процессов в головном мозге человека до парамагнитного резонанса. Поверьте, это увлекательное и полезное чтение не только для исследователей, но и для профессионалов ряда высокотехнологичных отраслей, требующих визуализации объектов и понимания происходящих в их глубине процессов.

Институт-юбиляр устремлен в будущее. В рамках программы «Академгородок 2.0» МТЦ СО РАН продвигает создание широкопрофильного научного центра мирового уровня для реализации исследований в области магнитно-резонансной томографии и спектроскопии. Этому проекту посвящена одна из публикаций настоящего выпуска, обстоятельная и внушающая оптимизм. Видимо, скоро в обиход вслед за «новой физикой» и «новой археологией» войдет понятие «новой мультидисциплинарности». Будущий Национальный центр магнитно-резонансной томографии и спектроскопии ориентирован на получение новых знаний во множестве научных отраслей и, что немаловажно, смыкается с возможностями другого, флагманского проекта «Академгородка 2.0» – источника синхротронного излучения СКИФ.

Искренне желаю читателям этого номера и всем сотрудникам МТЦ СО РАН успеха во всех начинаниях, профессиональных достижений, мира, здоровья и благополучия!



С уважением,
академик РАН Валентин Пармон

главный редактор издания
«Наука и технологии Сибири»,
председатель Сибирского отделения РАН,
вице-президент РАН

С искренним уважением,

МОЗГ И ЖИДКИЕ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА КАК ОБЪЕКТЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ



Тулупов
Андрей Александрович

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, советник директора, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией «МРТ ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН



Коростышевская
Александра Михайловна

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории «МРТ ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН

Сохранение здоровья центральной нервной системы (ЦНС) человека является одной из ключевых проблем современной медицины. Это, прежде всего, связано с широкой распространённостью врожденной патологии и приобретенных заболеваний головного мозга (инсульты, онкологические заболевания, травмы, инфекции, невропсихические расстройства и др.), которые стоят на одном из первых мест среди причин смертности и инвалидизации населения.

В решении этих проблем существенное место отводится развитию методов прогнозирования, ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения нейропатологий различного генеза. Среди современных подходов прижизненного неинвазивного изучения морфофункционального состояния головного мозга лидирующие позиции занимают методы лучевой диагностики – магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), ультразвуковое исследование (УЗИ), которые могут предложить комплексный подход к анатомотопографической и функциональной оценке мозговой ткани в норме и при различных нейропатологиях. При этом метод МРТ предлагает наиболее широкий спектр подходов к визу-

ализации ЦНС, предоставляя МР-томографии пальму первенства в этой области, а непрерывное техническое совершенствование этого метода открывает всё новые и новые возможности для дифференциальной диагностики различных патологий.

Известно, что головной мозг – одна из наиболее кровоснабжаемых областей человеческого организма. Достаточный приток артериальной, адекватный отток венозной крови и постоянная циркуляция ликвора обеспечивают адекватное функционирование всех отделов нервной системы и других структур этого ареала. Нарушение таких параметров, как скорость, давление, вязкость и др. может вызвать тяжелую патологию с фатальным исходом. При этом подавляющее большинство исследований

посвящено изучению артериального звена мозговой гемодинамики, и лишь в единичных работах обсуждается роль венозной и ликворной систем в формировании патологических изменений. Исследования последних лет позволили существенно расширить имеющиеся знания о ликвородинамике. Однако до сих пор существует ряд нерешенных и спорных вопросов, а недостаточное количество фактических данных в литературе пока не дает возможности создать целостную картину нарушения баланса между жидкими средами центральной нервной системы в условиях дисциркуляторных, дегенеративных и других изменений.

Существующие инструментальные методы долгое время не позволяли получать достаточно полную информацию о параметрах гемо- и ликвородинамики, и именно поэтому разработка новых подходов и оригинальных методик визуализации представляется чрезвычайно перспективным направлением. В настоящее время МР-томография является единственным неинвазивным высоконформативным методом, позволяющим без использования контрастных средств визуализировать поток жидкости и оценить его количественные параметры. Кроме того, разработка и совершенствование новых методик МР-томографии с возможностью глубокого анализа полученных данных может дать большой объем дополнительной информации. Однако для внедрения в рутинную практику подобные методики должны быть оптимизированы таким образом, чтобы повысить информативность метода и получить максимум количественной и качественной информации как в условиях нормы, так и патологии. Именно для этих целей разработан ряд модификаций методик МР-томографии

фии (МР-ангиография, МР-венография, МР-миелография). Применение подобных методик позволяет оценивать функциональное состояние гемодинамики и ликвороциркуляции, что является важным звеном как для понимания фундаментальных основ характера потока биологических жидкостей, так и для ранней диагностики широкого спектра заболеваний. Эти знания значительно расширяют представление о высшей нервной деятельности и, несомненно, открывают принципиально новое направление для дальнейших научных исследований в этой области.

Церебральное кровообращение

Учитывая широкую распространенность цереброваскулярной патологии, которая входит в тройку лидеров по заболеваемости, инвалидизации и смертности, вопросы своевременной диагностики недостаточности мозгового кровообращения остаются чрезвычайно актуальными. Внутренние сонные и позвоночные артерии являются магистральными брахиоцефальными артериями, и изменения именно в их бассейнах наиболее часто приводят к сосудистомозговым катастрофам. Современные методики МРТ позволяют качественно и количественно оценить магистральный и тканевой кровоток. Таким образом в рамках одного МР-исследования возможно оценить ход магистральных артерий, количественные характеристики гемодинамики в их просвете, перфузионные характеристики соответствующего бассейна кровоснабжения, а также МР-семиотику проявлений нарушения мозгового кровообращения.

Двумерная и трехмерная фазо-контрастная магнитно-резонансная ангиография широко



**Савелов
Андрей Александрович**

кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории «МРТ ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН



**Богомякова
Ольга Борисовна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «МРТ ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН



**Станкевич
Юлия Александровна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «МРТ ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН



**Василькив
Любовь Михайловна**

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории «МРТ ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН



**Петровский
Евгений Дмитриевич**

младший научный сотрудник лаборатории «МРТ ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН

используется в мире для оценки выраженности гемодинамических нарушений при различных врожденных и приобретенных пороках сердца, а также крупных артериальных сосудов и их брахиоцефальных ветвей. Фазо-контрастный метод использует сдвиг фазы прецессии спинов, который возникает, когда спины перемещаются в присутствии градиента поля, и позволяет визуализировать течение крови в плоскости среза и картировать скорость ее движения.

Контрастная перфузионная МРТ позволяет оценивать тканевой кровоток на капиллярном уровне. Наиболее распространенным методом в клинической практике является метод, основанный на болюсном введении экзогенного контрастного агента — метод динамической восприимчивости контраста. В основе этого метода используется оценка параметров перфузии по изменению интенсивности сигнала при прохождении гадолинийсодержащего контрастного вещества по капиллярам головного мозга в виде быстрого измерения МР-сигнала вследствие спиновой дефазировки в процессе его быстрого прохождения через ткань.

С использованием МР-томографов 1,5 Тесла и 3 Тесла были проведены обследования здоровых добровольцев и пациентов с различной сосудистой патологией: с патологией позвоночных артерий, с патологической извитостью внутренних сонных артерий, с признаками хронического нарушения мозгового кровообращения различной степени выраженности (с одиночными, единичными и множественными дисциркуляторными очагами), с перенесенным острым инсультом в бассейне средней мозговой артерии. К стандартному протоколу МРТ обследования до-

бавляли трехмерную фазо-контрастную МР-ангиографию, что позволяло оценивать анатомический вариант хода магистральных брахиоцефальных артерий, наличие и степень выраженности дисциркуляторной очаговой патологии. Далее проводился визуальный анализ полученных изображений с включением/исключением обследуемых в группы нормы и патологии. Дополнительно проводились методики количественной оценки потока и перфузионная МРТ.

Фазо-контрастная магнитно-резонансная ангиография с количественной оценкой потока всегда проводится с кардиосинхронизацией в ретроспективном режиме и позволяет оценивать количественные характеристики магистрального кровотока на нескольких уровнях в просвете позвоночных, внутренних сонных и средних мозговых артерий. Срезы устанавливались наиболее перпендикулярно ходу артерий, на шейном уровне — с одновременным захватом правого и левого сосуда. В программе постпроцессинга производится обработка полученных томограмм путем создания геометрической фигуры, отграничивающей область интереса (просвет изучаемой артерии), внутри которой определяются значения объемной, пиковой, линейной скоростей кровотока, а также площадь поперечного сечения сосуда в каждую из 15 измеряемых фаз кардиоцикла. Полученные количественные данные импортируются с рабочей станции для статистического анализа.

МР-перфузионная последовательность применяется для оценки капиллярного кровотока в бассейне средней мозговой артерии как наиболее крупного церебрального сосуда. При проведении перфузионной МРТ пациентам внутривенно болюсно

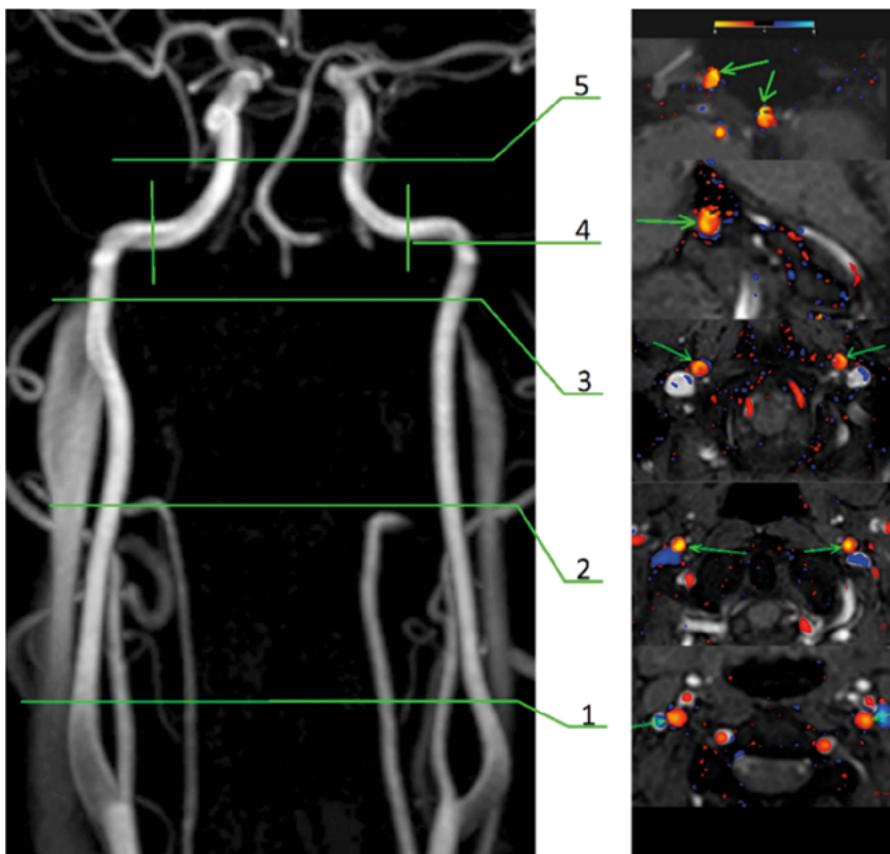


Рис. 1. Визуализация неравномерности распределения скоростных характеристик в просвете разных сегментов внутренних сонных артерий по данным 2D PCA.

вводился гадолинийсодержащий контрастный препарат с получением множества изображений (30 срезов). Прохождение контрастного вещества по сосудистой сети сопровождается повышением интенсивности магнитно-резонансного сигнала. Постпроцессинг проводится на рабочей станции с получением графиков зависимости «сигнал-время» и автоматическим построением перфузионных карт. Исследовался капиллярный кровоток в белом и сером веществе головного мозга в лобной, височной и теменной долях с оценкой значений объема (rCBV) и скорости регионального кровотока (rCBF), времени прохождения контрастного препарата (MTT) и других параметров. Для оценки перфузионных изменений при проявлениях хронического нарушения

ния мозгового кровообращения на перфузионной карте вручную выделялся патологический очаг и симметричный ему участок в контралатеральном полушарии головного мозга. Затем происходило автоматическое построение графиков зависимости «интенсивность сигнала – время». Полученные количественные данные импортировались с рабочей станции и далее проводился статистический анализ.

В результате визуализирован кровоток в аксиальном сечении в разных сегментах позвоночных и внутренних сонных артерий, в начальном сегменте средней мозговой артерии. При этом отмечается неравномерность распределения потока в просвете артерии с деформацией и латерализацией быстрых централь-



**Горностаева
Алена Марковна**

младший научный
сотрудник лаборатории «МРТ
ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН



**Абрамова
Виктория Дмитриевна**

младший научный сотрудник
лаборатории «МРТ
ТЕХНОЛОГИИ» МТЦ СО РАН

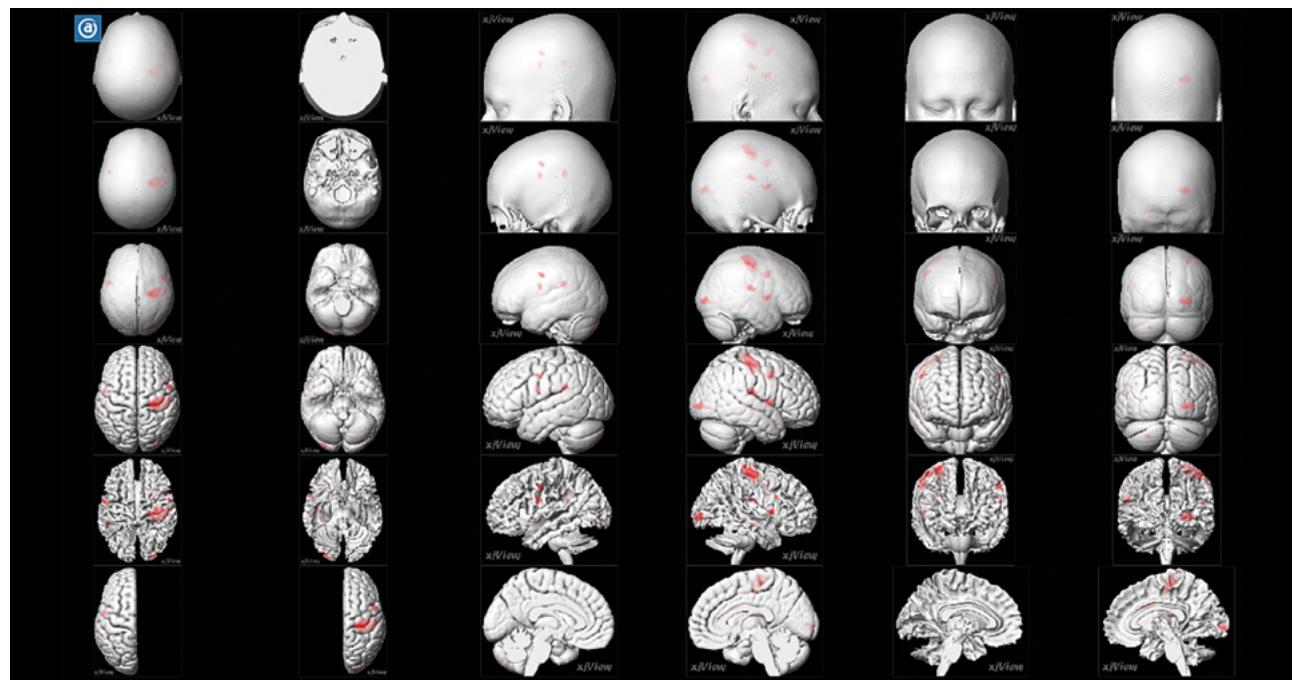


Рис. 2. Движение рукой (случай инсульта). Человек, перенёсший инсульт, делает движение левой рукой (парез). Видна активация сенсомоторной зоны (красный цвет).

ных потоков в просвете артерии, более выраженная в участках дистальнее физиологических и патологических изгибов (рисунок 1). Показано, что в норме кровоток по магистральным артериям шеи должен иметь симметричный синфазный характер. Определено, что показатель объемной скорости кровотока можно использовать в качестве критерия оценки достаточности мозгового кровотока. При этом определяется взаимосвязь достоверного снижения показателя объемной скорости кровотока с нарастанием выраженности дисциркуляторной очаговой патологии головного мозга, что подтверждается данными перфузионной МРТ. Измеряемые показатели перфузии оказались вариабельными, отличаясь не только в белом и сером веществе головного мозга, но и по долям кровоснабжения средней мозговой артерии. Количественно показано максимальное изменение такого показателя, как регионарная скорость кровотока. Отмечается умеренная и заметная сила корреляционных связей объемной скорости магистрального кровотока и регионарной скорости перфузионного кровотока в случае единичных и множественных дисциркуляторных очагов головного мозга.

Наличие корреляционных связей между значениями объемной скорости магистрального кровотока и регионарной скоростью тканевого

кровотока, а также между снижением объемной скорости магистральной скорости кровотока и нарастания выраженной дисциркуляторной очаговой патологии головного мозга свидетельствует о возможности успешного применения количественной фазо-контрастной МРТ для оценки изменений магистрального кровотока при нарушениях мозгового кровообращения. Это может быть особенно актуальным в диагностике цереброваскулярной недостаточности на стадии функциональных изменений, например, при транзиторных ишемических атаках. Однако требуются дальнейшие исследования с увеличением количества наблюдений для учета других факторов (пола, возраста, дислипидемических нарушений, артериального давления) для широкого использования данных критериев.

Предсказание инсульта и интерактивная нейрореабилитация

Известно, что 44% перенесших инсульт, а это 200 тысяч наших сограждан в год, остаются инвалидами. Социальный запрос требует научно обоснованной и коммерчески доступной смены существующей парадигмы нейрореабилитации.

Нами было принято решение использовать фМРТ-нейробиоуправление для восстановления и развития двигательной функции у по-

стинсультных пациентов. Важно, что в большинстве случаев эти люди перенесли инсульт за несколько лет до начала предлагаемого нами восстановительного курса интерактивной стимуляции, то есть с позиции классических реабилитационных докторов они считались бесперспективными. Курс нейробиоуправления, который мы предложили пациентам, перенесшим инсульт, состоял из нескольких сессий с использованием воображаемого движения кистью пораженной руки. В результате у части пациентов значительно увеличилась подвижность парализованных конечностей, улучшилось чувство равновесия и координации движений без зрительного контроля, что обеспечило им больше свободы и уверенности в движениях, увеличило их работоспособность. Параллельно были обнаружены перестройки функциональных связей различных структур головного мозга — будущих «мишеней» интерактивной терапии, которая может дать вполне ощутимые результаты.

В процессе развития проекта «Новое поколение нейротерапии», в основе которого лежит технология интерактивной стимуляции мозга, испытан принципиально новый продукт — гемодинамически зависимая электроэнцефалография (ЭЭГ). Одновременная регистрация ЭЭГ

и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), встроенных в контур обратной связи, позволяет управлять (раздельно либо совместно) характеристиками ЭЭГ и гемодинамики (BOLD-феноменом), вмешиваясь таким образом в состояние нейрососудистого сцепления — места мозговых катастроф. Такое вмешательство сопровождается формированием индивидуального ЭЭГ-паттерна, высоко коррелирующего с состоянием кислородного снабжения мозга. Этот феномен обозначен нами как BOLD-зависимая ЭЭГ. Будучи инсталлированным в серийный электроэнцефалограф, он должен помочь избежать необходимости дорогостоящего томографического мониторинга, контролировать состояние кровоснабжения мозга и, что главное — стать альтернативной восстановительной компонентой нового поколения нейрореабилитации. Высший научный и практический смысл этого открытия — BOLD-зависимой ЭЭГ — состоит в возможном ЭЭГ-предсказании состояния нейрососудистого сцепления в качестве предиктора прогноза восстановления и главной «мишени» развития любого варианта реорганизации функций мозга. Технология может быть применена для предсказания инсульта, прогнозирования и контроля динамики нейрореабилитации (рисунок 2, 3, 4).

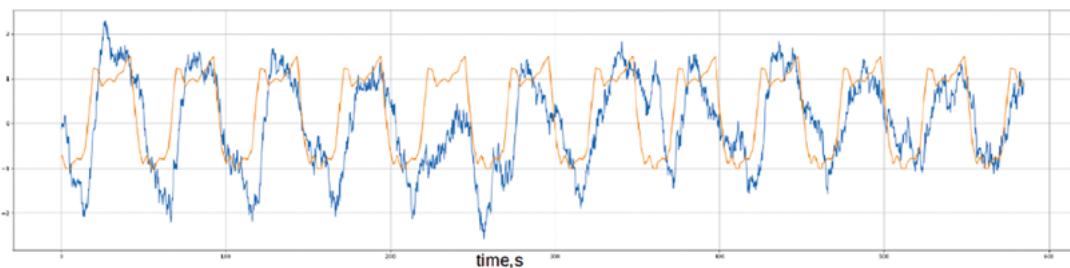


Рис. 3. Впервые в нейробиологической проблематике представлены результаты реконструкции ЭЭГ-сигнала на клиническом электроэнцефалографе ЗБ4 (синий цвет), синтетический BOLD сигнал той же зоны при инсульте (желтый цвет).

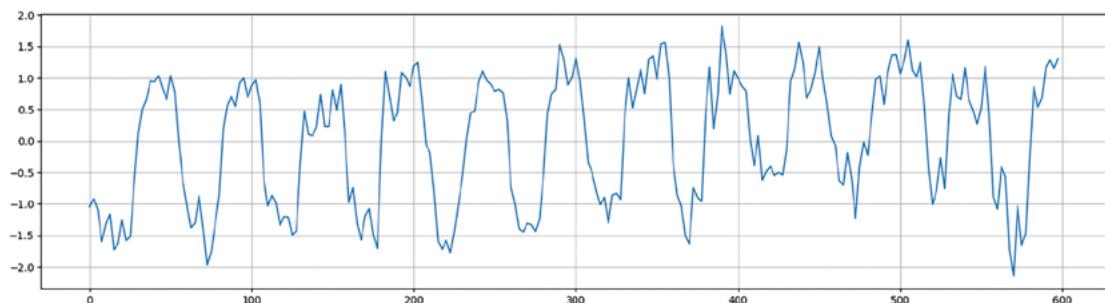


Рис. 4. Реальный BOLD сигнал того же пациента, полученный из данных фМРТ.

Ликвородинамика

Ликвор или цереброспинальная жидкость – жидкая среда, циркулирующая в полостях желудочков головного мозга, ликворопроводящих путях, субарахноидальном пространстве головного и спинного мозга. Общее содержание ликвора в организме около 200–400 мл. Химический состав цереброспинальной жидкости сходен с составом сыворотки крови: 89–90% составляет вода; сухой остаток в 10–11% содержит органические и неорганические вещества, принимающие участие в метаболизме мозга. Органические вещества, содержащиеся в цереброспинальной жидкости представлены белками, аминокислотами, углеводами, мочевиной, гликопротеидами и липопротеидами, неорганические вещества – электролитами, неорганическим фосфором и микроэлементами.

Процесс ликвоообращения в ЦНС включает 3 основных звена:

- 1) продукцию (образование),
- 2) циркуляцию (перемещение),
- 3) отток (всасывание).

Изменения в ликворной системе сопровождают многие неврологические и нейрохирургические заболевания. Такие патологические состояния, как гидроцефалия, аномалии развития мозга и желудочков, опухоли головного и спинного мозга, субарахноидальные кисты, зачастую приводят к сдвигу в системе гемостаза цереброспинальной жидкости: сдвиг между ее продукцией, движением и всасыванием. Несмотря на существенное расширение наших знаний о ликвородинамике за последние десятилетия, некоторые вопросы остаются до сих пор до конца не изученными. Также существуют определенные трудности в диагностической оценке формирующихся изменений, а существующие методики не всегда позволяют качественно оценить анатомоморфологические особенности ликвосодержащих структур либо обладают рядом побочных эффектов, ограничивающих их использование.

Существовавшие раньше методики пневмоэнцефалографии и рентгеновской миелографии, являющиеся высоконивязивными с мощной лучевой нагрузкой, ушли в прошлое. Современные методы лучевой диагностики позволяют оценить ликворные пространства и полости неинвазивно, с минимальной лучевой нагрузкой или

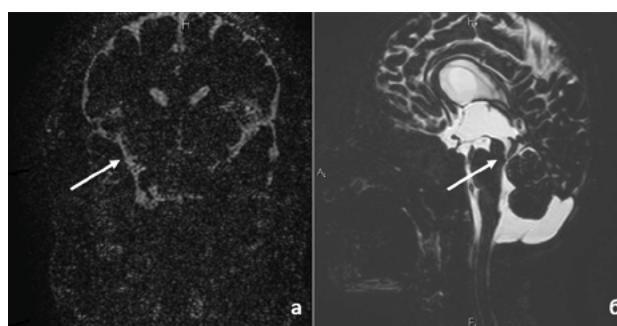


Рис. 5. Возможности трехмерной тонкосрезовой МР-миелографии:
а — неоднородное жидкостное содержимое в области крылонебной ямки справа с признаками сообщения с субарахноидальным пространством правой височной области на фоне дефекта твердой мозговой оболочки — свищ (показан стрелочкой); **б** — выраженное сужение дистальных отделов водопровода мозга у ребенка с вентрикуломегалией (увеличением желудочков).

вообще без нее. Метод компьютерной томографии имеет ряд важных применений в исследования ликвородинамических нарушений: позволяет локализовать и охарактеризовать окклюзии, фистулы, травматические поражения, но в большинстве случаев его использование ограничено из-за статического характера. Тем не менее, он обеспечивает, по крайней мере, приблизительную оценку объема ликвосодержащих полостей, хотя достаточно неточную по отношению к черепно-мозговым и спинальным субарахноидальным пространствам. Поэтому его роль преимущественно ориентирована на изначальный диагностический скрининг в качестве приблизительного ориентира.

На сегодняшний день МРТ является наиболее информативным методом визуализации ликворных пространств. На рутинных изображениях можно оценивать состояние мозговой ткани, изменение размеров ликворных пространств, а также быстрый, турбулентный поток ликвора с потерей сигнала. Статические миелограммы в толстом срезе позволяют визуализировать ликворные пространства и полости, а тонкосрезовые трехмерные методики – определить наличие тонких мембран в субарахноидальных пространствах и цистернах, сужение и стенозы тонких ликворных структур, наличие фистул и атипичных путей оттока (Рисунок 5). Кино-методики также позволяют оценить проходимость ликворных структур.

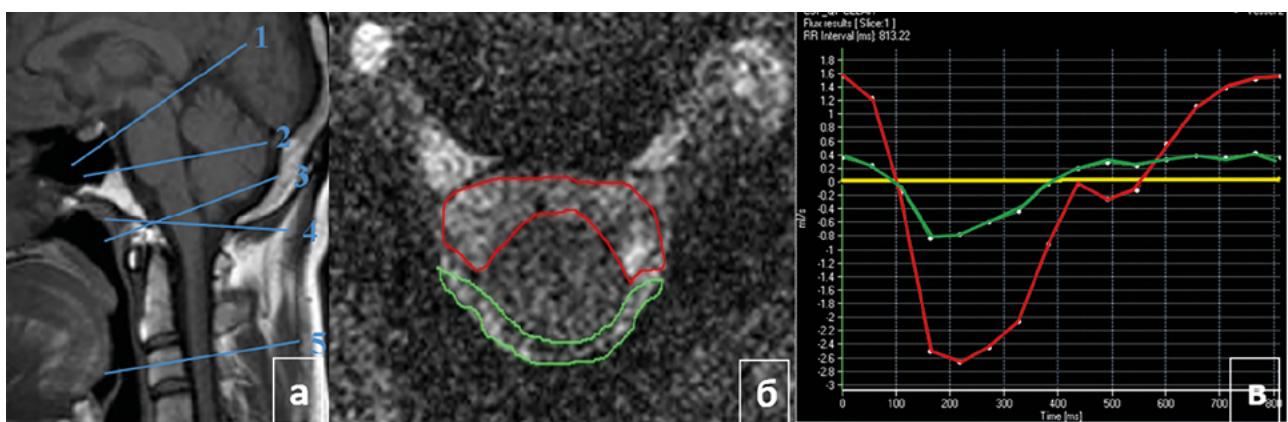


Рис. 6. Качественная многоуровневая оценка параметров потока цереброспинальной жидкости: а — ориентация срезов при исследовании: 1 — водопровод мозга, 2 — IV желудочек, 3 — отверстие Мажанди, 4 — большое затылочное отверстие, 5 — шейный С3 уровень; б — методика фазового контраста, выделение области интереса с гиперинтенсивным сигналом от ликвора на уровне большого затылочного отверстия; в — представление результатов программой пост-процессинга (прослеживается пульсирующий характер потока ликвора).

В исследованиях на пациентах с расстройствами ликвородинамики хорошо себя зарекомендовала методика количественной оценки потока на основе фазо-контрастной МРТ с кардиосинхронизацией по ЭКГ и сбором данных в ретроспективном режиме, позволяющая неинвазивно оценивать количественные параметры ликвородинамики на различных уровнях (Рисунок 6).

Например, для пациентов с гидроцефалией (расширением желудочков головного мозга) было показано увеличение средней и объемной скорости потока на уровне водопровода мозга, IV желудочка и отверстия Мажанди. Для наружной системы ликворных пространств было отмечено прогрессирующее снижение средней и объемной скоростей потока ликвора преимущественно на уровне базальных цистерн (предмостовой и мозжечково-мозговой), а также на уровне большого затылочного отверстия на 37–47% в зависимости от степени выраженности гидроцефалии. Подобные изменения свидетельствуют о нарушении механизмов всасывания цереброспинальной жидкости, а полученные значения скоростей потока цереброспинальной жидкости (снижение средней и объемной скорости потока на уровне базальных цистерн ниже 0,40 см/с и 0,50 мл/с, соответственно) можно применять в качестве диагностических критериев для определения стадии декомпенсации у пациентов с гидроцефалией.

Для пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии определяется увеличение скорост-

ных характеристик потока ликвора на уровне водопровода мозга и IV желудочка на 30% по сравнению с нормой, на уровне большого затылочного отверстия на 35 %, что говорит об ускоренной эвакуации ликвора из полости черепа. Если учесть, что у данной группы пациентов желудочковая система не увеличена в размерах, значит присутствует либо повышенное образование ликвора (что встречается редко — например при опухолевых поражениях сосудистых сплетений), либо его повышенное скопление в интерстиции и межклеточных пространствах.

На основании полученных количественных характеристик потоков жидкостей возможен расчет объемных параметров, таких как объем притекающей и оттекающей крови, пульсирующий объем ликвора. Эти данные могут быть использованы для расчета изменений общего внутристерепного объема, которые происходят во время сердечного цикла. Также возможен расчет индексов взаимодействия жидких сред центральной нервной системы.

Предложены следующие диагностически информативные параметры: пульсационный индекс (PI, pulsatility index) характеризует крутизну нарастания объемной скорости кровотока в зависимости от времени. Рассчитывается по формуле: $(F_{\max} - F_{\min}) / F_{\max}$, где F — объемная скорость потока (максимальная систолическая — \max , минимальная диастолическая — \min). Путем интегрирования объемной скорости по времени кардиоцикла можно получить объем крови, про-

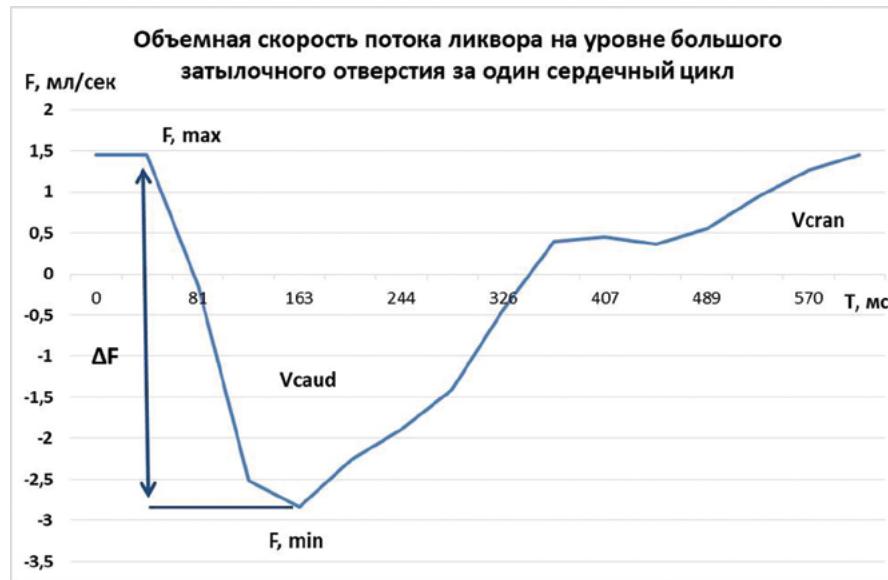


Рис. 7. Определение объемно-скоростных параметров потока на примере кривой объемной скорости потока ликвора на уровне большого затылочного отверстия: F — объемная скорость потока (мл/сек), F_{\max} — максимальная систолическая объемная скорость (мл/сек), F_{\min} — минимальная диастолическая объемная скорость (мл/сек), $PI = (F_{\max} - F_{\min}) / F_{\max}$; V_{caud} — объем ликвора, протекающего через сечение структуры в систолу и направленного краинокаудально (мл), V_{cran} — объем ликвора, протекающего через сечение структуры в диастолу и направленного каудо-краинально (мл), T — время (сек), $V = \int F dT$.

текающей через сечение сосуда за сердечный цикл: $tCBFa$ (total cerebral blood flow – arterial) = $\sum F_i$, i = основная артерия, правая и левая внутренние сонные артерии; $tCBFv$ (total cerebral blood flow – venous) = $\sum F_i$, i = прямой и верхний сагиттальный синусы. Аналогичным образом рассчитывается объём ликвора, протекающий через водопровод или субарахноидальное пространство большого затылочного отверстия/шейной области в каудальном (V_{caud}) и в краинальном (V_{cran}) направлениях. Средний ударный объём потока ликвора (SV , stroke volume) — величина, характеризующая колебательный компонент движения ликвора, рассчитывается как среднее от объёмов ликвора, протекающих через сечение структуры в каудальном и краинальном направлениях: $SV = (V_{\text{caud}} + V_{\text{cran}}) / 2$ (рисунок 7).

Артерио-венозная задержка (AVD, arterio-venous delay) измеряется в миллисекундах. Рассчитывается как разница между временем появления пиков объёмных скоростей на артериальном и венозном концах: $(AVD) = |T_{\text{peak(art)}} - T_{\text{peak(ven)}}|$.

Одним из наиболее важных и перспективных методов использования ФК-МРТ является не-

инвазивный расчёт индекса краинального комплайнса (ICC, index of cranial compliance). ICC — это величина, равная отношению изменения внутричерепного объёма к градиенту давления ликвора на уровне БЗО за определённое время. Существует подход к определению градиента давления ликвора через уравнение Навье-Стокса. Однако это довольно сложный метод расчёта с большим количеством приближений и требующий мощного математического аппарата. Была предложена более упрощенная формула, отражающая интракраинальные динамические объемные взаимодействия и характеризующая индекс интракраинального комплайнса (ICC, index of cranial compliance), удобная для рутинного использования. ICC рассчитывается как отношение объёма ликвора, оттекающего в каудальном направлении во время систолы на уровне большого затылочного отверстия к суммарному объёму притекающей крови во время систолы по основной и обеим внутренним сонным артериям: $ICC = V_{\text{liq(flush)}} / V_{tCBFa(\text{sys})}$.

Данное соотношение отражает долю общего артериального систолического притока (приводящего к увеличению объема мозга), скомпенсированную ликворным оттоком через большое

затылочное отверстие. Увеличение мозгового объёма происходит в первую очередь благодаря дилатации артериол и венул, а также фильтрации крови через капилляры микроциркуляторного русла. Таким образом, чем менее ригидны мелкие сосуды и чем лучше фильтрация крови через капилляры, тем более мозг увеличивается в объёме в систолу и тем больший объём ликвора вытесняется. Чем лучше выражена подобная компенсаторная способность мозга, тем больший объём крови он потенциально может в себя вместить, тем меньше риск гипоперфузии у пациента.

Однако предложенная формула является упрощенной и не учитывает все динамические аспекты. Кроме того, ее применение не позволяет напрямую оценить градиент давления ликвора, играющий одну из основных ролей в формировании внутричерепного давления. Соответственно, перспективным является развитие подхода к неинвазивной оценке градиента внутричерепного давления.

С использованием клинических исследований и математического моделирования в настоящее время решаются следующие задачи:

- Оценка показателей ликвородинамики в группах пациентов с различной неврологической и нейрохирургической патологией (обструктивная и сообщающаяся гидроцефалия, аномалии развития головного мозга и краиновертебрального перехода, сирингомиелия и т.д.).
- Оценка артериально-венозно-ликворного взаимодействия на основании расчета объемно-скоростных и временных показателей мозговой гидродинамики.
- Выявление диагностической значимости и практической применимости расчетных параметров и индексов.
- Разработка неинвазивного подхода к оценке градиента внутричерепного давления. Предполагается определение перепада давления ликвора с применением формулы расчета при стационарном течении жидкости между двумя соосными цилиндрами (аналог формулы Гагена-Пуазеля).
- Проведение математического моделирования с использованием многофазной модели пороупругости для ткани головного

мозга для оценки эффектов взаимного влияния давлений мозговых жидкостей (артериальной, капиллярной и венозной крови, цереброспинальной жидкости) на смещение стенки желудочка и перивентрикулярное давление.

С учетом имеющихся результатов применение интегральных характеристик и дополнительных параметров с использованием математического расчета может применяться в качестве количественных диагностических критериев, отражающих отклонения от нормы и степень их выраженности. Результаты могут применяться в клинической практике врачей лучевой диагностики, неврологов и нейрохирургов для диагностической оценки нарушений ликвородинамики.

Таким образом, применение современных подходов в МРТ существенно расширяет наши знания о патофизиологии расстройств ликвородинамики. А методики нейровизуализации и их приложения позволяют оценивать состояние ликворных пространств и полостей и вести динамическое наблюдение при терапевтическом и оперативном лечении пациентов с расстройствами ликвороциркуляции.

Оценка диффузии и макромолекулярной протонной фракции (МПФ) в мозговой ткани

Нарушения миелинизации часто лежат в основе задержек физического и умственного развития ребенка, а также служат причиной формирования ряда неврологических и психиатрических патологий взрослых. Поэтому поиск точных количественных критериев оценки формирования миелина во время беременности является актуальной задачей, решение которой предложено с помощью неинвазивного количественного метода МРТ картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ) – биофизического параметра, который описывает долю протонов в макромолекулах тканей, вовлеченных в формирование МРТ сигнала.

В основе метода лежит специализированная процедура математической обработки МРТ изображений, которая позволяет вычленить компоненты сигнала, связанные с МПФ клеточных мембран миелиновой оболочки. Апробация метода в пренатальных исследованиях подтвердила способность метода надежно оценивать пространственно-временные «траектории развития» миелина в различных струк-

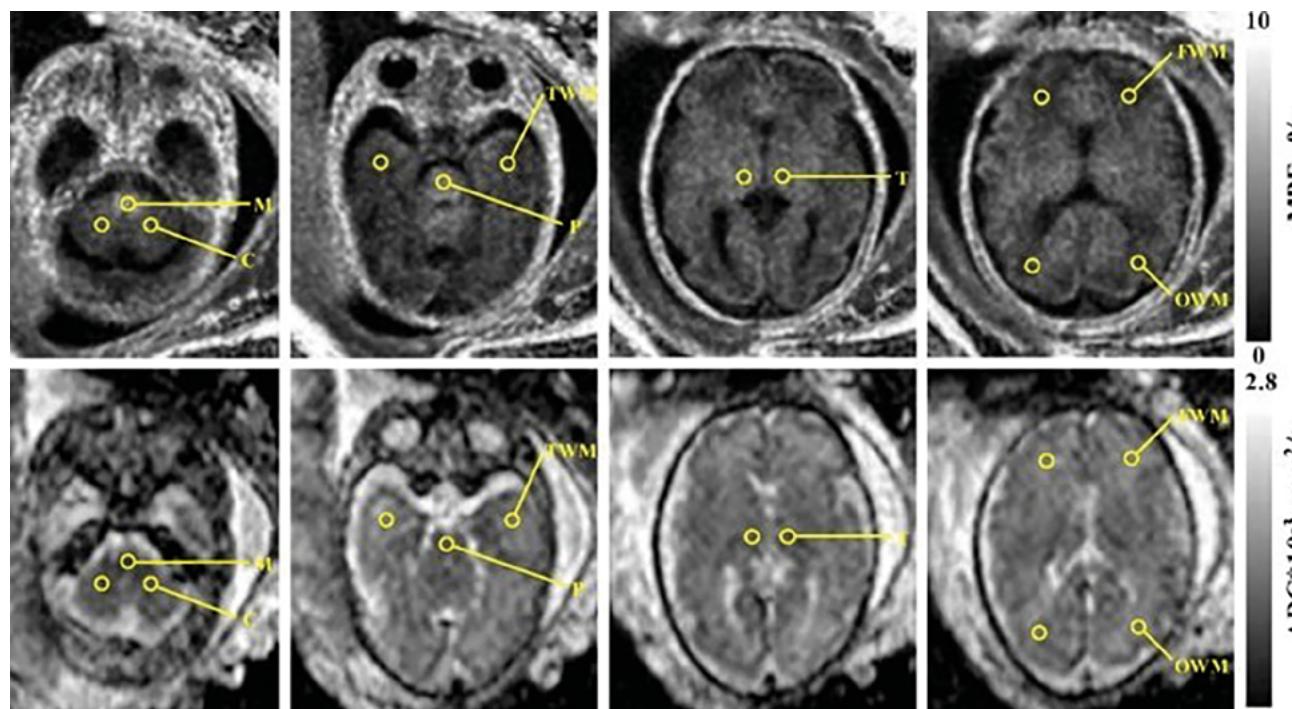


Рис. 8. Регионы измерений на ИКД и МПФ картах головного мозга 30 недель гестационного развития.

турах мозга плода. Оказалось, что в норме в центральных структурах (стволовых, таламусе, мозжечке) процесс миелинизации начинается раньше, а ее степень пропорциональна гестационному возрасту. При этом в белом веществе полушарий головного мозга миелин в дородовом периоде практически не обнаруживается.

При сравнении методов картирования МПФ и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) продемонстрировано качественно сходные, но количественно различные пространственно-временные закономерности структурного внутриутробного развития головного мозга. МПФ оказался более чувствительным к изменениям в структурах мозга, связанным с начальными стадиями пренатальной миелинизации. Оба параметра могут быть рассмотрены как специфические маркеры, а разработанный метод их получения — как новая технология, которую можно использовать в обычных клинических условиях для получения дополнительной информации о развитии мозга плода.

Также было проведено первое исследование пренатальной миелинизации головного мозга плода при редком пороке развития — агенезии мозолистого тела, которое обнаружило связь заболевания с более ранним началом

и/или ускорением миелинизации в продолговатом мозге и мозжечке. Это может свидетельствовать о вовлечении ствола головного мозга в формирование компенсаторных межполушарных связей. Усиление зависимости МПФ от гестационного возраста при агенезии мозолистого тела может указывать на микроструктурные изменения, обусловленные формированием альтернативных путей внутриполушарных связей. Результаты исследования демонстрируют частное проявление эффекта внутриутробной нейропластичности в виде способности к раннему компенсаторному ремоделированию аксонов в случаях, когда отсутствуют или значительно повреждены отдельные структуры мозга.

Дальнейшие клинические испытания метода картирования МПФ показали, что изображения, полученные с помощью новой технологии картирования МПФ, являются информативными и для внутриутробной диагностики одного из видов медуллобластомы — врожденной злокачественной опухоли мозжечка. Другое исследование выявило, что картирование МПФ головного мозга взрослых также может быть ценным источником новых биомаркеров таких редких заболеваний, как CLIPPERS синдром, и пролить свет на патогенез различных неврологических

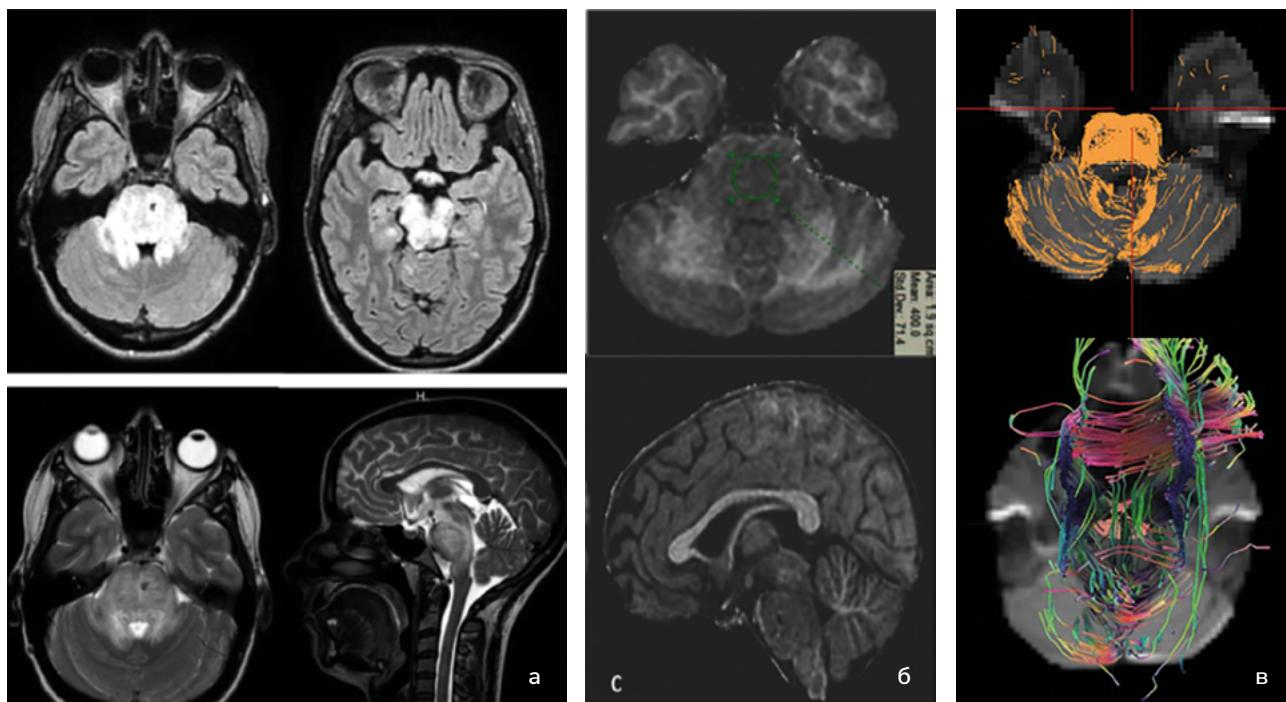


Рис. 9. Поражение ствола мозга на структурной МРТ (а), на картах МПФ (б) и диффузионно-тензорной трактографии (г) при CLIPPERS синдроме.

и нейропсихических заболеваний, для которых до сих пор до конца не известны МРТ-семиотика, топика и механизм нейроаксонального повреждения.

Заключение

Своевременная и точная диагностика заболеваний центральной нервной системы представляет важную медицинскую и медико-социальную проблему в связи с ростом заболеваний головного мозга. В настоящее время достигнут определенный прогресс в изучении этиологии, патогенеза и диагностики ряда нейропатологий. Это обусловлено в первую очередь широким внедрением новейших методов нейровизуализации на основе метода магнитно-резонансной томографии, которые позволили раскрыть и понять механизмы церебральной гемодинамики, ликвороциркуляции, диффузии и перфузии, изучить структуру и особенности метаболизма в мозговой ткани.

В литературе имеется достаточно много сведений об использовании МРТ в неврологии. Однако только недавно были открыты и внедрены новые возможности МРТ в ранней диагностике ряда церебральных патологий, связанные с выявлением патологических изменений на уровне

нарушения микроциркуляции и первых метаболических изменений. Такими методиками являются: ангиография, определение диффузии, оценка капиллярной перфузии, определение распределения и концентрации метаболитов, а также оценка состояния нервных трактов и оценка когнитивных функций. Достоинства указанных подходов расширяют возможности морфо-функционального исследования центральной нервной системы и ее жидкых сред, позволяя не только качественно, но и количественно оценивать процессы нейропластичности, нейродегенерации, церебральной циркуляции и многое другое.

Однако в большинстве своем эти методы трудоемки, сложно выполнимы, доступны для применения лишь в специализированных центрах, что не всегда достижимо, учитывая тяжесть состояния больных. Именно поэтому представляется актуальным дальнейшее совершенствование лучевой диагностики заболеваний головного мозга на основе самых современных возможностей МРТ, что внесет неоценимый вклад в развитие лучевой диагностики, ядерной медицины и нейронаук, развивая принципиально новое научное направление — «функциональная нейровизуализация».

НОВЫЕ МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ СПЕКТРОСКОПИИ

ЭЛЕКТРОННОГО ПАРАМАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА В ИССЛЕДОВАНИИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАНОСТРУКТУР



**Федин
Матвей Владимирович**

доктор физико-
математических наук,
профессор РАН, директор
МТЦ СО РАН

Метод электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), открытый Е. К. Завойским в 1944 году в Казани, в настоящее время стал многофункциональным и широко используемым методом, применимым для характеристики структуры веществ и биологических объектов, их функциональности и ряда различных свойств.

Сегодня ЭПР применяется во всем мире в областях химии и наук о материалах, физики, биологии и медицины. Лаборатория ЭПР спектроскопии МТЦ СО РАН принимает активное участие в разработке новых ЭПР технологий для решения ряда фундаментальных задач, ориентированных на потенциальные применения в будущем. В частности, с использованием ЭПР исследований развиваются технологии переключения и фотопереключения спиновых состояний в молекулярных магнетиках, основанных на комплексах меди(II) со стабильными нитроксильными радикалами. Кроме того, в последние годы активно исследуются новые методологические подходы к изучению структурных и функциональных свойств пористых металл-органических координационных полимеров методами ЭПР спектроскопии.

Также продолжается развитие возможностей ЭПР спектроскопии для изучения наноструктурирования в ионных жидкостях (ИЖ) и композитных наноматериалах с их участием. Наконец, развиваются новые подходы с использованием фотоиндуцированных спиновых меток к исследованию структуры биомолекул на нанометровой шкале.

Переключаемые магнитные наноматериалы

Молекулярный магнетизм – интереснейшая и динамично развивающаяся область на стыке химии, физики и материаловедения. Молекулярные магнетики – химические соединения, проявляющие магнетизм на молекулярном уровне. Мономолекулярные магниты способны сохранять намагниченность в отсутствие внешнего магнитного поля, и переключа-

емые магнетики — функционировать как магнитные переключатели под влиянием того или иного внешнего воздействия.

В МТИ СО РАН (научная школа академика В.И. Овчаренко) активно исследуются переключаемые магнетики на основе комплексов меди(II) с нитроксильными радикалами, которые впоследствии получили название «дышащие кристаллы». Вследствие обменных взаимодействий между спинами Cu(II) и нитроксильных радикалов формируются так называемые обменные кластеры Cu(II)-нитроксил (спиновая диада) или нитроксил-Cu(II)-нитроксил (спиновая триада). Диады и триады могут существовать в состоянии с сильно связанными спинами (сильно связанное состояние, англ. SS) или со слабо взаимодействующими спинами (слабо связанное состояние, англ. WS). Переходы между этими состояниями в диадах и триадах под воздействием температуры, давления, света и являются основой для создания магнитных переключателей.

Применение ЭПР спектроскопии сыграло огромную роль в установлении магнитных свойств и развитии «дышащих кристаллов» для потенциальных приложений. Это связано с тем, что спектры стационарного ЭПР значительно отличаются в сильно и слабо связанных спиновых состояниях как для диад, так и для триад. В случае спиновых диад спектр ЭПР в SS состоянии отсутствует, а в WS состоянии может представлять характерный тройной спектр ЭПР. Для спиновых триад спектры наблюдаются в обоих состояниях, WS и SS, и существенно различаются по форме, что позволяет надежно определять спиновое состояние системы с помощью ЭПР.

В частности, нами был предложен оригинальный подход селективного измерения магнитной восприимчивости спиновых триад с помощью ЭПР и показано, что магнитные цепи распространяются не вдоль структурных полимерных цепей, а поперек их. Такой магнитный момент в «дышащих кристаллах» делает их одномерными (1D) молекулярными магнетиками в макроскопическом масштабе, и ориентационно зависимое ЭПР исследование монокристаллов однозначно подтверждает одномерность магнитной топологии.

Наиболее перспективным с практической точки зрения является фотоиндуцированное переключение в «дышащих кристаллах», поскольку

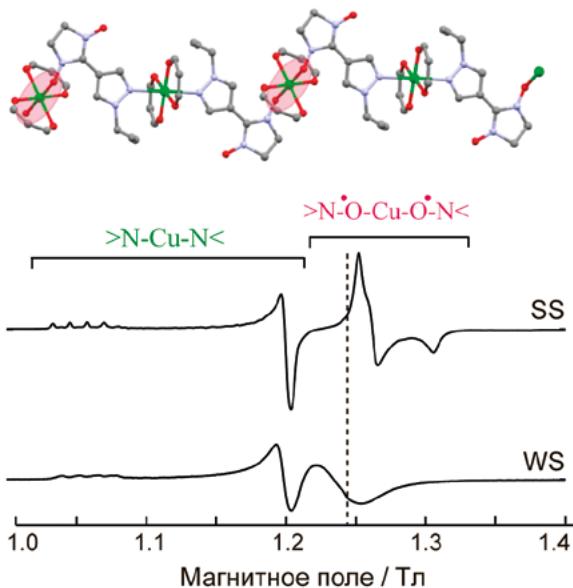


Рис. 1. Структура полимерной цепи в соединении $\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{LPr}$ семейства «дышащих кристаллов» (сверху). Типичные спектры ЭПР Q-диапазона (34 ГГц) в двух магнитно-структурных состояниях SS и WS; показаны отнесения к соответствующим координационным узлам (снизу).

оно открывает возможности для адресации на нанометровой шкале с помощью лазерных технологий. В наших работах с помощью ЭПР детектирования впервые были открыты эффекты фотопереключения в «дышащих кристаллах», которое является собой сверхбыструю генерацию WS состояния под действием света.

Релаксация фотогенерированного WS состояния в основное SS состояние при низких температурах имеет форму самозамедляющейся кривой, природой которой является широкое распределение величин потенциальных барьеров между WS и SS состояниями. Нами было показано, что значительная стабилизация фотовозбужденного WS состояния достигается в соединениях, для которых термические WS и SS состояния имеют максимально различные геометрии и, как следствие, большие значения потенциальных барьеров. В целом, дизайн наиболее долгоживущих фотогенерированных состояний должен преследовать целью увеличение структурных различий между WS и SS состояниями, что является перспективной стратегией дальнейших работ на пути к технологическому использованию данных эффектов.

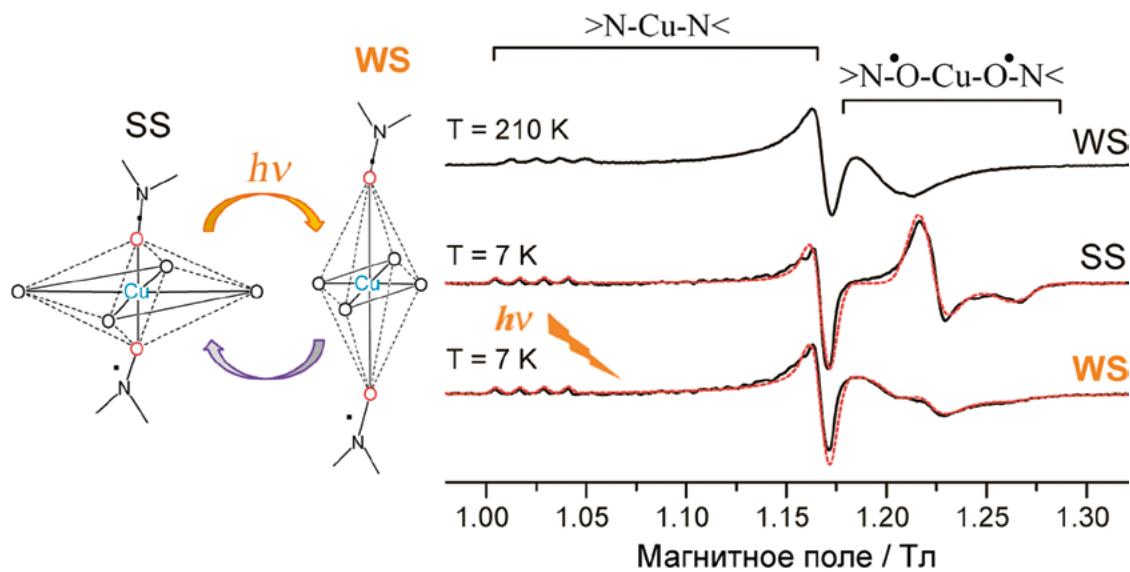


Рис. 2. Схема структурных перестроек под действием света из SS в WS состояние (слева). Проявление фотопереключения в спектрах ЭПР Q-диапазона (34 ГГц) (справа).

Пористые наноматериалы и наноструктуры

Как правило, многие перспективные пористые наноматериалы не являются парамагнитными и потому в своем естественном состоянии не имеют сигналов ЭПР. Однако благодаря высокой чувствительности ЭПР в такие материалы в следовых концентрациях могут быть введены так называемые спиновые зонды — парамагнитные «сигнальные» молекулы, позволяющие получать информацию об их локальном окружении по данным ЭПР.

Наиболее часто в роли спиновых зондов используются стабильные нитроксильные радикалы. Форма спектра стационарного ЭПР нитроксильных радикалов крайне чувствительна к их подвижности, и численные расчеты экспериментальных спектров позволяют ее точно характеризовать и делать выводы о свойствахnanoокружения. Кроме того, используя интенсивный сигнал нитроксильного радикала для наблюдения, с помощью импульсных методов ЭПР возможно проводить детальное изучение магнитных ядер, окружающих электрон.

В последнее десятилетие огромное внимание исследователей было привлечено к крайне перспективному классу пористых наноматериалов — пористым металл-органическим координационным полимерам (МОКП), также известным как металл-органические каркасы

(МОК, в англоязычной литературе — MOF). Применение спиновых зондов при изучении МОКП обладает тем важнейшим преимуществом, что при использовании спиновых зондов в МОКП необходима их пренебрежимо малая концентрация — как правило, достаточно использовать один нитроксильный радикал на 400–1000 полостей МОКП. С одной стороны, такие следовые количества гостя не возмущают структуру МОКП, с другой — благодаря высокой чувствительности ЭПР являются достаточными для детектирования сигналов и получения искомой информации.

В недавней серии работ МТЦ СО РАН была предложена, развита и применена методология инкапсулированных в МОКП спиновых зондов. Поскольку для ЭПР детектирования достаточно крайне малых концентраций радикала в МОКП, добавление небольших количеств TEMPO в ходе самосборки МОКП является достаточноенным для захвата части радикалов в поры формирующихся кристаллитов. Под «инкапсулированием» понимается невозможность радикала покинуть поры МОКП: это реализуется для каркасов с относительно большими полостями (позволяющими радикалу свободно вращаться в них) и относительно малыми окнами (не позволяющими радикалу свободно мигрировать в/из МОКП). Одним из примеров такого типа «клеточных» МОКП является широко исследуемый каркас ZIF-8.

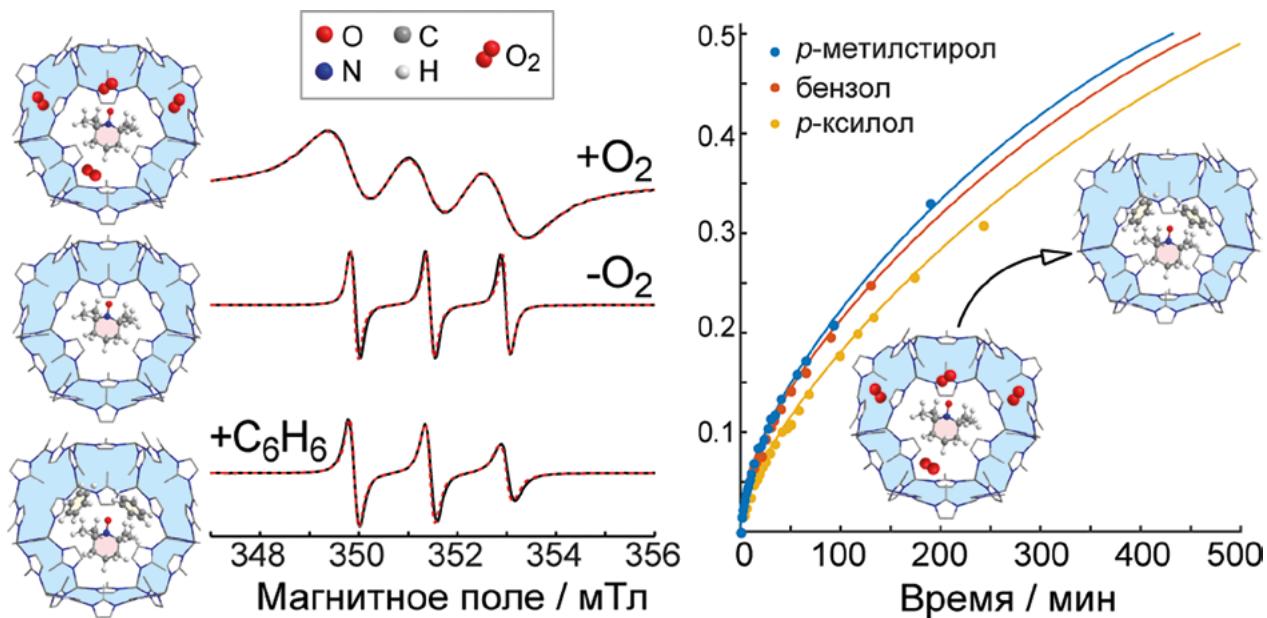


Рис. 3. Спектры ЭПР X-диапазона (9 ГГц) инкапсулированного нитроксильного радикала TEMPO в МОКП ZIF-8; показаны спектры в присутствии и отсутствии кислорода, а также при пропитке МОКП бензолом. Кинетика заполнения пор МОКП ZIF-8 избранными растворителями (указано на рисунке); по оси ординат отложена доля заполненных растворителем пор (справа).

Важнейшим преимуществом инкапсулированных спиновых зондов является невозможность их выхода из полостей МОКП без разрушения каркаса. При этом спектр ЭПР инкапсулированного в МОКП нитроксильного радикала крайне чувствителен к присутствию/отсутствию гостевых молекул в той же полости. Это открывает широкие возможности для изучения функциональных свойств МОКП как молекулярных сит в жидкофазном разделении смесей близких по структуре молекул. Поскольку радикал не может покинуть полости МОКП, он является уникальным «репортером» процессов, протекающих именно внутри (не на поверхности) МОКП.

Например, данный метод был применен к одной из крайне актуальных задач современной химической индустрии – разделению изомеров ксиола. В случае, когда растворитель проникает в поры МОКП, наблюдается эффект драматического сужения спектра ЭПР вследствие вытеснения растворителем парамагнитных молекул сорбированного из воздуха кислорода. Если растворитель не проникает внутрь пор (например, это имеет место при комнатной температуре для ортоксиола, циклогексана и других молекул с критическим диаметром, превышающим апертуру окна МОКП), спектр ЭПР остается широким. Это обстоятельство может быть использовано для определения того,

какие молекулы способны проходить сквозь окна МОКП, а какие неспособны. Если апертуры окон слегка варьируются с температурой или при замене металла (что имеет место для МОКП ZIF-8), с помощью контроля по ЭПР могут быть подобраны оптимальные условия для разделения смесей. Таким образом, структура МОКП может быть точно настроена для решения конкретных задач разделения смесей.

Другим оригинальным и важным применением метода инкапсулированного спинового зонда является изучение аморфизации МОКП под влиянием внешнего давления и/или в процессе формования для практических приложений. Здесь ключевая информация извлекается из подвижности инкапсулированного зонда: в не поврежденной полости МОКП радикал свободно вращается, а при повреждении МОКП радикал иммобилизуется, что приводит к значительному изменению формы спектра ЭПР. Определяя вклады мобильного и иммобилизованного спектров в результирующий спектр, можно найти долю поврежденных полостей МОКП.

Применение ЭПР спиновых зондов оказывается также крайне информативным в другом типе условно пористых сред – стеклах ионных жидкостей (ИЖ). ИЖ представляют собой расплавы солей, жидкие при температурах ниже 100 С,

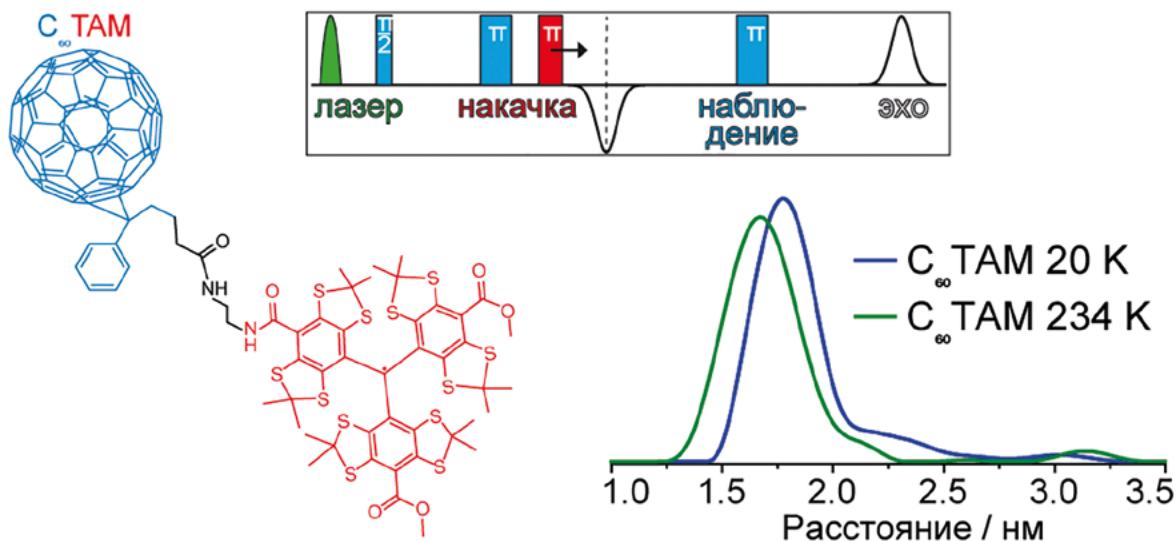


Рис. 4. Структура модельной диады фуллерен-тритильный радикал (слева) и получаемые методом двойного электрон-электронного резонанса (ДЭЭР) распределения по расстояниям (справа). Сверху показана импульсная последовательность ДЭЭР с фотовозбуждением.

и не являются формально пористыми средами. Тем не менее, хорошо известны эффекты сегрегации полярных и неполярных фрагментов ионов, приводящие к формированию мицеллоподобных наноструктур благодаря наличию длинных алкильных цепей. Такие мицеллоподобные полости могут захватывать неполярные молекулы, которые внутри их демонстрируют повышенную молекулярную подвижность.

В серии работ МТЦ СО РАН была развита комплексная методология, включающая в себя методы стационарного, импульсного и времязарезщенного (ВР) ЭПР. В случае стационарного и импульсного ЭПР в качестве спиновых зондов использованы стабильные нитроксильные радикалы, в случае ВР ЭПР — молекулы фотовозбужденного цинк-тетрафенилпорфирина (ZnTPP) или фуллерена C60 и его производной PCBM. Совокупность результатов всех трех методик свидетельствуют о формировании наноразмерных гетерогенностей мицеллоподобного типа в ИЖ, о локализации зондовых молекул в данных гетерогенностях, а именно — в областях сегрегированных алкильных цепей катионов, и о специфической молекулярной подвижности в данных полостях. Отметим также, что кроме экспериментального подтверждения существования наногетерогенностей в ИЖ нами были впервые обнаружены структурные аномалии в стеклах ИЖ при температурах вблизи температуры стеклования.

Спин-меченные биомолекулы

Метод ЭПР в настоящее время широко применяется для изучения структуры биологически важных молекул на нанометровой шкале. Преимуществом ЭПР по сравнению с другими методами, например ЯМР, является то, что ЭПР позволяет наблюдать только магнитно активные сайты сложных биомолекул (например, ионы переходных металлов или естественные радикальные фрагменты) и получать точную информацию о нанометровых расстояниях между такими параметрическими сайтами. Недостатком является потенциальное отсутствие таких сайтов в нужных пространственных точках биомолекул. С этой целью, как правило, для ЭПР исследований в желаемые сайты биомолекул синтетически вводятся спиновые метки. Наиболее распространеными спиновыми метками являются стабильные нитроксильные радикалы; однако в последние годы получили распространение и другие типы меток, такие как тритильные радикалы, ионы гадолиния и другие.

Одна из проблем использования традиционных спиновых меток — это относительно слабая интенсивность их сигналов ЭПР, что связано с низкими концентрациями меток и приводит к необходимости многочасовых накоплений. Преодолеть проблему низкой чувствительности можно с использованием спиновой гиперполяризации. Например, использование



Рис. 5. Молодые сотрудники лаборатории упражняются в установке системы контроля температуры датчика ЭПР спектрометра.

фотовозбужденных гиперполяризованных триплетных состояний как спиновых меток дает возможность увеличения интенсивности сигнала ЭПР на порядки. Одновременно есть и затрудняющие факторы, например, для таких «фото-меток» на основе порфирина, связанные с длительным временем спиновой релаксации и низкой частотой повторения импульсной последовательности, что, в итоге, сильно компенсирует выигрыш за счет интенсивности.

В МТЦ СО РАН было предложено использование в ЭПР исследованиях биомолекул фотометок на основе фуллерена, которые дают сильные гиперполяризованные сигналы, имеют относительно узкий спектр ЭПР и релаксируют к равновесному состоянию гораздо быстрее, чем фотометки на основе порфирина. Новая стратегия была продемонстрирована на ряде методов дипольной ЭПР спектроскопии и, в частности, позволила измерить распределения по расстояниям для рекордно низкой концентрации меток ~100 нМ. Исследования в данном направлении в нашем институте продолжаются.

Избранные публикации

1. M. V. Fedin, S. L. Veber, K. Yu. Maryunina, G. V. Romanenko, E. A. Suturina, N. P. Gritsan, R. Z. Sagdeev, V. I. Ovcharenko, E. G. Bagryanskaya. Interccluster Exchange Pathways in Polymer-Chain Molecular Magnets Cu(hfac)₂LR Unveiled by Electron Paramagnetic Resonance // *J. Amer. Chem. Soc.* 132 (2010) 13886–13891.
2. M. V. Fedin, E. G. Bagryanskaya, H. Matsuoka, S. Yamauchi, S. L. Veber, K. Yu. Maryunina, E. V. Tretyakov, V. I. Ovcharenko, R. Z. Sagdeev // W-Band Time-Resolved Electron Paramagnetic Resonance Study of Light-Induced Spin Dynamics in Copper-Nitroxide-Based Switchable Molecular Magnets // *J. Amer. Chem. Soc.* 134 (2012) 16319–16326.
3. I. Yu. Barskaya, E. V. Tretyakov, R. Z. Sagdeev, V. I. Ovcharenko, E. G. Bagryanskaya, K. Yu. Maryunina, T. Takui, K. Sato, M. V. Fedin // Photoswitching of a Thermally Unswitchable Molecular Magnet Cu(hfac)₂Li-Pr Evidenced by Steady-State and Time-Resolved Electron Paramagnetic Resonance // *J. Amer. Chem. Soc.* 136 (2014) 10132–10138.
4. M. V. Fedin, S. L. Veber, E. G. Bagryanskaya, V. I. Ovcharenko // Electron paramagnetic resonance of switchable copper-nitroxide-based molecular magnets: An indispensable tool for intriguing systems // *Coord. Chem. Rev.* 289–290 (2015) 341–356.
5. M. Yu. Ivanov, S. A. Prikhod'ko, N. Yu. Adonin, I. A. Kirilyuk, S. V. Adichtchev, N. V. Surovtsev, S. A. Dzuba, M. V. Fedin // Structural Anomalies in Ionic Liquids near the Glass Transition Revealed by Pulse EPR // *J. Phys. Chem. Lett.* 9 (2018) 4607–4612.
6. D. M. Polyukhov, A. S. Poryvaev, S. A. Gromilov, M. V. Fedin // Precise Measurement and Controlled Tuning of Effective Window Sizes in ZIF-8 Framework for Efficient Separation of Xylenes // *Nano Letters* 19 (2019) 6506–6510.
7. A. S. Poryvaev, D. M. Polyukhov, M. V. Fedin // Mitigation of Pressure-Induced Amorphization in Metal-Organic Framework ZIF-8 upon EPR Control // *ACS Appl. Mater. Interfaces* 12 (2020) 16655–16661.
8. D. M. Polyukhov, A. S. Poryvaev, A. S. Sukhikh, S. A. Gromilov, M. V. Fedin // Fine tuning window apertures in ZIF-8/67 frameworks by metal ion and temperature for high-efficiency molecular sieving of xylenes // *ACS Appl. Mater. Interf.* 13 (2021) 40830–40836.
9. O. A. Krumkacheva, I. O. Timofeev, L. V. Politanskaya, Y. F. Polienko, E. V. Tretyakov, O. Yu. Rogozhnikova, D. V. Trukhin, V. M. Tormyshev, A. S. Chubarov, E. G. Bagryanskaya, M. V. Fedin // Triplet Fullerenes as Prospective Spin Labels for Nanoscale Distance Measurements by Pulsed Dipolar EPR // *Angew. Chem. Int. Ed.* 58 (2019) 13271–13275.
10. I. O. Timofeev, L. V. Politanskaya, E. V. Tretyakov, Y. F. Polienko, Victor M. Tormyshev, E. G. Bagryanskaya, O. A. Krumkacheva, M. V. Fedin // Fullerene-based triplet spin labels: methodology aspects for pulsed dipolar EPR spectroscopy // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 24 (2022) 4475–4484.

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ И СПЕКТРОСКОПИИ: ПРОЕКТ МТЦ СО РАН В РАМКАХ ПРОГРАММЫ «АКАДЕМГОРОДОК 2.0»



Федин
Матвей Владимирович

доктор физико-
математических наук,
профессор РАН, директор
МТЦ СО РАН



Вебер
Сергей Леонидович
доктор физико-
математических наук,
заместитель директора по
научной работе

Международный томографический центр (МТЦ СО РАН) — один из самых динамично развивающихся научных институтов России. Уже 30 лет он является лидером в развитии и применении методов магнитного резонанса в физике, химии, биологии и медицине.

В рамках инициативы «Академгородок 2.0» МТЦ СО РАН продвигает создание широко-профильного научного центра мирового уровня для реализации исследований в области магнитно-резонансной томографии и спектроскопии. Оснащение Центра новейшим оборудованием обеспечит повышение спектрального и пространственного разрешения в ЯМР (ядерный магнитный резонанс), МРТ (магнитно-резонансная томография) и ЭПР (электронный парамагнитный резонанс). Ожидается прорывные результаты по исследованию новых материалов,nanoструктур и биомолекул. Развитие и применение подходов спиновой гиперполяризации обеспечит радикальное повышение чувствительности методов магнитного резонанса. Внедрение методов медицинской МРТ

будет способствовать повышению качества жизни населения, развитию персонализированной медицины и технологий здорово-вьесбережения, новым научным открытиям в сфере лучевой диагностики и нейронаук.

Проект получил пилотное название «Национальный центр магнитно-резонансной томографии и спектроскопии» (НЦМТС).

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Магнитно-резонансная томография

МРТ — способ получения послойных изображений, в том числе внутренних органов и тканей. Сегодня медицинская МРТ — высококонтактивный неинвазивный метод обследования.

Применение инновационных методов томографии дает, в частности, уникальную возможность диагностировать инсульт с первых минут возникновения, прогнозировать его исход и определять оптимальную тактику лечения, а также дифференцировать злокачественные опухоли, исследовать нейропатологии, устанавливать наиболее точный диагноз и стадию заболевания. Функциональная МРТ – метод картирования коры головного мозга – дает уникальную возможность определять зоны активности головного мозга, отвечающие за движение, речь, зрение, память и другие функции. Применение МРТ в сильных и сверхсильных полях позволяет добиться необычайной четкости изображений и, в конечном итоге, очень высокой диагностической точности.

Основными преимуществами сверхвысокопольного МР-томографа с напряжённостью магнитного поля 7 Тесла по сравнению с томографами 3 Тесла и 1.5 Тесла являются более высокие отношения сигнал-шум и контраст-шум, благодаря чему обеспечивается сбор данных с ультравысоким разрешением и непревзойденной контрастностью, выводя обнаружение поражений и структурных изменений при заболеваниях головного мозга на ранее недостижимый уровень. Еще одним преимуществом является возможность измерения большего количества нейрометаболитов за счет повышенного химического сдвига, который позволяет более эффективно обнаруживать и проводить оценку ранее недоступных для *in vivo* МР-спектроскопии молекул.

МРТ с напряженностью 7 Тесла обеспечивает улучшенную детализацию коры головного мозга, значительно увеличивая контрастность между серым и белым

веществом. Сверхвысокопольные МР-системы позволяют обнаруживать малозаметные черепно-мозговые травмы или крошечные кровоизлияния, вызванные гипертонией или амилоидной ангиопатией, которые практически невозможно визуализировать на томографах с напряженность магнитного поля 1.5–3 Тесла.

Основные преимущества визуализации в условиях 7 Тесла при исследованиях головного мозга раскрываются для методик, использующих явления магнитной восприимчивости, такие как визуализация, взвешенная по магнитной восприимчивости и функциональная МРТ. Более высокая чувствительность к магнитной восприимчивости открыла уникальные возможности для исследования тканей, содержащих различное количество парамагнитных или диамагнитных веществ, таких как железо, дезоксигемоглобин, гемосидерин, миелин или кальций. Данный метод обеспечивает визуализацию с высоким разрешением и беспрецедентной анатомической детализацией. Обнаружение мельчайших изменений окси-дезоксигемоглобина позволяет создавать более точные функциональные карты, что в свою очередь помогает избежать повреждения критических областей мозга во время удаления опухоли или при лучевой терапии.

Высокий уровень детализации позволяет исследователям и клиницистам проводить уникальные исследования в сфере лучевой диагностики и нейронаук, которые ранее были бы невозможны. Новые возможности МРТ 7 Тесла позволяют больше узнать о механизмах, стоящих за нейродегенеративными заболеваниями, оценивать механизмы нейропластичности, раскрывать новые пути патогенеза неврологических расстройств.



**Тулупов
Андрей Александрович**

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
Советник директора
по медицинским исследованиям



**Сагдеев
Дмитрий Ренадович**

заместитель директора по
финансовым и прикладным
вопросам



**Сагдеев
Ренад Зиннурович**

академик РАН, научный
руководитель МТЦ СО РАН

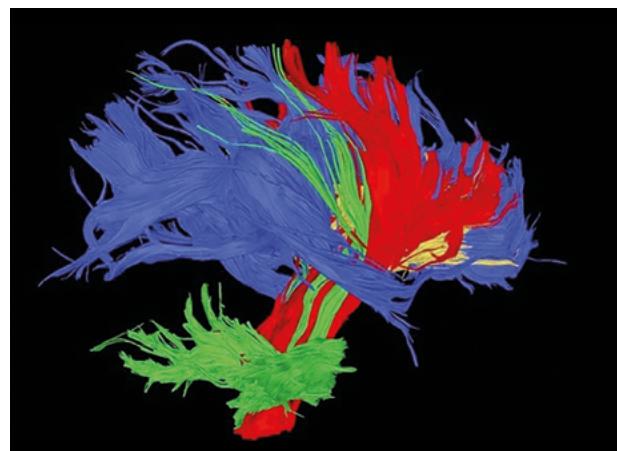


Рис. 1. Карта нервных путей головного мозга.

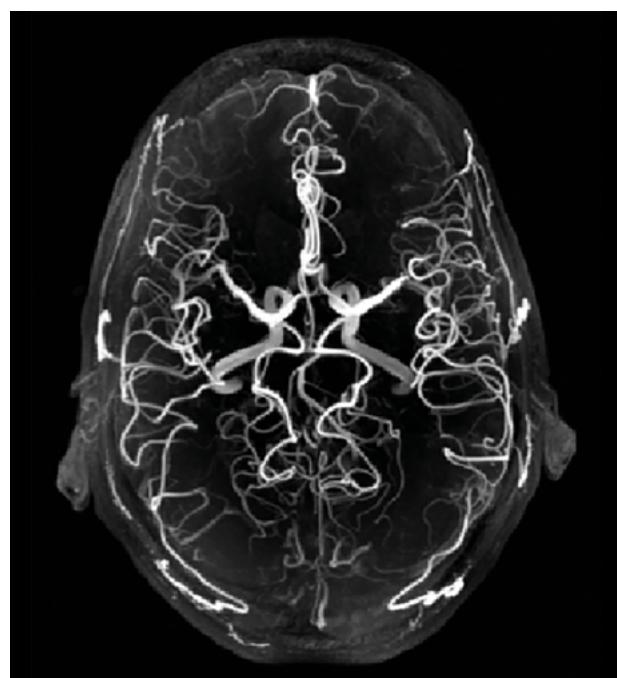


Рис. 2. МР-ангиография высокого разрешения на 7 Тесла.

Спектроскопия магнитного резонанса

Спектроскопия ЯМР и ЭПР предоставляет широкий инструментарий методов для определения структуры и динамики молекул, в том числе сложных биологических макромолекул, новых магнитных материалов и нанообъектов.

Исследование методами ЯМР и ЭПР позволяет получить новую информацию о функции

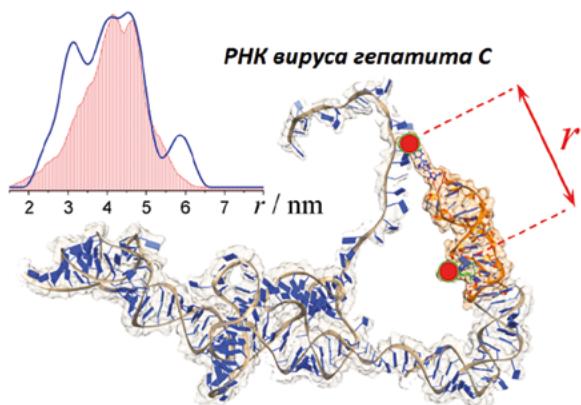


Рис. 3. Измерение расстояний в нанометровом диапазоне методом ЭПР.

белковых макромолекул, их взаимодействии с различными лекарственными препаратами, о структуре комплексов белков и нуклеиновых кислот. Методы магнитного резонанса дают возможность определять состав живых тканей в целях развития постгеномных технологий (протеомика, метаболомика, липидомика), без которых немыслимы современные биологические и медицинские научные исследования. Методы ЯМР и ЭПР позволяют проводить детальную структурную и функциональную характеристизацию нанообъектов.

Спиновая гиперполяризация

Развитие методов ЯМР, использующих существенно неравновесную поляризацию спинов – спиновую гиперполяризацию – перспективно для повышения чувствительности на несколько порядков величины. Такое радикальное повышение чувствительности открывает принципиально новые возможности для применения методов ЯМР и МРТ при исследовании онкологических заболеваний, быстрых химических процессов, структуры и динамики молекул.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НЦМТС

Актуальность, новизна и цели проекта

Актуальность настоящего проекта обусловлена следующими факторами:

- Отсутствие в РФ современного оборудования ЯМР, ЭПР и МРТ для проведения исследований со сверхвысоким разрешением в сверхсильных магнитных полях.

- Актуальность комплексного исследования биомолекул, наноматериалов иnano-структур (в кооперации с источником синхротронного излучения СКИФ), где методы магнитного резонанса могут дать уникальную дополнительную информацию.
- Развитие методов ЯМР, использующих существенно неравновесную поляризацию спинов – спиновую гиперполяризацию – для повышения чувствительности на несколько порядков величины.
- Необходимость развития и внедрения в медицинскую практику методов сверхвысокопольной магнитно-резонансной томографии (7 Тесла) для улучшения качества диагностики социально значимых заболеваний населения.

В предлагаемом проекте планируется развитие направлений, связанных с ЯМР спектроскопией биомолекул, с приложениями ЯМР в науках о материалах, с развитием и применением ЯМР томографии, ЭПР спектроскопии, медицинской диагностикой методом МРТ и так далее. Взаимодействие с другими институтами РАН, являющееся приоритетом в работе Центра национального значения, будет способствовать расширению круга актуальных приложений методов магнитного резонанса и позволит наиболее полным образом институтам РАН использовать имеющиеся методологические заряды Центра и его научную инфраструктуру. Идея реализации различных методов магнитного резонанса в рамках одного научного центра и их применение для решения широкого круга задач физики, химии, биологии и медицины является новым подходом, который позволит добиться прорывных результатов в указанных областях науки.

Проект преследует следующие основные цели:

- Создание широкопрофильного научного центра мирового уровня на базе МТЦ СО РАН – Национального центра магнитно-резонансной томографии и спектроскопии – для проведения передовых исследований в области магнитного резонанса.
- Развитие и применение комплекса новейших магнитно-резонансных спектроскопических методов для исследования новых материалов и nanoструктур, в том числе в кооперации с ЦКП СКИФ.

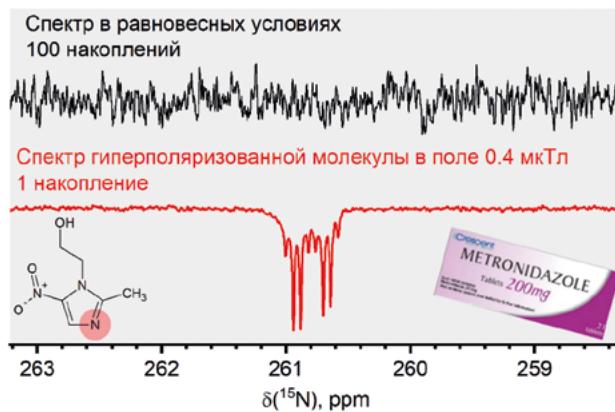


Рис. 4. Усиление сигналов ЯМР за счет спиновой гиперполяризации.

- Разработка и применение подходов для радикального повышения чувствительности методов спектроскопии и томографии магнитного резонанса за счет эффективного использования спиновой гиперполяризации.
- Развитие методов медицинской магнитно-резонансной томографии для улучшения качества диагностики нейропатологий и социально значимых заболеваний человека, а также их внедрение в медицинскую практику, что является важным направлением повышения качества жизни населения Сибирского макрорегиона и РФ в целом, развития персонализированной медицины, высокотехнологичного здравоохранения и технологий здоровьесбережения.
- Создание центра коллективного пользования для проведения исследований в области применения магнитного резонанса в физике, химии, науках о Земле, биологии и медицине; разработка образовательных программ для подготовки нового поколения высококвалифицированных исследователей для российской науки.

Следует ожидать, что в результате реализации целей проекта будет создан центр передовых исследований в области магнитного резонанса, что создаст необходимые предпосылки для получения прорывных результатов сразу в нескольких областях науки. Во-первых, МРТ исследования в сверхвысоких полях дадут принципиально новые возможности для ме-

дицинской МРТ диагностики применительно к онкологическим и нейродегенеративным заболеваниям, а также к патологиям кровообращения. Во-вторых, использование спектроскопии ЯМР и ЭПР в сверхвысоких полях обеспечит беспрецедентное спектральное разрешение, необходимое для получения детальной информации о структуре и молекулярной динамике исследуемых объектов. В-третьих, эффективное применение спиновой гиперполяризации позволит повысить чувствительность методов ЯМР и МРТ на несколько порядков величины, что откроет путь для целого ряда новых перспективных приложений в химии, науках о материалах, медицинских и доклинических исследованиях. Эффект от реализации проекта будет дополнительно усилен возможностью кооперации с институтами СО РАН, в том числе в рамках программы «Академгородок 2.0».

Потенциальные направления для внедрения результатов проекта следующие:

- исследование наноматериалов и катализаторов;
- определение качества материалов и продуктов (в том числе пищевых);
- проведение доклинических исследований, развитие методов МРТ диагностики.

Потребителями результатов проекта являются институты РАН, а также другие проекты инициативы «Академгородок 2.0» (например, СКИФ и БНЗТ). Результаты проекта также будут вос требованы высокотехнологичными компаниями и прикладной наукой.

Ключевыми особенностями создаваемого Центра, определяющими его уникальность и высокую значимость для российской науки, являются:

- Возможность проведения исследований в сильных и сверхсильных магнитных полях, что позволит увеличить возможности используемых методов (спектральное разрешение в случае ЯМР и ЭПР, пространственное разрешение в случае МРТ).
- Многофункциональность – наличие комплекса уникального оборудования, позволяющего проводить всесторонние исследования методами ЯМР, ЭПР, МРТ и магнетометрии.

- Наличие высококвалифицированных специалистов в областях ЯМР, ЭПР, МРТ и магнетохимии, признанных лидеров в РФ и за рубежом по своим направлениям.
- Ориентированность как на получение прорывных научных результатов фундаментального характера, так и на их применение в прикладных разработках в химии, биологии, медицине и материаловедении.

Наличие в МТЦ СО РАН ведущих специалистов и системы подготовки кадров высшей квалификации, равно как и развитие приборной базы, позволяет создать ведущий научный центр магнитного резонанса в России.

Вклад проекта в развитие новосибирского Академгородка

Исследование структурных и магнитных свойств новых перспективных материалов и наноструктур с помощью комплекса МР спектроскопических методик будет являться важным дополнением к данным, регистрируемым на синхротроне СКИФ. Множество важнейших химических, физических и биологических объектов не могут быть получены в виде монокристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа. Использование экспериментальных данных с синхротрона СКИФ в связке с результатами ЯМР и ЭПР позволит более комплексно описать структуру и свойства таких соединений и материалов. Поскольку СКИФ позиционируется как центр коллективного пользования, открытый для российских и зарубежных ученых, представляется крайне целесообразным проводить комплексную характеристизацию изучаемых объектов как с помощью синхротронного излучения, так и магнитно-резонансной спектроскопии высокого разрешения. В частности, на данный момент в РФ не существует ЭПР спектрометров с частотой 263 ГГц, и наличие такого оборудования в Центре позволит ученым, приезжающим для экспериментов на СКИФ, одновременно получать уникальные магнитно-структурные данные для объектов своего исследования. Таким образом, создание Центра увеличит привлекательность Новосибирского научного центра для ведущих ученых со всего мира. Проект будет приносить средства в федеральный и областной бюджеты как прямым образом (за счет уплаты налогов на прибыль от проведения передовой МРТ диагностики населения), так и вследствие привлечения дополнительного грантового финансиро-



Рис. 5. Проект будущего корпуса НЦМТС.

вания и большего количества международных коллaborаций в области науки и технологий в связи с якорным проектом СКИФ.

Исследование структуры и динамики биомолекул методами ЯМР и ЭПР позволит получить новую информацию о функции белковых макромолекул, их взаимодействии с различными лигандами (лекарственными препаратами), о структуре комплексов белков и нуклеиновых кислот. Методы магнитного резонанса также будут применяться для определения состава живых тканей в целях развития постгеномных технологий (включая протеомику, метаболомику, липидомику), без которых немыслимы современные биологические и медицинские научные исследования. Работа в данных научных направлениях позволит получить принципиально новые результаты в области биологических приложений магнитного резонанса, что будет способствовать переходу к персонализированной медицине (один из приоритетов Стратегии научно-технологического развития РФ).

Развитие методов значительного, на порядки величины, повышения чувствительности методов магнитного резонанса за счет использования неравновесной спиновой поляризации сделает возможными принципиально новые

приложения ЯМР и МРТ. Данные разработки найдут широкое применение как в фундаментальных научных исследованиях, так и в прикладных разработках.

Проработка проекта

Создание НЦМТС предполагает:

- строительство нового корпуса для размещения необходимой инфраструктуры центра;
- оснащение его сверхвысокопольным оборудованием

На сегодняшний день МТЦ СО РАН, инициатор проекта, располагает необходимым земельным участком для строительства корпуса НЦМТС. Кроме того разработан проект самого здания, включающий необходимую научную инфраструктуру, офисные помещения, конференц-зал.

В рамках оснащения Центра современным научным оборудованием предполагается получение широкого спектра современных ЯМР и ЭПР спектрометров и МРТ сканеров, включая сверхвысокопольные приборы, не имеющие на сегодня аналогов в РФ (ЯМР 1000 МГц, ЭПР 263 ГГц, МРТ 7 Тесла).

ЭТО СЧИТАЛОСЬ НЕВОЗМОЖНЫМ. КАК ЗАРОДИЛАСЬ СПИНОВАЯ ХИМИЯ



**Салихов
Кев Минуллинович**
академик РАН, научный
руководитель Казанского
физико-технического
института им. Е.К. Завойского
КазНЦ РАН

Как отдельная научная дисциплина спиновая химия появилась около 50 лет назад. Ее возникновение ознаменовало смену научной парадигмы в вопросе о влиянии магнитных взаимодействий молекул на элементарные акты химических реакций, о возможности контроля элементарных актов химических реакций внешними магнитными полями и изотопным замещением магнитных ядер.

Краткая предыстория спиновой химии

Старую парадигму влияния магнитных взаимодействий спинов электронов на элементарные химические акты можно кратко сформулировать следующим образом:

«Магнитные взаимодействия спинов электронов с внешними магнитными полями и с магнитными ядрами не могут оказывать заметного влияния на элементарные химические акты».

Это убеждение было основано на нескольких качественных соображениях:

- Энергия магнитных взаимодействий спинов на много порядков меньше пороговой для химического акта внутренней энергии молекул.

- Время элементарного химического акта τ малое, порядка пикосекунд, поэтому магнитные взаимодействия спинов с энергией V , для которых выполняется условие (\hbar -постоянная Планка, квант действия)

$$V\tau \ll \hbar, \quad (1)$$

не могут внести существенного вклада в элементарный химический акт.

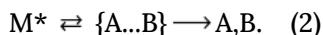
- В ходе элементарных химических актов суммарный спин электронов сохраняется (правило Бигнера).

В конце 1960-х годов были открыты эффекты неравновесной поляризации ядерных и электронных спинов в ходе элементарных актов распада молекулы на два свободных радикала или рекомбинации двух радикалов при их случайных столкновениях.

ниях в конденсированной среде [1–3]. Этот эффект получил название химической поляризации ядер (ХПЯ) и электронов (ХПЭ).

Объяснение этих эффектов было дано в работах [4–6] путем обобщения модели радикальных пар, которая к тому времени была разработана для объяснения экспериментальных данных по квантовому выходу фотоиндуцированной диссоциации молекул: квантовый выход в конденсированных средах был заметно меньше, чем в газе. Это наблюдение получило название «эффекта клетки» в элементарных реакциях в конденсированных средах [7, 8].

Было выяснено, что в конденсированных средах распад фотовозбужденной молекулы на два фрагмента происходит через образование промежуточной пары этих фрагментов молекулы по схеме [8]



Пара $\{A...B\}$ в рассматриваемом случае распада молекулы состоит из двух фрагментов одной и той же молекулы M . Чтобы подчеркнуть «родство» A с B такие пары называют геминальными.

В конденсированной среде при распаде молекулы два образовавшихся фрагмента не разлетаются, как это происходит в разреженном газе. Благодаря столкновениям с молекулами среды эти фрагменты могут расходиться и повторно сближаться. Случайный процесс повторных столкновений двух частиц пары полностью задается кинематикой диффузионного движения радикалов. Каждая индивидуальная пара может испытывать разное число повторных столкновений партнеров пары. Эти промежуточные пары можно рассматривать как квазичастицы с заданной статистикой повторных столкновений [8].

Повторные столкновения пары фрагментов распада на радиусе их рекомбинации понижает вероятность того, что в итоге молекула распадется на два разошедшихся в объем фрагмента. В итоге квантовый выход фотоиндуцированного распада молекул в конденсированной среде уменьшается по сравнению с ситуацией в разреженном газе, когда повторные столкновения в «клетке» не происходят. В этом и состоит суть «эффекта клетки». Благодаря нему время элементарного химического акта распада молекулы, τ , в конденси-

рованной среде оказывается на 2–3 порядка больше, чем в газовой фазе.

Пара $\{A...B\}$ может образоваться и при случайной встрече A и B , которые получились, например, в результате диссоциации разных молекул. Такие пары называют диффузионными, и схема их образования имеет вид



Есть огромное количество химических реакций, в которых частицы A и B являются парамагнитными, имеют неспаренные электроны. Это могут быть свободные радикалы, ион-радикалы, молекулы с суммарным спином электронов равным единице (триплетная молекула), например, молекула кислорода в основном состоянии или органическая молекула в электронно-возбужденном состоянии, комплексы парамагнитных ионов.

В молекулярной фотохимии и в радиационной химии развиты импульсные методы создания геминальных радикальных пар, пар триплет-радикал, триплетных пар. Фотоиндуцированная диссоциация молекул может создать геминальную пару радикалов в состоянии с суммарным спином 0 (синглетная пара) или 1 (триплетная пара). Пару триплет-радикал можно создать, например, фотовозбуждением молекулы фуллерена, к которой присоединен радикал. Возбужденный фуллерен в результате внутримолекулярного безизлучательного перехода оказывается в триплетном состоянии, и в результате получаем пару триплет-радикал.

В дальнейшем мы сосредоточимся на парах нейтральных радикалов по нескольким соображениям.

Во-первых, именно для радикальных реакций были открыты магнитные эффекты в химических реакциях и проведено больше всего исследований.

Во-вторых, радикальные пары могут служить как модель при рассмотрении пар с участием других парамагнитных частиц, поскольку при переходе к парам парамагнитных частиц с большим, чем два в РП числом неспаренных электронов, общая схема формирования магнитных эффектов в элементарных химических актах не меняется. Например, в триплет-радикальной паре (ТРП) электронная

мультиплетность пары равна не 1 и 3, как в РП, а равна 2 и 4, так как суммарный спин электронов пары может иметь значения $1/2$ и $3/2$.

Следует отметить, что в реакции рекомбинации анион- и катион-радикалов в конденсированных средах также образуются промежуточные состояния, РП. В этом случае пара «удерживается в клетке» не только столкновениями с молекулами среды, но и кулоновским притяжением между ион-радикалами пары.

Развитие методов магнитной радиоспектроскопии, электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) и ядерного магнитного резонанса (ЯМР) дало уникальные возможности для изучения состояния и динамики электронных и ядерных спинов. И совершенно не удивительно, что именно ЯМР и ЭПР спектроскопия получила убедительные экспериментальные доказательства образования геминальных и диффузионных пар парамагнитных частиц в ходе химических реакций. Был разработан арсенал методов для определения магнитно-резонансных и кинетических параметров парамагнитных частиц, в том числе и пар парамагнитных частиц.

С точки зрения спиновых и магнитных эффектов в элементарных химических актах принципиальное значение имеет то, что в радикальной паре в «клетке» может измениться состояние спинов неспаренных электронов. Особенно большое значение имеют переходы между синглетным и триплетным состояниями РП, которые имеют разную реакционную способность рекомбинации. В обобщенной модели радикальных пар (РП) в «клетке», предложенной в [4, 5], учитываются спиновые степени свободы неспаренных электронов радикалов пары и различают радикальные пары в синглетном и триплетном спиновом состоянии, в которых суммарный спин электронов РП равен $S=0$ и $S=1$, соответственно. В меру перекрывания волновых функций неспаренных электронов радикалов пары распределение зарядовой плотности неспаренных электронов в синглетном и триплетном состояниях РП могут сильно отличаться. Соответственно, будут сильно различаться энергии кулоновского взаимодействия электронов между собой и с зарядами ядер.

Геминальные и диффузионные пары парамагнитных частиц отличаются по начальному состоянию спинов их неспаренных электронов: они образуются («рождаются») в разных квантовых состояниях. Геминальная пара насле-

дует квантовую запутанность состояний спинов пары в исходной молекуле. В диффузионной паре сходятся две частицы, у которых в момент образования пары состояние спинов пары не запутанное.

Таким образом, благодаря эффекту «клетки» в конденсированной среде элементарный акт распада молекулы на два разошедшихся радикала или рекомбинация двух случайно встретившихся радикалов протекает через промежуточное состояние радикальной пары (РП). Характерное время жизни РП, τ , величина порядка времени диффузионного прохождения радикалами области с эффективным «радиусом клетки» порядка $r_c = 10^{-7}$ см. Даже в навязких растворах с коэффициентом диффузии радикалов порядка $D = 10^{-5}$ см 2 /с время жизни радикалов в «клетке» оказывается в наносекундном диапазоне, $t \sim r_c^2/D = 10^{-9}$ с. Этого времени достаточно, чтобы даже весьма слабые сверхтонкие взаимодействия V спинов неспаренных электронов с магнитными ядрами удовлетворяли условию

$$V\tau \geq \hbar. \quad (4)$$

Это означает, что в принципе даже слабые магнитные взаимодействия могут изменить состояние спинов неспаренных электронов в промежуточном состоянии РП в ходе элементарного акта (ср. (4) с (1)). В работах [4, 5] было показано, что в результате таких синглет-триплетных переходов в РП спины ядер в продуктах рекомбинации в клетке и в продуктах реакций радикалов, избежавших рекомбинации в «клетке», могут приобрести значительную неравновесную поляризацию.

Отсюда следует, что протекание элементарного химического акта через образование промежуточного состояния РП в «клетке» может обеспечить выполнение необходимого условия (4) для проявления магнитных взаимодействий спинов электронов в элементарных химических актах. Одновременно с этим образование РП в «клетке» создает и достаточное условие для проявления изменения электронной мультиплетности в ходе элементарного акта химической реакции. Действительно, в РП в «клетке» обменное взаимодействие радикалов сравнительно мало и не может «заморозить» электронную мультиплетность.

Как уже отмечалось, открытие эффектов ХПЯ и ХПЭ в ходе элементарного химического акта

сыграло важную роль в развитии спиновой химии. Именно для интерпретации эффектов ХПЯ и ХПЭ была обобщена модель РП с учетом динамики спинов [4, 5]. Обобщенная модель РП [4, 5] в дальнейшем оказалась весьма полезной и для развития теории магнитных эффектов в химических реакциях.

Однако значительная по сравнению с равновесной поляризацией химическая поляризация спинов не дает основания утверждать, что спиновая динамика в РП обязательно приведет и к значительным магнитным эффектам с точки зрения химической кинетики, к значительным изменениям констант скорости элементарных актов при включении внешних магнитных полей и изотопном замещении магнитных ядер. Интенсивность линии спектра и выход продукта – это совершенно разные наблюдаемые величины. Интенсивность линий спектра пропорциональна разности населенности спинов в состояниях с разной проекцией спина на направление постоянного магнитного поля. Например, при комнатных температурах в типичных экспериментах эта разность населенностей $\Delta n = n_1 - n_2$ для ядер порядка $\Delta n \sim 10^{-5} - 10^{-6}$. Если при формировании ХПЯ разность населенностей увеличится в 1000 раз, то интенсивность линии в ЯМР спектре тоже увеличится в 1000 раз. Однако сами населенности спиновых уровней изменятся при этом только на величину порядка $10^{-2} - 10^{-3}$. Поэтому эффект ХПЯ не дает прямых указаний на величину магнитных эффектов, на степень влияния магнитных взаимодействий на скорость элементарных стадий химических реакций и на выход продуктов реакций.

Ситуация изменилась, когда появилось сообщение, согласно которому наблюдалось экспериментально и теоретически обосновано изменение на 30–40% соотношения продуктов рекомбинации свободных радикалов в реакции пентафторбензилхлорида с бутиллитием в гексане при повышении напряженности магнитного поля [9–11].

Важным событием стало также открытие магнитного изотопного эффекта. Наблюдалось обогащение дибензилкетона [12] и перекиси бензоила [13, 14] магнитным изотопом ^{13}C при их фоторазложении. Подробный обзор ранних работ магнитных эффектов в элементарных химических актах можно найти, например, в [15–20].

Экспериментальные данные по влиянию магнитного поля и магнитному изотопному эф-

фекту получили теоретическое объяснение в рамках обобщенной модели РП (см. [16, 18]).

То, что в рамках устоявшихся представленийказалось невозможным, оказалось реальным. Совокупность полученных результатов привела к смене парадигмы в вопросе, можно ли магнитными взаимодействиями влиять на химические реакции, контролировать кинетику элементарных химических актов внешними магнитными полями и изотопным замещением.

Зарождение и принятие научным сообществом новой парадигмы, фактически становление новой научной дисциплины – спиновой химии – происходило в жарких спорах, как это обычно бывает при смене научной парадигмы. Я вспоминаю эпизод на XI Европейской конференции по молекулярной спектроскопии в Таллине в 1973 г. Наша команда [9] из Института химической кинетики и горения и Новосибирского института органической химии СО АН СССР представила экспериментальные и теоретически рассчитанные данные по влиянию магнитного поля на соотношение продуктов рекомбинации радикалов [9–11]. Председатель заседания проф. Г. Клосс, известный своими пионерскими работами и выдающимся вкладом в изучение химической поляризации ядерных спинов, выслушав представленное сообщение, сказал, что этого быть не может. При этом он сослался на результаты расчетов в группе проф. Р. Каптейна. По ходу конференции я воспроизвел свои расчеты магнитного эффекта для изученной нами реакции, и в кулуарах мы их обсудили. На закрытии конференции Г. Клосс сказал, что сообщение новосибирских ученых будет самым значимым событием, если магнитный эффект в радикальных реакциях получит независимые подтверждения, проявит себя и в других системах. Такие подтверждения последовали (см., напр., [15–20]).

Спустя десятилетие при подготовке материалов на Ленинскую премию появился термин «спиновая химия». Сложилось международное общество спиновой химии. За прошедшие годы было проведено 17 международных конференций по спиновой химии.

О перспективах применения спиновой химии.

Спиновая химия представляет большой интерес со многих точек зрения.

Это важно для развития нашего понимания роли спинов электронов в элементарных актах

химических реакций, возможности управлять химическими реакциями с помощью внешних магнитных полей и парамагнитных добавок. Спиновая химия уже дала новые физические методы исследования элементарных химических реакций [21].

Спиновая химия откроет новые пути управления молекулярными превращениями в химии, в молекулярной биологии, в медицине. Можно ожидать новых химических технологий, основанных на спиновых магнитных эффектах. Например, показана возможность магнитного спинового контроля длины цепей в реакции фотондуцированной полимеризации в мицеллах [22]. Спиновая химия уже дала интересные результаты, которые подтверждают реальность спин-коррелированных радикальных пар, когда взаимодействие между радикалами уже выключено или становится пренебрежимо малым. В качестве примеров можно указать квантовые биения («мерцание») интенсивностей линий спектра ЭПР разделенных зарядов (пары ион-радикалов) в реакционном центре фотосинтетических систем [23] или осцилляции хемолюминесценции при рекомбинации разделенных зарядов в насыщенных углеводородах под действием ионизирующего облучения [24]. Спин-зависимые элементарные химические акты можно рассматривать как определенные квантовые логические операции спинов. Поэтому есть перспективы применения спин-коррелированных радикальных пар в квантовой информатике и квантовых вычислениях. Например, был предложен протокол квантовой телепортации с использованием спин-коррелированных ион-радикальных пар [25–27]. Этот протокол был реализован [28].

Спин-коррелированные ион-радикальные пары как промежуточные состояния в процессе разделения зарядов играют важную роль в органических солнечных элементах [29].

Спиновые технологии всё больше находят применение. Можно ожидать, что главные достижения спиновой химии впереди.

Благодарности

Я очень признателен организаторам этого выпуска журнала, посвященного 30-летию Института «Международный томографический центр СО РАН». Это замечательный институт! Желаю МТЦ СО РАН достойных научных достижений. Мне не довелось работать в нем на постоянной



Рис. 1. Академик РАН Кев Минуллинович Салихов и академик РАН Ренад Зиннурович Сагдеев.

основе, но МТЦ вырос из Института химической кинетики и горения СО РАН, где я проработал 25 замечательных лет. В качестве «домашнего физика-теоретика» сотрудничал и с лабораторией Р.З. Сагдеева. Поэтому не удивительно, что у меня довольно тесные связи с МТЦ СО РАН, хотя уже более 35 лет я работаю в Казанском физтехе КазНЦ РАН. За последний год я сформулировал сегодняшнюю парадигму спиновой химии. И конечно, я ее апробировал, прежде всего, на семинарах в МТЦ и ИХКиГ.

Литература.

1. J. Bargon, H. Fischer, U. Johnsen. Z. Naturforsch. 22a, 1551 (1967)
2. P.W. Atkins, A. F. Simpson. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 513 (1970)
3. H. Zeldes, R. Livingston. J. Phys. Chem. 74, 3336 (1970)
4. R. Kaptein, L. J. Oosterhoff, Chem. Phys. Lett. 4, 195 (1969)
5. R. Kaptein, L. J. Oosterhoff, Chem. Phys. Lett. 4, 214 (1969)
6. G.L. Closs. J. Amer. Chem. Soc. 91, 4552 (1969)
7. E. Rabinovich, W.C. Wood. Collision mechanism and the primary photochemical process in solutions. Trans. Far. Soc. 32, 1381–1387 (1936)
8. R.M. Noyes. Kinetics of competitive processes when reactive fragments are produced in pairs. J. Amer. Chem. Soc. 77, 2042–2045 (1955)
9. Р.З. Сагдеев, К. М. Салихов, Т. В. Лешина, М. А. Камха, М. И. Шейн, Ю. Н. Молин. Влияние магнитного поля на радикальные реакции. Письма ЖЭТФ, 16, 599–602 (1972)
10. К.М. Салихов, Ф. С. Сарваров, Р. З. Сагдеев, Ю. Н. Молин, Т. В. Лешина, М. А. Камха, С. М. Шейн. Влияние магнитного поля на радикальные реакции. Теория и эксперимент. XI Европейский конгресс по молекулярной спектроскопии: тезисы докл. — Таллин, 1973. — С. 363



Рис. 2. Лауреат премии им. В. В. Воеводского 2014 года академик РАН Салихов Кев Минуллинович "За выдающийся вклад в развитие теоретических основ спиновой химии и химической радиоспектроскопии".

11. R. Z. Sagdeev, Yu. N. Molin, K. M. Salikhov, T. V. Leshina, M. A. Kamkha, S. M. Shein. Effects of Magnetic Field on Chemical Reactions. *Organic Magnetic Resonance*, 5, 603–605 (1973)
12. А.Л. Бучаченко, Е. М. Галимов, В. В. Ершов, Г. А. Никифоров, А. Д. Першин. Изотопное обогащение, вызванное магнитными взаимодействиями в химических реакциях, ДАН СССР, 228, 379–381 (1976)
13. Ю.Н. Молин, Р. З. Сагдеев. Спиновые эффекты в радикальных реакциях. Доклад на Всесоюзной конференции по химической кинетике, посвященной 80-летию академика Н. Н. Семенова, Москва (1976)
14. R.Z. Sagdeev, T. V. Leshina, M. A. Kamkha, O. I. Belchenko, Yu. N. Molin, A. I. Rezvukhin. A magnetic isotopic effect in the triplet sensitized photolysis of dibenzoyl peroxide. *Chem. Phys. Lett.* 48, 89–90 (1977)
15. А. Л. Бучаченко, Р. З. Сагдеев, К. М. Салихов. Магнитные и спиновые эффекты в химических реакциях. Наука, Сибирское отделение, Новосибирск, с. 296 (1978).
16. K.M. Salikhov, Yu. N. Molin, R. Z. Sagdeev, A. L. Buchachenko. Spin Polarization and Magnetic Effects in Radical Reactions. Academic Kiado Budapest, Elsevier Amsterdam, p.419, (1984).
17. N.J. Turro, B. Kraeutler. Magnetic Isotope effects. In: Buncel E., Lee C. C. (eds), *Isotopes in organic chemistry*, vol. 6, Elsevier, Amsterdam, pp 107–161 (1)
18. K.M. Salikhov. Magnetic Isotope Effect in Radical Reactions. Springer Verlag, Wien New-York, p.143 (1996).
19. K.A. McLauchlan, U. E. Steiner. The spin-correlated radical pair as a reaction intermediate. *Mol. Phys.* 73, 241–263 (1991)
20. H. Hayashi. Introduction to Dynamic Spin Chemistry. Magnetic Field Effects in Chemical and Biochemical Reactions. World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd. Singapore (2004)
21. Kalneus, E.V.; Melnikov, A.R.; Korolev, V.V.; Ivannikov, V.I.; Stass, D.V. A low-field Magnetically Affected Reaction Yield (MARY) spectrometer with spectral fluorescence resolution. *Appl. Magn. Reson.* 44, 81–96 (2013)
22. N.J. Turro, K. S. Arora. Magnetic Effects on Photoinduced Emulsion Polymerization. Effect of Lanthanide Ion Addition. *Macromolecules*. 19, 42–46 (1986)
23. K.M.Salikhov, C. H. Bock, D.Stehlik. Time Development of Electron Spin Polarization in Magnetically Coupled, Spin Correlated Radical Pairs. *Appl. Magn. Res.*, 1, 195–213 (1990)
24. V.I. Borovkov, P. A. Potashov, I. V. Beregovaya, L. N. Shchegoleva, Yu. N. Volin. Primary Radical Cations in Irradiated Poly(isobutylene). *J. Phys. Chem. B* 124, 7059–7066 (2020) A
25. K.M. Salikhov. Entangled electron spin states at work in spin dependent molecular processes. Proc. SPIE Vol.5833, pp. 52–61 (2005)
26. К.М. Салихов. Времяразрешенная ЭПР спектроскопия неравновесных спиновых систем, создаваемых в ходе спин-зависимых фотофизических и фотохимических процессов в конденсированных средах УФН, 176, 664–669 (2006)
27. K.M. Salikhov, J. H. Golbeck and D. Stehlik. Quantum Teleportation across a Biological Membrane by means of Correlated Spin Pair Dynamics in Photosynthetic Reaction Centers. *Appl. Magn. Reson.* 31, 237–252 (2007)
28. B.K. Rugg, M. D. Krzyaniak, B. T. Phelan, M. A. Ratner, R. M. Young, M. R. Wasielewski. Photodriven Quantum Teleportation of an Electron Spin State in a Covalent Donor-Acceptor-Radical System. *Nat. Chem.*, 11, 981 (2019)
29. F. Krafft, R. Steyrleuthner, S. Albrecht, D. Neher, M. C. Scharber, R. Bittl, and J. Behrends. Charge Separation in PCPDTBT: PCBM Blends from an EPR Perspective. *J. Phys. Chem. C* 118.49 28482–28493 (2014)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ТОМОГРАФИЧЕСКИЙ ЦЕНТР: ВЧЕРА И СЕГОДНЯ



Федин
Матвей Владимирович

доктор физико-
математических наук,
профессор РАН, директор
МТЦ СО РАН



Сагдеев
Ренад Зиннурович
академик РАН, научный
руководитель МТЦ СО РАН

Международный томографический центр — абсолютно уникальный научно-исследовательский институт, и история его создания тоже далека от типичной. Всё начиналось абсолютно неординарным образом, на рубеже 1980-1990-х годов...

...В то время, в конце 1980-х, Ренад Зиннурович Сагдеев работал заместителем директора по науке Института химической кинетики и горения (ИХКГ) СО РАН, и основной темой его исследований был метод ЯМР — ядерного магнитного резонанса. Уже в то время ЯМР очень широко применялся для изучения разнообразных физических, химических и биологических процессов. Однако несмотря на активно обсуждаемые идеи использования ЯМР в медицинской томографии для получения послойных изображений человека неинвазивным путем, это направление в России тогда находилось на ранней стадии становления. И именно в этот момент Ренад Зиннурович «загорелся идеей» создания отдела магнитной томографии в Новосибирске, в Академгородке, изначально — как подразделения ИХКГ СО РАН.

Так в Новосибирске появился первый томограф. Это был в то время в России первый томограф за Уралом, произведенный немецкой фирмой Bruker.

Хотя изначально планировалось использование этого прибора преимущественно для научно-исследовательских работ, очень скоро пришло понимание огромной его востребованности для медицинской диагностики. И вместе с этим возникло осознание необходимости создания отдельной структуры, самостоятельный института, который бы активно развивал эту тематику и внедрял метод в медицинскую практику.

Президиум Сибирского отделения РАН активно поддержал эту идею, поскольку прикладные исследования всегда были в фокусе СО РАН. Однако было необходимо решить две ключевые задачи — построить новый институт и оснастить его современным оборудованием. И то, и другое в переходный период, во время реформ, было трудной задачей. Самым насущным вопросом, конечно, являлся поиск источников финансирования.

Благодаря огромной энергии и личным контактам Ренаду



Рис. 1. Пустырь на ул. Институтской, где был построен МТЦ

Зиннуровичу удалось договориться о финансовых инвестициях с западногерманской фирмой Bruker, президентом которой был иностранный член АН СССР профессор Гюнтер Лаукин. Предложение состояло в том, чтобы создать совместный институт, который бы самостоятельно зарабатывал деньги на проведение научных исследований, а заинтересованность западного партнера обуславливалась перспективой роста репутации и продаж фирмы Bruker благодаря активному и успешному использованию произведенного оборудования. В результате было достигнуто соглашение об инвестициях для постройки здания и поставки приборов. С целью управления всеми строительными работами было учреждено юридическое лицо — дирекция строительства МТЦ, которую возглавил Ренад Зиннурович. Успех всего проекта (от строительства здания до создания и развития нового института) в значительной степени связан с активным участием ближайшего его соратника и коллеги доктора химических наук Алексея Витальевича Подоплелова. Финская фирма «Полар» разработала строительную документацию, а отливку каркаса здания обеспечила польская фирма «Будимекс» (построившая также в Новосибирске гостиницу, сегодняшнее название «Азимут»). При этом контракт был особенным — трехсторонним, в котором заказчиком высту-

пило Сибирское отделение РАН, продавцом — «Полар», а плательщиком — Bruker.

Постройка главного корпуса МТЦ была завершена в 1993 году, и далее было начато его оснащение, а торжественное открытие МТЦ состоялось 13 сентября 1993 года. На него собрались не только российские ученые, но также и делегации из Германии, США, Кореи, Японии, Голландии.

Кроме непосредственно томографического направления — научного и прикладного — в МТЦ начали работу несколько групп молодых энергичных исследователей в области магнитного резонанса, спиновой химии и магнетохимии. Спиновая химия — это новое направление, которое активно развивалось в ИХКГ СО РАН Ю. Н. Молиным, К. М. Салиховым и Р. З. Сагдеевым. Спиновая химия была очень горячей тематикой, и ряд коллег Ренада Зиннуровича продолжили работу под его руководством уже в МТЦ.

Первое время институт не был государственной структурой, а существовал как некоммерческое партнерство без бюджетного финансирования. Впоследствии, уже в конце 1990-х, изменились обстоятельства, и стало целесообразным рабо-

тать в подведомстве Сибирского отделения РАН. Однако это оказалось непростой задачей — перейти из некоммерческой организации в статус бюджетной. К счастью, успех деятельности МТЦ был налицо, научная репутация и вклад современной медицинской диагностики были очевидны, власти пошли навстречу — и на рубеже тысячелетий МТЦ стал институтом СО РАН.

Ренад Зиннурович не устает подчеркивать, что история возникновения МТЦ и его становления — абсолютно уникальна. Институт возник в необычные времена, и повторить этот опыт, наверное, невозможно. Но однозначно, это замечательный опыт и настоящая история успеха.

Сегодня МТЦ СО РАН — это передовой, оснащенный современным оборудованием исследовательский центр. В нем работает 68 научных сотрудников, среди которых 12 докторов наук, в том числе академик, два члена-корреспондента и два профессора РАН, и 33 кандидата наук. МТЦ СО РАН является одним из базовых институтов СО РАН для прохождения дипломной и преддипломной практики студентов физического факультета, факультета естественных наук и Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета. Средний возраст научных сотрудников — 36 лет.

МТЦ СО РАН имеет большой задел в прикладных, экспериментальных и теоретических исследованиях по развитию и оптимизации методик МРТ. Сотрудниками Института внесен весомый вклад в развитие спиновой химии, спектроскопии магнитного резонанса, магнетохимии, дизайна молекулярных магнетиков и методов масс-спектрометрии для физико-химических и биомедицинских приложений.

Результаты фундаментальных исследований, проведенных сотрудниками МТЦ за прошедшие 30 лет, представлены в более чем 1700 публикациях в ведущих научных изданиях, 17 докторских и 71 кандидатской диссертациях. Они неоднократно входили в число достижений Российской академии наук. По данным ФАНО России в 2014 году по количеству публикаций в Web of Science на одного исследователя МТЦ занял первое место среди всех научных организаций РАН. Сотрудники МТЦ имеют публикации, в том числе, в самых высокорейтинговых научных журналах, таких как *Science*, и регулярно публикуют статьи в передовых международных изданиях.



Рис. 2. Торжественное открытие МТЦ 13 сентября 1993 г.



Рис. 3. Первая дирекция МТЦ — В. В. Вижин, В. И. Овчаренко, Р. З. Сагдеев, А. В. Подоплелов (слева направо).

Проведение исследований в МТЦ СО РАН на мировом уровне в существенной мере стало возможным благодаря поддержке программами РАН, СО РАН и ФЦП. За 30 лет существования института было реализовано более 180 проектов РФФИ, РНФ и других фондов, в том числе 2 мегагранта под руководством ведущих мировых исследователей.

Сегодня, как и на протяжении всех 30 лет, МТЦ СО РАН динамично развивается и продолжает расширять спектр научных тематик. В рамках программы развития Новосибирского научного центра «Академгородок 2.0» на базе МТЦ СО РАН предполагается создание широкопрофильного научного центра мирового уровня



Рис. 4. Главный корпус МТЦ СО РАН сегодня.

для исследований в области магнитного резонанса — «Национального центра магнитно-резонансной томографии и спектроскопии». Это связано с необходимостью развития научной инфраструктуры СО РАН для проведения работ по спектроскопии и томографии магнитного резонанса в сверхсильных магнитных полях, что актуально для комплексного изучения биомолекул и наноматериалов. В числе задач Центра — развитие методов повышения чувствительности магнитного резонанса за счет использования гиперполяризованных спиновых систем; развитие и применение методов МРТ для изучения головного мозга и улучшения качества диагностики нейропатологий и социально значимых заболеваний человека; расширение исследований в области создания и изучения новых магнитных материалов.

В настоящее время основные направления научной деятельности МТЦ СО РАН включают:

- магнитные явления в химии, биологии и медицине; дизайн молекулярных магнетиков и магнитноактивных соединений;
- спектроскопия магнитного резонанса, гиперполяризация, МР-томография для физико-химических и биомедицинских приложений, медицинской диагностики, в том числе в сочетании с другими диагностическими методами;
- теория химической связи, реакционная способность химических соединений, механизмы химических реакций, протеомика и метаболомика.

МТЦ СО РАН выступает инициатором и одним из организаторов проведения конференций «Высокоспиновые молекулы и молекулярные магнетики», Российско-японского семинара «Open Shell Compounds and Molecular Spin Devices» и ряда других международных конференций.

На протяжении всех 30 лет МТЦ является лидером в Российской Федерации в медицинском применении и развитии метода магнитно-резонансной томографии (МРТ). Врачи МТЦ СО РАН являются научными сотрудниками, имеющими ученые степени (в т.ч. член-корреспондент РАН, 3 доктора и 4 кандидата наук). Ежегодно в МТЦ СО РАН томографическое обследование проходят более 10 000 человек всех возрастов из различных городов и регионов с самой разной патологией, получая необходимую информацию о своем здоровье на самом современном уровне. Научными сотрудниками отделения ведется большая педагогическая работа в Новосибирском государственном университете и Новосибирской государственной медицинской академии, факультетах усовершенствования врачей, идет подготовка специалистов по лучевой диагностике.

Отделение медицинской диагностики «МРТ технологии» МТЦ СО РАН оснащено высокопольным и сверхвысокопольным (1.5 Т и 3 Т) томографами *Ingenia* фирмы *Philips*, 128-срезовым МСКТ сканером, двумя УЗ-аппаратами экспертного класса. В отделении открыт прием узких специалистов. Успех медицинской деятельности связан с внедрением самых современных методов диагностики: одномоментного МРТ исследования всего позвоночника, всего тела, МРТ плода, МРТ сердца и сосудов, применение диффузионно-взвешенных и спектроскопических, функциональных технологий сканирования.

Такое комплексное современное оснащение диагностического отделения и тесная коллaborация врачей различных специальностей открывают новые перспективы развития всестороннего медицинского обслуживания населения с возможностью проведения междисциплинарных консилиумов, конференций, приумножения знаний и профессионального роста специалистов.

В МТЦ СО РАН в 2010 году создан и активно работает центр коллективного пользования (ЦКП) «Масс-спектрометрические исследования». В ЦКП сконцентрирован современный приборный парк, включающий оборудование для ЯМР и ЭПР-спектроскопии, научно-медицинское диагностическое оборудование (МР и компьютерные томографы), оборудование для метаболомных и протеомных исследований, для магнетохимиче-

ских и кристаллоструктурных исследований магнитноактивных соединений, оптическое и лазерное оборудование. По набору имеющегося оборудования и по диапазону предлагаемых научных исследований ЦКП занимает одно из первых мест в России и находится на одном уровне с лучшими зарубежными лабораториями. В его распоряжении имеются масс-спектрометры (времяпролетные MALDI спектрометры, времяпролетный спектрометр с электроспрейной ионизацией, ионная ловушка), ЯМР- и ЭПР-спектрометры, МР-томографы, компьютерный томограф, хроматографы, спектрофотометры, флуориметр, оборудование для фотохимических исследований, а также вспомогательное оборудование для пробоподготовки и анализа образцов. Основные направления деятельности ЦКП включают:

- протеомный анализ биологических образцов, в том числе определение белкового состава биологических тканей и образцов, аминокислотных последовательностей в белках и посттрансляционных модификаций;
- качественный, полуколичественный и количественный метаболомный анализ биологических тканей;
- масс-спектрометрический и ЯМР-спектроскопический анализ химических соединений;
- стационарную и времяразрешенную ЭПР спектроскопию, спектроскопию импульсного двойного электрон-электронного резонанса и спектроскопию импульсного двойного электрон-ядерного резонанса;
- исследование механизмов фотоиндуцированных реакций.
- медицинскую томографию, включая томографию центральной нервной системы, кровеносной и висцеральной систем.

Таким образом, на сегодняшний день ученые МТЦ СО РАН преуспели в ряде перспективных областей современной науки, связанных с развитием методологии и приложений магнитного резонанса, а также смежных тематик. Институт динамично развивается, и его сотрудники с оптимизмом смотрят в будущее.

Младший научный сотрудник К.А. Смирнова
отбирает кристаллы для проведения
рентгеноструктурного эксперимента.



[ВЕРНУТЬСЯ К СОДЕРЖАНИЮ](#)



44

Газообразные контрастные агенты
на основе параводорода для магнитно-резонансной
томографии

50

Необычные соединения в хрусталике глаза

54

Пером и "компом"

60

Технология быстрого переключения магнитного поля
для ЯМР- и МРТ-приложений

72

Нитронилнитроксильные радикалы в химии
и медицине

ГАЗООБРАЗНЫЕ КОНТРАСТНЫЕ АГЕНТЫ

НА ОСНОВЕ ПАРАВОРОДА ДЛЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ



Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт «Международный
томографический центр»
Сибирского отделения
Российской академии наук
630090 Россия, Новосибирск,
Институтская, 3А

Кононенко Елизавета Сергеевна
младший научный сотрудник МТЦ СО РАН
тел.: (383)-330-79-26, elizaveta.kononenko@tomo.nsc.ru

Трепакова Александра Игоревна
младший научный сотрудник МТЦ СО РАН
тел.: (383)-330-79-26, alexandra.svyatova@tomo.nsc.ru

Шевелев Олег Борисович
научный сотрудник ИЦИГ СО РАН
тел.: (383) 363-49-63*7106, shevlev@bionet.nsc.ru

Буруева Дудари Баировна
кандидат химических наук, научный сотрудник МТЦ СО РАН
тел.: (383)-330-79-26, burueva@tomo.nsc.ru

Коптиюг Игорь Валентинович
член-корреспондент РАН, доктор химических наук, профессор,
руководитель научного направления МТЦ СО РАН
тел.: (383)-330-79-26, koptyug@tomo.nsc.ru

**По данным Всемирной
организации здравоохранения
хроническая обструктивная
болезнь легких (ХОБЛ) занимает
третью позицию среди причин
смертности в мире; ежегодно
от ХОБЛ умирает примерно
3 млн. человек.**



Коптиюг Игорь
Валентинович, чл.-корр
РАН., д.х.н., руководитель
научного направления
МТЦ СО РАН



Шевелев Олег
Борисович, научный
сотрудник ИЦИГ СО РАН



Трепакова Александра
Игоревна, младший
научный сотрудник
МТЦ СО РАН



Кононенко Елизавета
Сергеевна, младший
научный сотрудник
МТЦ СО РАН



Буруева Дудари
Баировна, к.х.н.,
научный сотрудник
МТЦ СО РАН

Другие заболевания легких – рак и пневмония – также являются серьезными факторами смертности. В контексте экологической и эпидемиологической обстановки большую значимость обретает качественная диагностика заболеваний легких на ранних этапах.

На сегодняшний момент основным инструментом для диагностики различных заболеваний легких в мировой медицинской практике являются рентгеновские методы: флюорография и компьютерная томография (КТ). Однако данные методы неспособны выявить патологические изменения на раннем этапе. Так, например, большинство пациентов узнают о раке трахеи, бронхов или легких только на 3-й или 4-й стадии. Данную проблему также усугубляет тот факт, что многократные исследования с помощью ионизирующих методов невозможны. Ограничение, наложенное Всемирной организацией здравоохранения, составляет 20 мЗв в год. При проведении КТ исследований получаемая доза радиации составляет от 1 до 10 мЗв. В связи с этим необходимы альтернативные методы диагностики легких. Методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) могли бы заменить рентгеновские благодаря своей неинвазивности и безопасности. Однако относительно низкая чувствительность МРТ приводит к недостаточной информативности МР изображений полого пространства легких.

В мировой практике существует несколько способов решения данной проблемы. Первый – использование перфторированных газов в качестве контрастных агентов. Благодаря свойствам ядра ^{19}F , а именно 100% естественному содержанию изотопа ^{19}F и высокому гиromагнитному отношению (40 МГц/Тл), близкому к гиromагнитному отношению для протонов (42.6 МГц/Тл), МРТ по ядрам ^{19}F позволяет получать изображения, сравнимые по отношению сигнал/шум (ОСШ) с МРТ по протонам. Дополнительным преимуществом МРТ легких по ядрам ^{19}F является отсутствие фонового сигнала (например, сигнала протонов воды в тканях). Тем не менее, недостатками подхода с использованием перфторированных газов для томографии легких являются их большая стоимость, а также более высокий молекулярный вес по сравнению с компонентами воздуха, что приводит к затруднению дыхания и, как следствие, к ограниченному применению данного подхода для визуализации легких больных пациентов. Кроме того, для регистрации сигнала ЯМР по ядрам фтора-19 необходимо приобретение дополнительного оборудования, а также требуется дополнительное обучение медицинского персонала для работы с МРТ по ядрам ^{19}F , поскольку коммерчески доступные медицинские МР томографы, стоящие на балансе большинства медицинских учреждений, способны регистрировать сигнал ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и МРТ только по протонам.

Вторым способом решения проблемы являются активно развивающиеся методы гиперполяризации ядер, которые позволяют увеличивать интенсивность сигнала на несколько порядков величины. К ним относятся такие методы, как химическая поляризация ядер (ХПЯ), динамическая поляризация ядер (ДПЯ), спин-обменная оптическая накачка (spin-exchange optical pumping; SEOP), а также методы усиления сигнала ЯМР за счет использования параводорода – так называемые индуцированная параводородом поляризация ядер (ИППЯ) и усиление сигнала в процессе обратимого обмена (SABRE, signal amplification by reversible exchange). Однако не все из этих методов подходят для использования в контексте МР томографии легких. Так, если ХПЯ, ДПЯ и SABRE больше подходят для гиперполяризации веществ в жидкой фазе, то методы SEOP и ИППЯ могут применяться для гиперполяризации газов.

Метод SEOP используется для гиперполяризации благородных газов, таких как ^3He или ^{129}Xe . Это позволяет исследовать структуру, функционирование и заболевания легких с помощью МРТ *in vivo*, что ранее было затруднительно из-за низкой плотности протонов в объеме легких. Так, благодаря использованию гиперполяризованных ^{129}Xe и ^3He стало возможно обнаружение аномальных структур легких и дефектов их вентиляции. В отличие от ^3He , ксенон-129 хорошо растворяется в биологических тканях и имеет высокую чувствительность химического сдвига сигнала ЯМР к окружению: разница химических сдвигов ^{129}Xe , растворенного в крови, и ^{129}Xe , находящегося в газовой фазе, в 60 раз больше, чем разница химических сдвигов протонов воды и жира. Данные свойства ксенона позволяют проводить исследования по газообмену легких и крови.

Несмотря на большой прогресс в исследованиях с использованием SEOP, данный метод обладает рядом недостатков. Например, поскольку в методе SEOP используются такие гетероядра, как ^{129}Xe и ^3He , то возникают дополнительные трудности при внедрении методов



параводород

Индуцированная параводородом поляризация ядер с использованием гетерогенного катализатора

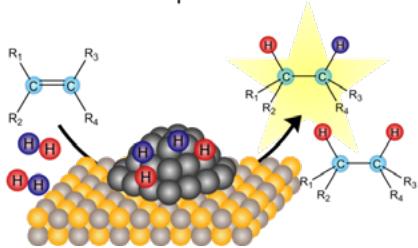


Рис. 1. Параводород и индуцированная параводородом поляризация ядер с использованием гетерогенного катализатора.

в диагностические центры, а именно, требуется приобретение дополнительного оборудования для томографа. Данная проблема отсутствует при применении ИППЯ в качестве метода гиперполяризации, так как он основан на гиперполяризации протонов, регистрация сигнала которых доступна на всех МР томографах. Также для получения гиперполяризованных методом SEO_P газов необходимо дорогостоящее оборудование – специальный лазер, ячейка с рубидием и, собственно, сам ксенон.

Из-за этих недостатков в настоящий момент продолжаются разработки и поиски альтернативных методов, которые бы позволили выполнять МРТ диагностику с меньшими финансовыми затратами, но при этом с высокой информативностью. Поэтому исследования, направленные на использование ИППЯ в МРТ диагностике, представляют собой большой интерес, как научный, так и практический.

В рамках гранта Российского научного фонда (№ 23-23-00394) по теме «Магнитно-резонансная томография легких лабораторных животных по ядрам ¹H газообразных контрастных агентов на основе параводорода» в Международном томографическом центре СО РАН совместно с ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН» развивается подход по созданию контрастных агентов на основе параводорода для исследования легких методом магнитно-резонансной томографии. В качестве основной методики получения контрастных агентов в газовой фазе используется метод ИППЯ (Рис. 1). Данный метод основан на использовании ядер-

ного спинового изомера водорода – параводорода, который сам по себе не дает сигнала в МРТ, однако при его присоединении к субстрату можно получить так называемый гиперполяризованный продукт. Такой продукт дает значительно более интенсивный сигнал, чем обычный продукт реакции, а МР изображение обладает лучшим контрастом и ОСШ. Полученные с помощью ИППЯ гиперполяризованные продукты могут использоваться в качестве контрастных агентов, которые значительно увеличивают сигнал в той области, где они находятся (в случае газообразных агентов – в легких).

Для того, чтобы стало возможно увеличить сигнал продукта с помощью метода ИППЯ, необходимо провести реакцию гидрирования субстрата параводородом в присутствии катализатора. До начала работ с живыми объектами был выполнен ряд предварительных исследований, посвященных увеличению эффективности получения гиперполяризованного продукта, подбору субстрата и катализатора, преобразованию антифазного сигнала в синфазный сигнал, подбору и оптимизации импульсной последовательности для регистрации МРТ. Данные работы проводились в гетерогенных катализитических системах, то есть в условиях, при которых катализатор находился в твердой фазе, а субстрат и продукт – в газовой. Такие системы являются оптимальными для дальнейших исследований легких. Они позволяют легко отделять продукт от катализатора, а полученный контрастный агент можно доставлять в легкие с помощью обычного вдоха.

В проведенных предварительных исследованиях с помощью ИППЯ в совокупности со спектроскопией ЯМР и МРТ в газовой фазе были исследованы реакторы гетерогенного катализитического гидрирования. В качестве субстрата использовался пропилен, который в реакции гидрирования превращается в пропан. Полученные в результате данные являются уникальными, поскольку остальные методы исследования подобных реакторов (такие как масс-спектрометрия, инфракрасная спектроскопия и использование зондовых температурных датчиков) не позволяют получить полное представление о работе реактора. Перечисленные методы исследования инвазивны и вносят изменения в исследуемую систему, в то время как ЯМР и МРТ не обладают таким недостатком. Методы магнитного резонанса позволяют создавать карты пространственного распределения субстратов и продуктов в исследуемых

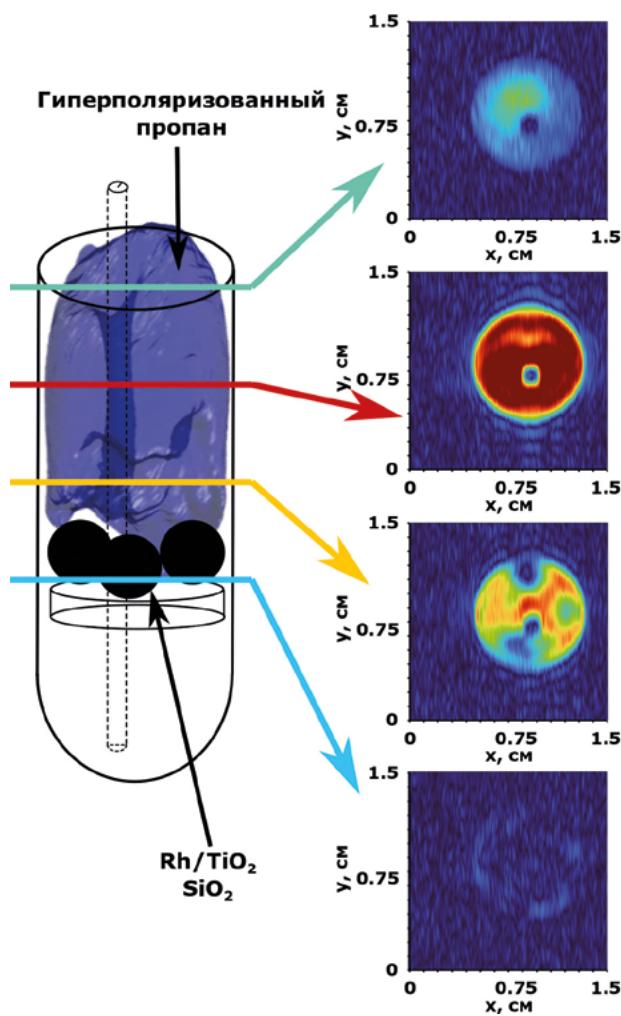


Рис. 2. Схема модельного реактора гетерогенного катализитического гидрирования для получения гиперполяризованного пропана. На схеме черные круги обозначают катализатор, синий объем — восстановленная трехмерная модель по данным, полученным в МРТ исследовании при регистрации сигнала гиперполяризованного пропана. Цветные стрелки указывают расположение в реакторе слоев, которым соответствуют приведенные двумерные изображения. Как видно из этих изображений, с помощью разработанного подхода можно наблюдать структуру реактора (или другой исследуемой системы). [E. S. Kononenko et al. J. Phys. Chem. C 2022, 126, 35, 14914–14921]

системах, направления и скорости течения веществ, а также карты распределения температур по всему объему, что может позволить более детально понять процессы внутри исследуемых систем.

Одним из затруднений при проведении подобных исследований является присутствие гетерогенного катализатора внутри МР томографа, что приводит к нарушению однородности магнитного поля и, как следствие, к критическому снижению чувствительности. В исследованиях с живыми системами такой проблемы не возникает, так как реактор с катализатором находится вне МР томографа. Однако проблема схожего характера (неоднородность магнитного поля) появляется из-за неоднородности живых систем самих по себе. Стоит также отметить, что важным параметром работы катализитического реактора является степень конверсии субстрата в продукт. В случае применения гиперполяризованного пропана для контрастирования легких ключевым моментом является достижение полной конверсии пропилена в пропан. Это связано с тем, что пропилен обладает наркотическим действием и может оказывать негативное воздействие на центральную нервную систему при превышении объемной концентрации в воздухе 40–50%.

В работе была проведена многопараметрическая оптимизация, которая подразумевает подбор подходящего типа гетерогенного катализатора (Rh/TiO_2 и другие), количества выбранного катализатора, соотношения субстрата (пропилена) и параводорода, геометрии катализитического реактора, рабочего давления и температуры (Рис. 2). В результате оптимизации разработана модельная установка, которая обеспечивает стабильное получение биосовместимого газообразного контрастного агента.

Полученные знания в исследованиях газофазных реакций в катализитических реакторах позволили перейти к исследованию живых объектов и изучению структуры легких с помощью ИППЯ и МРТ. В качестве объектов исследования были выбраны здоровые мыши линии BALB/c. Данная линия мышей является одной из наиболее активно используемых в биомедицинских работах, особенно в исследованиях инфекций и иммунологии.

Основным отличием работ по исследованию легких животных от работ с катализитическими реакторами является то, что газ поступает в исследуемую систему не непрерывно, а порционно со вдохом, при этом количество газа ограничено размером легких и глубиной вдоха. Кроме того, стоит учитывать, что структура тканей и неизбежный контакт с O_2 приводят к релаксации (уменьшению) сигнала ги-

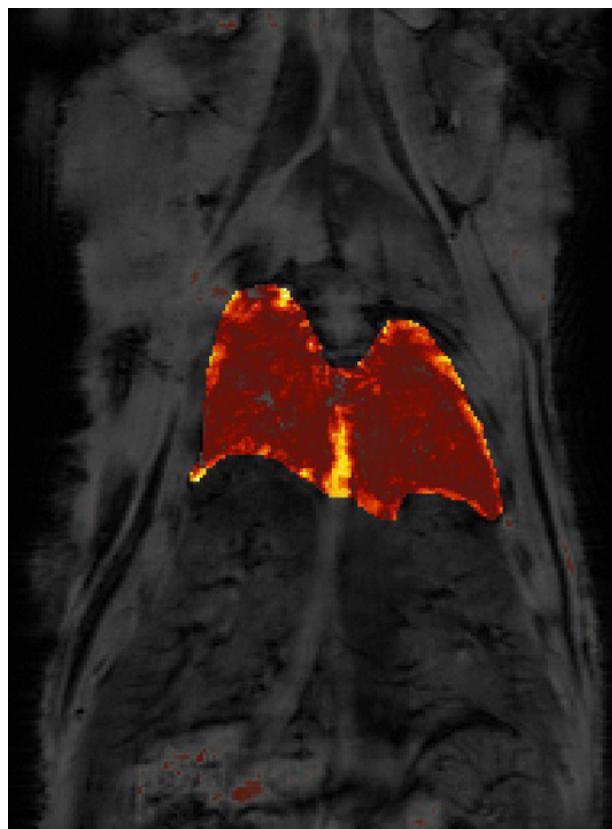


Рис. 3. МР изображение по ядрам ^1H , полученное с использованием негиперполяризованного пропана. Красным выделено местоположение легких.

перполяризованного продукта к значениям, достигаемым при тепловом равновесии, то есть без использования ИППЯ. Для минимизации этих потерь была выбрана импульсная последовательность, которая позволяет регистрировать изображения за минимальное время. Эта импульсная последовательность называется FLASH (fast low-angle shot). Высокая скорость записи изображения связана с тем, что последовательность основана на эффекте градиентного эха. Время между возбуждающими импульсами составляет всего ~ 10 мс. Для сравнения, импульсные последовательности, основанные на эффекте спинового эха, а не градиентного, как минимум в два раза дольше. Таким образом, с помощью последовательности FLASH целое изображение регистрируется за время одного вдоха.

Первым шагом в исследовании с живыми объектами было использование для МРТ легких пропана в отсутствие гиперполяризации (Рис. 3). В этих экспериментах были оптими-

зированы параметры импульсной последовательности и получены изображения для дальнейшего сравнения с экспериментами, в которых будет использоваться гиперполяризованный пропан. На МР изображениях можно четко определить границы легких, однако более подробной информации получить невозможно.

Переход к гиперполяризованному пропану позволит увеличить интенсивность сигнала и, как следствие, повысит количество и качество доступной информации о структуре легких.

Дальнейшее развитие данного подхода будет осуществляться не только благодаря переходу к гиперполяризованному пропану, но и использованию мышей с патологиями легких. Это позволит наиболее детально оценить возможности выбранного подхода для диагностики заболеваний и оптимизировать метод для получения более детальной информации. В частности, будет определена эффективность подхода для получения информации о процессах оксигенации легочных тканей и формировании фиброзных патологий.

Использование контрастных агентов на основе параводорода для томографии легких является уникальной разработкой, не имеющей аналогов не только в Российской Федерации, но и в мировой практике. С помощью нее станет возможной ранняя диагностика таких заболеваний, как ХОБЛ, коронавирусная пневмония, астма, рак легких и других патологий, которые вызывают деструктивные изменения в структуре легких. Кроме того, благодаря неинвазивности метода и отсутствию ионизирующего излучения станет возможным продолжительное наблюдение за течением болезни, что позволит лучше оценить эффективность различных подходов к лечению заболеваний легких.

Описанный подход может представлять интерес для Министерства здравоохранения РФ, а также для частных клиник, специализирующихся на диагностике заболеваний легких, так как сейчас отсутствуют методы для такой диагностики на ранних стадиях. Кроме того, использование контрастных агентов на основе параводорода значительно снижает стоимость исследований по сравнению с контрастными агентами, полученными с помощью спин-обменной оптической накачки.

BioSpec 17/16



На фото изображена лабораторная мышь на фоне магнитно-резонансного томографа BioSpec, на котором проводятся эксперименты.

[ВЕРНУТЬСЯ К СОДЕРЖАНИЮ](#)

НЕОБЫЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В ХРУСТАЛИКЕ ГЛАЗА



Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт «Международный
томографический центр»
Сибирского отделения
Российской академии наук
630090 Россия, Новосибирск,
Институтская, 3А

Осик Наталья Алексеевна

младший научный сотрудник
тел.: (383)-330-54-29, n.osik@tomo.nsc.ru



Осик Наталья
Алексеевна,
младший научный
сотрудник

Зеленцова Екатерина Анатольевна

кандидат физико-математических наук, научный сотрудник
тел.: (383)-330-54-29, zelentsova@tomo.nsc.ru



Зеленцова Екатерина
Анатольевна, к.ф.-м. н.,
научный сотрудник

Особенности метаболизма в хрусталике и роль метаболитов в гомеостазе

Задумывались ли вы когда-либо о том, каким уникальным оптическим прибором является наш глаз? Хотя до микроскопов и телескопов возможности человеческого зрения не дотягивают, любой, даже самый совершенный фотоаппарат не «видит» окружающий мир так, как видим его мы. Оптическая система глаза состоит из собирающих линз – роговицы и хрусталика, проводящих и фокусирующих свет на сетчатке – высокочувствительном фотоприемнике, диафрагмы – зрачка, регулирующего интенсивность света, доходящего до сетчатки, и самой сетчатки (Рис. 1). Не будем вдаваться в подробности относительно особенностей каждого из вышеперечисленных элементов, а остановимся на функциях и строении хрусталика – нашего любимого объекта исследования.



Центалович Юрий
Павлович, д. х. н.,
профессор, главный
научный сотрудник

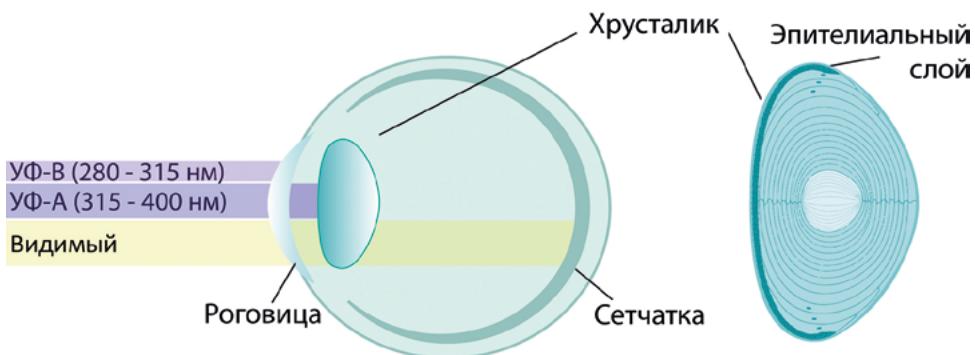


Рис. 1. Схема оптической системы глаза человека и строения хрусталика.

В чем же причина такого пристального внимания к данному элементу зрительного аппарата? Ответ прост: уникальный функционал хрусталика в зрительной системе требует уникального клеточного и молекулярного строения ткани. Чтобы обеспечить полную прозрачность ткани и избежать рассеяния видимого света, клетки хрусталика лишены основных органелл, таких как ядра, митохондрии, рибосомы и др. Исключением является только тонкий периферийный слой «живых» клеток, за счет которого происходит рост хрусталика. Высокий коэффициент преломления хрусталика, необходимый для фокусировки света, определяется плотным белковым наполнением ткани (около 30% процентов от массы хрусталика составляют специфичные белки – кристаллины) и градиентом концентрации белка от периферии к центру. В такой необычной клеточной конструкции сильно ограничен обмен веществ, почти полностью связанный на белковом транспорте и протекании ферментативных реакций. Для этого как минимум необходимы центры синтеза новых белков, которые в хрусталике присутствуют только в слое эпителиальных клеток и отсутствуют в большей части ткани (Рис. 1). Основным возможным видом транспорта, доступным для волоконных клеток хрусталика, остается транспорт низкомолекулярных соединений: ионов металлов, воды и метаболитов.

Метаболитами называют низкомолекулярные органические соединения, участвующие в обмене веществ, с массой меньше 1500 Да. Это очень широкий спектр соединений: аминокислоты, сахара, нуклеотиды, липиды и многое другое, что необходимо живой клетке для питания, роста и дыхания. Диффузия метаболитов внутрь клеток хрусталика и их отток наружу является спасательным кругом в поддержании гомеос-

таза ткани и выполнении специфичных биологических функций. Накопление тех или иных метаболитов в клетках может полностью определять осмотическое давление, окислительно-восстановительный статус и другие важнейшие показатели клеточного состояния.

В отличие от многих тканей организма, метabolизм хрусталика очень инертен к изменениям условий обитания организма, рациона питания или состояния здоровья. Ткани, пронизанные кровеносными сосудами или содержащие высокий уровень ферментов, обладают быстрым метаболизмом и сразу реагируют на соответствующий стрессор изменением метаболома. Кровь доставляет необходимые вещества через сосудистую оболочку глаза в окружающие хрусталик жидкости, однако сам хрусталик не имеет прямого контакта с кровеносными сосудами. Следовательно, метаболом хрусталика является консервативным и слабо реагирует на краткосрочные воздействия каких-либо факторов. По этой причине метаболомный состав хрусталика можно назвать молекулярным зеркалом организма, которое отражает его генетические особенности и адаптацию к факторам внешней среды.

Из-за отсутствия механизмов синтеза, репарации и утилизации белков в клетках хрусталика кристаллины не обновляются на протяжении всей жизни организма. И именно на метаболитах лежит основная ответственность за сохранение белков в целости и невредимости. А задача эта очень ответственная, поскольку модификации кристаллинов, вызванные различными неблагоприятными факторами, могут стать причиной патологий ткани, в частности, катаректы. Среди метаболитов, выполняющих защитные функции в хрусталике, можно отдельно выде-

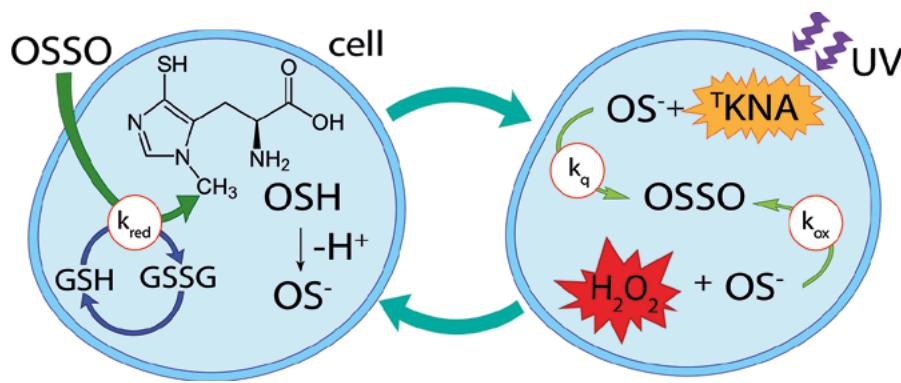


Рис. 2. Иллюстрация антиоксидантного действия овотиола А в клетке. Попадая внутрь клетки, из своей окисленной формы овотиол А (OSO) за счет взаимодействия с глутатионом (GSH) восстанавливается до активной формы (OSH). То же происходит после нейтрализации окислителей, таких как перекись водорода (H₂O₂) или триплетные формы молекул (TKNA).

лиять антиоксиданты, нейтрализующие окислители и восстанавливающие нежелательные продукты окисления, осмолиты, поддерживающие осмотическое давление волоконных клеток, а также УФ-фильтры, утилизирующие энергию вредоносного УФ-излучения. Ниже мы расскажем о том, как в результате анализа метаболомного строения хрусталиков разных животных нам удалось обнаружить необычные метаболиты, выполняющие роли осмолитов, антиоксидантов и УФ-фильтров.

Осмолиты

Осмолиты – это низкомолекулярные соединения (метаболиты), содержащиеся внутри клеток в высоких концентрациях и защищающие клетку от осмотического стресса, то есть изменения внешнего осмотического давления. Регулируя уровень осмолитов, клетка сохраняет постоянный объем, не допуская своего разбухания или сжатия. Наиболее типичными осмолитами в клетках животных являются такие соединения, как мио-инозитол, трегалоза, таурин, глицин, глицерилфосфорилхолин, бетаин. Сравнительный анализ осмолитов в хрусталиках различных животных показывает, что в ходе эволюции состав осмолитов существенно менялся. Так, в хрусталиках морских рыб основными осмолитами являются глицин, аланин и глутамат, речных рыб – мио-инозитол, N-ацетиласпартат, серин-фосфоэтаноламин и треанин-фосфоэтаноламин, птиц – мио-инозитол и таурин, грызунов (крыс и мышей) – таурин и гипотаурин, человека и обезьян – мио-инозитол. Вероятно, набор осмолитов в хрустали-

ках животных сформировался под действием как окружающей среды (пресная или соленая вода, воздушная среда), так и рациона питания различных классов животных.

Антиоксиданты

Антиоксиданты – это биологически активные соединения, нейтрализующие окислители, такие как свободные радикалы, активные формы кислорода и др. В процессе жизнедеятельности клетки количество окислителей и антиоксидантов находится в динамическом равновесии, однако воздействие неблагоприятных факторов или сбой в работе клеточных механизмов может вывести клетку из состояния равновесия и привести к окислительному стрессу. Поскольку окислительный стресс является серьезной угрозой жизнеспособности клеток, поиск новых биологически активных соединений, обладающих высокоэффективными антиоксидантными свойствами, является крайне важной научной задачей.

Совсем недавно в результате анализа метаболомного состава хрусталиков пресноводной рыбы (судака обыкновенного и сибирской плотвы) неожиданно для всех удалось обнаружить уникальный и крайне эффективный антиоксидант овотиол А (Рис 2). Ранее считалось, что он содержится только в тканях морских беспозвоночных, и хотя механизм появления этого метаболита в тканях рыбы остается открытым, соединение является крайне перспективным для фармакологических приложений. Нами было установлено, что овотиол А быстро нейтрали-

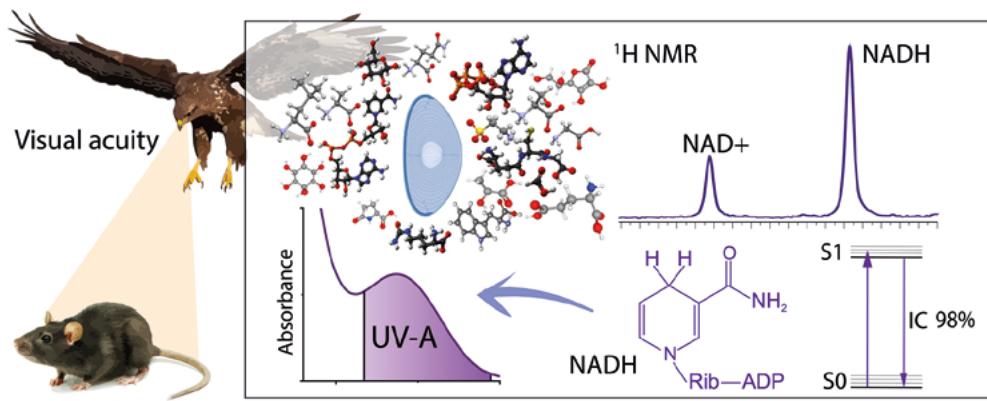


Рис. 3. Исследование метаболомного состава хрусталиков птиц позволило выявить присутствие УФ-фильтра хрусталика — восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (NADH). Присутствуя в высокой концентрации в ткани хрусталика, вещество эффективно поглощает УФ-А излучение и переводит его энергию в тепло, защищая ткань хрусталика и клетки сетчатки от фотоиндуцированных повреждений, а так же повышая остроту зрения птиц за счет уменьшения хроматической aberrации.

зует внутриклеточные окислители (быстрее, чем многие другие антиоксиданты), а также обладает важным свойством тушения фотовозбужденных триплетных молекул, что отличает его от наиболее распространенного антиоксиданта животных тканей — глутатиона. Кроме того, после нейтрализации окислителей овотиол А восстанавливается до своего активного состояния при взаимодействии с глутатионом, который почти всегда доступен во внутриклеточном пространстве.

УФ-фильтры

Другим классом метаболитов-протекторов являются УФ-фильтры. Данные соединения в наибольшей степени важны для тканей, непосредственно взаимодействующих с УФ-излучением: кожа, компоненты глаза. Если в коже механизмы защиты от УФ-излучения основаны на работе меланина — высокомолекулярного пигмента, то уникальному по строению хрусталику остается полагаться только на метаболиты. В хрусталике человека и некоторых животных содержатся УФ-поглощающие низкомолекулярные пигменты. При этом УФ-фильтры не просто поглощают излучение в УФ-диапазоне, а переводят энергию поглощенного излучения в тепло (тогда как другие часто образуют реакционно активные триплетные состояния или свободные радикалы) и защищают тем самым белки хрусталика от нежелательных модификаций. В частности, у человека и некоторых приматов хрусталики полностью поглощают УФ-излучение (вплоть до 400 нм) за счет высоких концентраций кинуренинов. Что же касается других классов животных, то метаболомное профили-

рование хрусталиков широкого ряда видов птиц привело к совершенно неожиданному результату. Было обнаружено, что в хрусталиках некоторых водоплавающих и хищных птиц роль УФ-фильтра выполняет очень важная биологическая молекула — восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (НАД-Н, Рис. 3). Впервые было показано, что помимо функций кофермента и переносчика протонов в эукариотических клетках, НАД-Н защищает глаз от вредоносного УФ-излучения, а кроме того способствует повышению остроты зрения птиц, уменьшая хроматическую aberrацию.

В заключение хочется отметить, что изучение метаболомного состава хрусталиков человека и животных позволяет ответить на множество фундаментальных и практических вопросов: от поиска новых модельных животных и установления механизмов развития патологий до открытия новых перспективных биологически активных молекул и новаторского взгляда на уже известные. С практической точки зрения наибольший интерес среди полученных нами результатов представляет обнаружение овотиола в хрусталиках рыб и установление его антиоксидантных свойств. В недавних работах [Castellano et al. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 2018, 2087373; Castellano et al. *Nat. Prod. Rep.* 2018, 35, 1241] было показано, что применение овотиола позволяет замедлить пролиферацию раковых клеток, оставаясь безопасным для здоровых клеток. Таким образом овотиол имеет высокий терапевтический потенциал для медицинской помощи при лечении онкологических и воспалительных заболеваний.

ПЕРОМ И «КОМПОМ»



Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт «Международный
томографический центр»
Сибирского отделения
Российской академии наук
630090 Россия, Новосибирск,
Институтская, 3А

Лукзен Никита Николаевич

доктор физико-математических наук, профессор,
главный научный сотрудник
тел.: (383) 330-88-68, luk@tomo.nsc.ru

Морозов Виталий Алексеевич

доктор физико-математических наук,
ведущий научный сотрудник
тел.: (383) 330-88-68, moroz@tomo.nsc.ru



На фото авторы Лукзен Никита Николаевич
и Морозов Виталий Алексеевич.

Основными направлениями научной деятельности лаборатории теоретической спиновой химии (ЛТСХ) являются теоретические аспекты спиновой химии, общая теория реакций в растворе, новые методы и импульсные последовательности ядерного и электронного магнитного резонанса и гиперполяризация ядер. Спиновая химия – это область науки, изучающая влияние взаимодействия спинов, электронных и ядерных, с магнитным полем и друг с другом на протекание химических реакций с участием радикалов. Влияние постоянных и переменных магнитных полей на химические реакции продолжает привлекать внимание исследователей. Это связано как с общим научным интересом, так и с тем, что современный человек постоянно окружен такими полями. До сих пор единственным научно обоснованным влиянием магнитного поля на химические реакции является влияние магнитного поля на реакции рекомбинации радикалов. Зеемановская энергия спина радикала слишком мала даже в магнитных полях порядка десятков тесла и не может существенно повлиять на термодинамику радикальных реакций. Однако магнитное поле может влиять и влияет на кинетику и скорость

реакций, даже с образованием временной тепловой неравновесной концентрации реагентов. Влияние магнитного поля на скорость реакций важно в научно-фундаментальном, технологическом и биологическом аспектах. Так, с общей точки зрения, сама жизнь является процессом протекания множества реакций, в том числе с участием свободных радикалов, поэтому влияние магнитного поля на их скорость очень важно. Примером такого процесса является перекисное окисление липидов, где существуют стадии рекомбинации липидных радикалов. Теоретические и экспериментальные исследования влияния магнитного поля, постоянного и переменного, на химические радикальные реакции, включая фотохимические и радиационно-химические реакции, в результате которых образуются свободные радикалы, являются предметом спиновой химии.

События спиновой химии основаны на взаимодействии трех явлений. Первое – спиновая селективность реакции радикальной рекомбинации. Это явление существует потому, что суммарный электронный спин пары радикалов сохраняется во время их рекомбинации – ре-

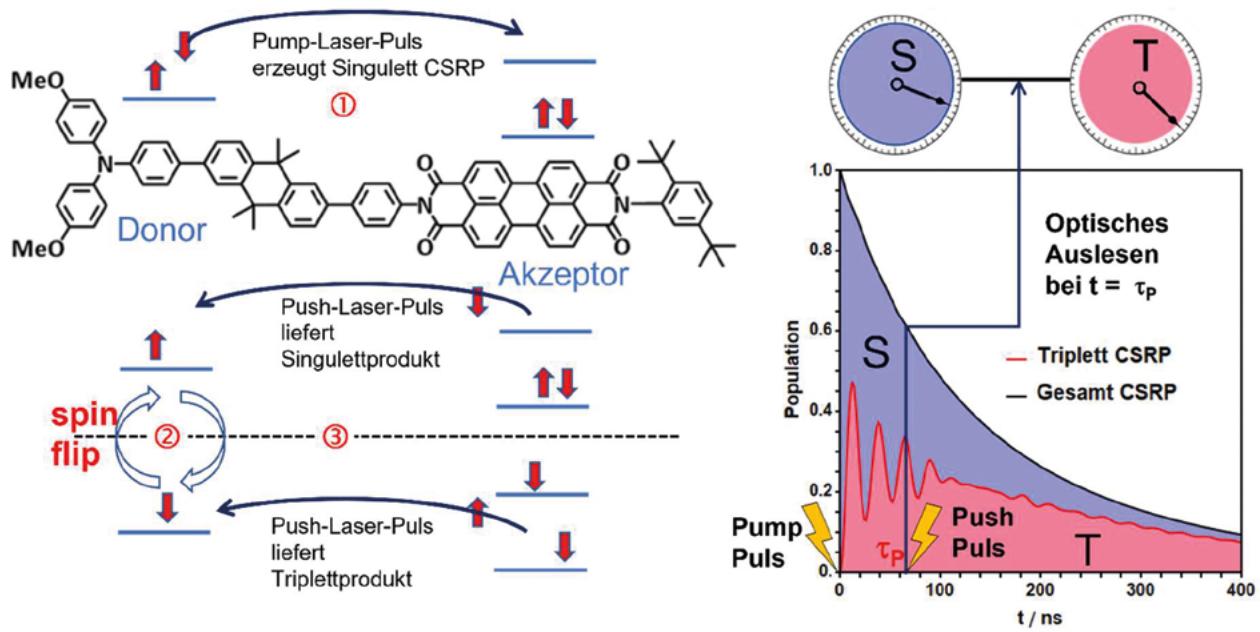


Рис. 1. (А) Структура исследуемой триады донор-молекулярный мостик-акцептор и схемы для разделения заряда и рекомбинации (см. текст) со спинами электронов (красный), в три этапа сверху вниз в три этапа: 1. Импульс накачки и разделение заряда, 2. Переворот спинов и 3. Второй, толчковый лазерный импульс и рекомбинация заряда в синглетный или триплетный продукт. (В) Принципиальная схема процесса спиновых измерений в ЗРРП путем переходного поглощения.

акции радикалов с образование диамагнитных продуктов. Поскольку радикалы рекомбинируют, как правило, в диамагнитный продукт, это означает, что они могут рекомбинировать только из коллективного синглетного спинового состояния, то есть когда спины радикалов антипараллельны. Второе явление заключается в том, что встреча реагентов (радикалов) в растворе состоит из множества повторных контактов. В отличие от газовой фазы, где встреча реагентов состоит из единственного столкновения (реагенты пролетают мимо друг друга и больше не встречаются), в растворе встреча радикалов состоит из множества повторных контактов. Реагенты диффузионно отделяются друг от друга после очередного контакта, но высока вероятность того, что они вернутся друг к другу, то есть произойдёт следующий контакт. Этот механизм встречи реагентов в растворе определяется тем, что реагенты находятся в «клетке», образованной молекулами растворителя. Третий фактором, определяющим влияние магнитного поля на радикальные реакции, является эволюция спинов каждого из радикалов в присутствии внешнего магнитного поля вследствие магнитных взаимодействий электронных спи-

нов с магнитным полем и магнитными ядрами (ядрами, имеющими ненулевой спин) в каждом из радикалов. Если, например, радикалы имеют разные g-факторы, то совместная (коллективная) спиновая система радикальной пары (РП) испытывает синглет-триплетные переходы; частота этих переходов пропорциональна внешнему магнитному полю. Таким образом, если РП впервые встречаются в растворе в нереакционном триплетном состоянии, это не означает, что радикалы РП могут уйти в основной объем раствора без рекомбинации. В промежутке времени между первым и вторым контактами и, как правило, между последующими повторными контактами, пара радикалов, вследствие переходов между триплетными и синглетными состояниями, индуцированных магнитным полем и магнитными взаимодействиями электронного спина с ядерными, может перейти в реакционное синглетное состояние и рекомбинировать. Таким образом, вероятность рекомбинации при встрече радикалов зависит от частоты переходов между синглетным и триплетным состояниями, которая определяется, помимо прочего, внешним магнитным полем. Вероятность рекомбинации в ходе встречи также определя-

ется статистикой повторных контактов и, таким образом, комбинацией (взаимодействием) всех трех объявленных выше явлений, в которых внешнее магнитное поле является своего рода модератором. Этот механизм подробно описан в литературе по спиновой химии.

Экспериментально влияние магнитного поля на radicalные реакции было подтверждено во многих работах. В частности, магнитные эффекты были обнаружены при окислении углеводородов в растворе в рамках реакций со стадиями рекомбинации радикалов, аналогичными radicalным стадиям перекисного окисления липидов. Было высказано предположение, что механизм ориентации перелетных птиц опирается на магниточувствительные radicalные пары, образующиеся в результате фотоиндуцированных внутримолекулярных реакций переноса электронов в массиве фотопротекторов, расположенных в сетчатке глаза птиц.

В работах ЛТСХ получила существенное развитие теория жидкокристаллических дистанционных реакций. В химии хорошо известен закон действующих масс, согласно которому скорость реакции между двумя реагентами пропорциональна произведению их концентраций и некоторой константы, называемой константой скорости. Это закон эмпирический. В рамках же теории жидкокристаллических реакций стоит задача получения закона и константы скорости через параметры движения реагирующих частиц в растворе (коэффициента диффузии, например) и зависимости вероятности реакции от расстояния между реагентами. В теоретической физике это называется задачей многих тел, то есть объяснение и уточнение закона действующих масс с физической точки зрения. В этом направлении в работах лаборатории было показано, что закон действующих масс необходимо корректировать в случае реакций метастабильных частиц или их состояний. Развитая теория была применена для задач спиновой химии. Так, в недавних работах лаборатории было показано, что константа скорости рекомбинации радикалов в растворе может меняться на десятки процентов в присутствии магнитного поля в случае рекомбинации радикалов как на двумерной поверхности (рекомбинация липидных радикалов на поверхности клеточной мембрany), так и при их рекомбинации в объеме.

Большое число работ сотрудников лаборатории посвящено новым высокочувствительным

методам детектирования радикалов по выходу продуктов реакции, например, по выходу рекомбинационной люминесценции (излучении возбужденных продуктов рекомбинации радикалов) или по так называемой химической поляризации ядер. Сотрудники лаборатории обеспечили теоретическое сопровождение и идентификацию так называемых квантовых биений в рекомбинации radicalных пар — явления, имеющего квантовую когерентную природу и не описываемую простыми уравнениями химической кинетики. В каком-то смысле их можно сравнить с реакцией Белоусова-Жаботинского: в том отношении, что скорость реакции осциллирует во времени, однако в основе квантовых биений лежит существование квантовой когерентности, являющейся базисным явлением и для квантовых компьютеров. В недавней работе в журнале *Science* с участием сотрудника ЛТСХ с немецкими коллегами из университетов Бюргенбурга и Констанца было описано осуществленное соавторами оптическое считывание квантовых биений в radicalных парах.

Зарядно-разделенные radicalные пары (ЗРП) играют центральную роль в фотохимическом преобразовании энергии, например, в фотосинтезе или в органических солнечных элементах. С помощью нового метода спиновая эволюция таких пар была определена оптически. В молекуле красителя (хромофоре) электрон, возбужденный при поглощении света, может либо вернуться в исходное состояние без излучения, преобразуя энергию возбуждения в тепло, либо путем испускания света. В качестве альтернативы, однако, он может также перенестись на незанятую орбиталь соседней молекулы (акцептор электронов). Таким образом, соседняя молекула становится отрицательно заряженной, исходная молекула красителя (донор электронов) становится положительно заряженной. Таким образом, это состояние является зарядово разделенной radicalной парой (ЗРРП), чье время жизни определяется продолжительностью рекомбинации, т.е. обратного переноса электрона с возобновлением выравнивания заряда. Именно здесь вступает в игру спиновый аспект. В radicalной паре два спина электрона radicalов, каждый из которых имеет значение $\frac{1}{2}$, могут быть выровнены в противоположных направлениях (антитандемально). Тогда общий спин равен нулю, и можно говорить о синглетном состоянии. В качестве альтернативы спины электронов могут быть выровнены па-

ралльно и в сумме дают суммарный спин 1, такая ситуация называется триплетным состоянием. Правило отбора рекомбинации гласит, что суммарный спин продукта рекомбинации должен совпадать с суммарным спином ЗРРП непосредственно перед рекомбинацией. В зависимости от текущего спинового состояния ЗРРП происходит прямая деградация в синглетное основное состояние или образование локально возбужденного триплетного состояния лежащего по энергии ниже ЗРРП.

В ЗРРП два радикальных электрона имеют только очень слабое взаимодействие друг с другом, и поэтому отдельные спины радикалов могут переориентироваться независимо друг от друга. Эта переориентация вызвана магнитными взаимодействиями, в частности, с близлежащими ядерными спинами, например, спинами атомов водорода или азота, оно обусловлено так называемым сверхтонким взаимодействием (СТВ). Из-за СТВ можно ожидать когерентно осциллирующих переходов спина радикальной пары (квантовые биения) между синглетом и триплетом, на спиновые переходы также дополнительно влияет внешнее магнитное поле. Наиболее распространенный метод наблюдения за образованием и рекомбинацией ЗРРП – переходное поглощение в оптическом диапазоне. Однако до сих пор не удавалось различить синглетные и триплетные ЗРРП, так как они имеют практически идентичные оптические спектры. Группе исследователей из университетов Бюргбурга, Констанца и Новосибирска (ЛТСХ МТЦ СО РАН) впервые удалось провести такую дифференциацию с помощью оптической спектроскопии переходного поглощения. В растворе соединения, показанного на рисунке 1А, в котором донор электронов химически связан с акцептором электронов через молекулярный мостик с акцептором электронов, ЗРРП генерировались в синглетном состоянии импульсом лазерной накачки. Распад сигнала ЗРРП показан на рисунке 1В. На этом рисунке также отображены теоретически рассчитанные когерентные осцилляции между синглетом и триплетом, которые, однако, не видны непосредственно оптически. Для детектирования спинового состояния ЗРРП подается, с варьируемой задержкой, второй мощный лазерный импульс. Этот мощный импульс возбуждает один из радикалов и генерирует электронно-возбужденное состояние ЗРРП*. Такое состояние настолько реакционно, что происходит очень быстрая рекомбинация в два возможных продукта, синглетное основ-

ное состояние и локальное триплетное возбужденное акцепторное состояние. Из соотношения этих состояний можно рассчитать отношение синглет-триплетных состояний в ЗРРП в момент подачи второго лазерного импульса. Таким образом, теоретически предсказанные осцилляции были подтверждены экспериментально.

Существенная часть работ ЛТСХ при тесном взаимодействии с экспериментаторами МТЦ СО РАН посвящена гиперполяризации ядер. Гиперполяризация ядер весьма актуальна для магнитно-резонансной томографии (МРТ), которая основана на существовании небольшой доли, даже в сильных магнитных полях (1.5–3 Тесла) аппарата МРТ, преимущественной ориентации спинов протонов пациента по направлению магнитного поля. Это приводит к необходимости повторения МРТ последовательностей для получения хорошего отношения сигнал/шум, что существенно удлиняет время МРТ исследования. Поэтому в мире ядерного магнитного резонанса ищут пути гиперполяризации ядер, то есть создания поляризации, намного превосходящей обычную в МРТ исследованиях. Это позволяет, в частности, существенно уменьшать время МРТ исследования и значительно увеличить контрастирование органов, в которые вводится гиперполяризованный агент. Есть несколько ветвей в области гиперполяризации, одна из которых – использование так называемого параводорода. Это состояние молекул водорода, в которых ядерные спины двух протонов антипаралельны (аналог синглетного состояния радикальной пары, но для протонных спинов). Такие состояния молекулярного водорода можно получать довольно легко. Хотя синглетное (пара-) состояние водорода никак не проявляется в ядерном магнитном резонансе, ЯМР (а ЯМР это основа МРТ), является «молчащим», но содержит потенциально огромную неравновесность ядерных спинов, которая переводится в наблюданную гиперравновесную поляризацию путем процесса гидрирования параводородом (метод ИППЯ – индуцируемая параводородом поляризация ядер) или обратимого присоединения параводорода к катализатору, метод SABRE (усиление сигнала с помощью обратимого обмена). Сотрудниками лаборатории был предложен и обоснован оказавшийся весьма плодотворным метод адиабатического выключения (или включения) резонансного радиочастотного поля, переводящий синглетное состояние ядер в интегральное поляризо-

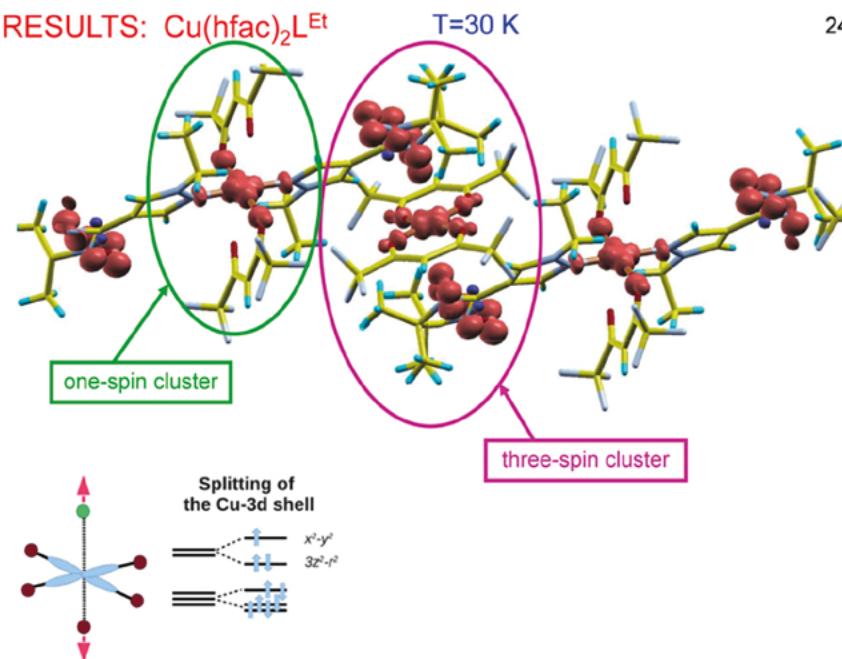


Рис. 2. Низкотемпературное спин-поляризованное состояние цепочки гетероспиновых кластеров одного из соединений семейства "дышащие" кристаллы.

ванное состояние (или наоборот). Это можно считать практическим приложением теории. Также был внесен большой вклад в теорию SABRE, развитые теоретически методы были реализованы экспериментаторами МТЦ СО РАН для экспериментов SABRE. За развитие SABRE метода заведующий ЛТСХ Константин Львович Иванов, одновременно являвшийся директором МТЦ СО РАН, был награжден в 2020 году, совместно с двумя другими учеными, премией Гюнтера Лаукена (основателя фирмы Bruker, широко известной в области научного приборостроения), весьма престижной в области ЯМР и МРТ.

Также в качестве работающего практического приложения можно упомянуть полученное с участием ЛТСХ аналитическое решение для амплитуд спинового эха для модифицированного варианта широко используемой в МРТ последовательности Карра-Парселла-Мейбума-Гилла. Обычно в этой последовательности используется так называемый 180-градусный импульс радиочастотного поля, поворачивающий намагниченность протонов на 180

градусов; нами было найдено аналитическое решение для амплитуд спиновых эхо, индуцируемых произвольным углом поворота. Это позволяет использовать меньшие углы поворота и тем самым уменьшать радиочастотную нагрузку на пациента. Этот подход был реализован в методиках МРТ в МТЦ СО РАН. Недавно в ЛТСХ были разработаны теоретически и апробированы экспериментально импульсы с постоянной адабатичностью, позволяющие с высокой селективностью поворачивать на 180 градусов протонную намагниченность, что актуально для приложений ЭПР, ЯМР и МРТ.

В ЛТСХ МТЦ СО РАН также проводится теоретическая работа по квантохимическому и статистическому расчету молекулярных магнетиков. В рамках этих работ построена теория термических магнито-структурных переходов в гетероспиновых цепочках ян-теллеровских обменных кластеров. Основное уравнение теории в гармоническом приближении для цепочки, состоящей из обменных кластеров двух типов, имеет вид:

$$\int \sqrt{Z_{1S}(x)} \left[\int e^{-\alpha(x+v)^2} Z_{2S}(v) e^{-\alpha(y+v)^2} dv \right] \sqrt{Z_{1S}(y)} \varphi_1(y) dy = \lambda_0 \varphi_1(x)$$



Здесь $Z_{1s}(x)$, $Z_{2s}(x)$ внутренние спиново-колебательно-вращательные статистические суммы обменных кластеров, а $\varphi_i(x)^2$ – функция распределения по деформациям в обменных кластерах. Развитый формализм позволяет описывать как однородные фазовые переходы ($k=0$), так и переходы с удвоением ячейки кристалла. Помимо магнито-структурных переходов теоретически описаны особенности кинетики самозамедляющейся релаксации фотовозбужденных состояний обменных кластеров. Показано, что эффекты наблюдаемой самозамедляющейся кинетики могут возникать как из-за особенностей релаксации элементарной ячейки кристалла, так и за счёт макроскопических эффектов неоднородного поглощения света в толстом кристаллическом образце.

С целью исследования магнитных свойств синтезируемых в МТЦ СО РАН молекулярных магнетиков в ЛТСХ выполняются молекулярные и зонные (GGA+U) квантовохимические DFT расчеты термической трансформации обменных интегралов в гетероспиновых обменных кластерах.

Зонные расчеты GGA+U адаптированы к расчёту магнитных свойств гетероспиновых обменных кластеров ряда 3d металлов: Cu (семейство «дышащие кристаллы»), Ni, Mn. Зонный подход позволяет в более полной мере учитывать межмолекулярные взаимодействия в твёрдой фазе, и в ряде случаев он даёт более точные результаты для обменных интегралов, чем традиционный молекулярный расчёт DFT. Помимо DFT в арсенале лаборатории также используются *ab initio* методы современной квантовой химии (CASSCF/NEVPT2), особенно актуальные для анализа магнитных свойств многоспиновых обменных кластеров с числом спинов больших трех. Традиционный же подход *broken symmetry* DFT для таких молекулярных систем неточен и малоэффективен.

Новые импульсные последовательности и соответствующий им софт, разработанные в лаборатории теоретической спиновой химии, представляет интерес для внедрения в магнитно-резонансную томографию (МРТ), ядерный магнитный каротаж (ЯМК) нефти в скважинах, гиперполяризацию магнитных ядер, расширение библиотеки импульсных методов ЯМР и ЭПР.

ТЕХНОЛОГИЯ БЫСТРОГО ПЕРЕКЛЮЧЕНИЯ МАГНИТНОГО ПОЛЯ ДЛЯ ЯМР- И МРТ-ПРИЛОЖЕНИЙ



Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
Институт «Международный
томографический центр»
Сибирского отделения
Российской академии наук
630090 Россия, Новосибирск,
Институтская, 3А

Кирютин Алексей Сергеевич

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
раб. тел.: (383) 330-39-59, моб. тел.: +7-913-951-18-59,
kalex@tomo.nsc.ru

Жуков Иван Владимирович

кандидат физико-математических наук, научный сотрудник
тел.: (383) 330-39-59, i.zhukov@tomo.nsc.ru

Козиненко Виталий Павлович

младший научный сотрудник
тел.: (383) 330-39-59, kozinenko@tomo.nsc.ru

Юрковская Александра Вадимовна

доктор физико-математических наук,
главный научный сотрудник
тел.: (383) 330-13-33, yurk@tomo.nsc.ru

**Позволяет находить оптимальные
магнитные поля для повышения
контраста в МРТ в автоматическом
режиме и проводить уникальные
эксперименты, позволяющие
разобраться в механизмах влияния
магнитного поля на различные
процессы в спиновой химии и физике.**



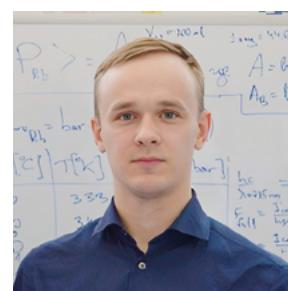
Юрковская Александра
Вадимовна, д. ф.-м.н.,
главный научный
сотрудник



Кирютин Алексей
Сергеевич, к. х. н.,
старший научный
сотрудник



Жуков Иван
Владимирович, к. ф.-м. н.,
научный сотрудник



Козиненко Виталий
Павлович, младший
научный сотрудник

Магнитно-резонансная томография (МРТ) ис-
пользуется для неинвазивной визуализации
внутреннего строения непрозрачных тел. МРТ
широко применяется в медицине, где она стала
незаменимым инструментом для диагностики
и исследования целого ряда заболеваний. МРТ
основана на спектроскопии ядерного магнит-
ного резонанса (ЯМР) – высокоинформационном
методе исследования структуры и свойств
веществ в различных агрегатных состояниях.

ЯМР широко используется в химии, биологии, материаловедении и других областях науки. В этой статье мы расскажем о новых результатах, полученных в МТЦ СО РАН в области ЯМР в переключаемых магнитных полях.

Магнитный момент элементарных частиц (электронов, протонов, нейтронов и других), как показала квантовая механика, обусловлен существованием у них собственного механического момента — спина. С точки зрения ЯМР, спины ядер многих атомов могут быть рассмотрены как наноразмерные радиоприемники или радиопередатчики (в зависимости от постановки эксперимента). При этом принимаемые и испускаемые ими радиоволны дают уникальную информацию о химическом составе образца и внутреннем пространственном строении непрозрачных объектов. В несколько упрощенном смысле магнитные ядра также можно рассматривать как маленькие магнитные стрелки компаса, которые в условиях термодинамического равновесия в отсутствие поля не имеют преимущественного направления для ориентации. Магнитный момент ядра ассоциируется с его спином — квантовым магнитным числом — и определяется как произведение спина на гиromагнитное отношение этого типа ядер. После приложения сильного магнитного поля создается незначительная намагниченность ансамбля ядер вдоль приложенного поля, которая используется для получения сигнала ЯМР и изображения в МРТ.

Основным недостатком методов ЯМР является их низкая чувствительность по сравнению с другими спектроскопическими методами, которая обусловлена малой энергией взаимодействия (так называемого зеемановского) ядерных магнитных моментов с магнитным полем. Эта энергия возрастает пропорционально магнитному полю, но даже в самых сильных доступных на сегодняшний день магнитных полях ЯМР спектрометров (около 30 тесла) для протонов, которые обладают максимальным гиromагнитным отношением среди стабильных ядер, данная энергия весьма невелика по сравнению с энергией теплового движения.

Как следует из закона Больцмана, относительная разность населенностей спиновых состояний в равновесных условиях крайне мала. Так, разность населенностей для состояний протонов со спином, направленным вдоль магнитного поля и в противоположном направлении меньше 0.01%, то есть вклад в сигнал дает

только один из 10 000 протонов. В поле Земли (оно составляет около 0.05 миллитесла) эта разность становится еще в 60 000 раз меньше, то есть разность населенностей состояний, которая определяет интенсивность сигнала ЯМР, в таких условиях настолько мала, что вклад в сигнал дает лишь один из полутора миллиарда спинов. Поскольку сигнал ЯМР определяется величиной спиновой намагниченности, которая прямо пропорциональна разности населенностей спиновых состояний, в полный рост встает проблема чувствительности — без преувеличения, основная проблема ЯМР.

Традиционным подходом для повышения чувствительности ЯМР на протяжении многих лет было использование всё более высоких магнитных полей для увеличения равновесной поляризации, а также уменьшение уровня шума при помощи так называемых криодатчиков. Сегодня эти методы практически достигли предела, и дальнейшее продвижение в этих направлениях проблематично. Альтернативный путь повышения чувствительности на порядки величины — использование методов спиновой гиперполяризации, т.е. работы со спиновыми системами, далекими от равновесного состояния. Благодаря увеличению поляризации, в идеальном случае до 100%, можно повысить уровень сигнала в 10 000 и более раз. Сегодня известны несколько методов спиновой гиперполяризации, каждый из них имеет свои преимущества и область применений — универсального метода гиперполяризации не существует. Кроме того, остается открытым целый ряд проблем, например, связанных с переносом поляризации с непосредственно поляризованных спинов на другие ядра, которые более удобны для регистрации сигналов. Также важное значение имеют исследования релаксации спиновых систем, т.к. процессы релаксации приводят к необратимому исчезновению гиперполяризации. Отметим, что эксперименты по исследованию релаксации также исключительно важны для изучения молекулярных движений и определения параметров таких движений.

В обоих случаях особое значение имеют эксперименты в переключаемых магнитных полях — напряженность магнитного поля является одним из ключевых параметров при управлении переносом поляризации и при управлении релаксацией. Основные вопросы, которые здесь рассматриваются: как изменение поля влияет на спиновую динамику гиперполяризованных систем и каков жела-

тельный диапазон полей? Для регистрации спектров ЯМР желательно работать в высоких полях, порядка 10 тесла. Что касается управления спиновой динамикой, всё определяется конкретными приложениями. Так, для переноса поляризации между магнитными ядрами разного типа, например, протонов и ядер ^{13}C либо ^{15}N , часто требуется работать в «ультраслабых» полях порядка десятков-сотен нанотесла, т.е. полях намного ниже поля Земли, равного примерно 50 микротесла. Таким образом, требуемый диапазон полей может покрывать более 9 порядков величины.

В МТЦ СО РАН в Новосибирске в 2016 году была создана уникальная установка для проведения ЯМР-экспериментов в беспрецедентно широком диапазоне магнитных полей (более девяти порядков величины) от 10 нанотесла до 9.4 тесла. С ее помощью можно проводить эксперименты по генерации ядерной гиперполяризации с помощью фотохимических реакций или при использовании параводорода и проводить регистрацию спектров с сохранением высокого спектрального разрешения на уровне долей герца (при рабочей частоте спектрометра, равной 400 МГц). Для изменения напряжённости магнитного поля на девять порядков величины с сохранением высокого спектрального разрешения при детектировании сигналов применялся следующий метод: переключение осуществлялось путем автоматизированного механического позиционирования исследуемого образца вдоль оси сверхпроводящего криомагнита ЯМР спектрометра. При этом зависимость поля от расстояния до центра магнита определяется конфигурацией магнитного поля, таким способом можно переключать поля в диапазоне 1 миллитесла – 9.4 тесла за время менее 0.5 сек. Для достижения полей ниже 1 миллитесла и перехода к полям до 10 нанотесла мы использовали трехслойный магнитный экран с установленной внутри системой электромагнитных катушек. Магнитный экран изготовлен из тонкостенного пермаллоя – специального сплава, обладающего высокой магнитной восприимчивостью. Таким образом обеспечивается нужный уровень ультраслабого магнитного поля внутри экрана, расположенного в непосредственной близости от сверхсильного магнитного поля, созданного сверхпроводящим магнитом ЯМР спектрометра. Применяя исключительно немагнитные материалы в установке и свое «ноу-хау», нам удалось достичь рекордных параметров в области ЯМР с переключения поля: мы до-

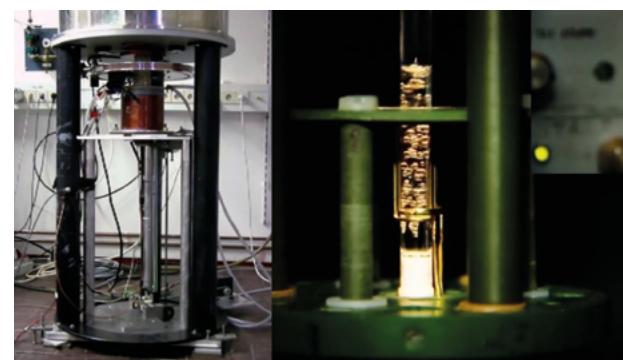
бились высокого спектрального разрешения на уровне менее одного герца при регистрации спектров на ЯМР спектрометре в магнитном поле 9.4 тесла и рабочей частотой 400 МГц для протонов, т.е. отношение ширины линии к рабочей частоте составляет менее 2.5×10^{-9} . Пределы изменения магнитного поля составляют более 9 порядков: от 10 нанотесла до 9.4 тесла. При работе в ультраслабых полях изменение поля можно проводить достаточно быстро, за несколько микросекунд переключая ток в системе катушек – это актуально для ряда экспериментов по когерентному переносу поляризации между протонами и любыми другими магнитными изотопами, например, ядрами ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P .

Конкурентоспособность и контекст

Предложенная технология быстрого переключения магнитного поля за счет перемещения исследуемого образца в пространстве вдоль вертикальной оси сверхпроводящего магнита позволяет быстро менять магнитное поле, при этом на стадии регистрации ЯМР спектра сохраняется высокое спектральное разрешение. К преимуществам применяемой технологии можно отнести уникальность получаемой информации, например релаксивности контрастных агентов для МРТ, получение времен корреляции вращательного движения молекул в растворе, изучение фундаментальных параметров взаимодействия в радикальных парах и бирадикалах, установление оптимальных условий для переноса поляризации параводорода на требуемые ядра субстратов. Технология подтверждена российским патентом № 2746064. Ближайший аналог – коммерческие релаксометры, которые позволяют изучать релаксацию спинов в быстрых переключаемых магнитных полях, но без спектрального разрешения. Существует коммерческий вариант быстрого переключения магнитного поля механическим способом для ЯМР спектрометров, производимый тайваньской компанией FCNMR, защищённой американским патентом на свою разработку US20130342209. Приблизительная стоимость изготовления, установки и обучения работе на такой установке составляет 12 млн. рублей. В цену не входит изготовление и установка магнитного экрана, стоимость которого в Европе составляет 2 млн. рублей.

Первые рабочие прототипы были созданы в 2000-х годах в Свободном университете Берлина с участием сотрудников лаборатории фо-

тохимических радикальных реакций МТЦ СО РАН, где в рамках совместных международных проектов решалась задача быстрого переключения магнитного поля с помощью перемещения легкого датчика ЯМР в остаточном магнитном поле криомагнита. Эти работы дали старт для создания аналогичных установок в России. На фото показана установка быстрого перемещения ЯМР датчика с барботированием исследуемого образца пароводородом в произвольном магнитном поле в диапазоне 50 мкТл – 7 Тл, с регистрацией ядер ^1H , ^{13}C .

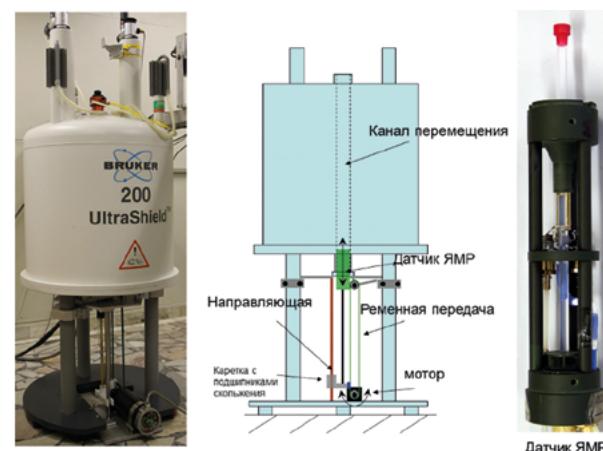


В 2010 году впервые в России в МТЦ СО РАН создана уникальная установка для проведения ЯМР экспериментов с переключением магнитного поля в диапазоне 4 мТл – 4.7 Тл за счет перемещения всего датчика ЯМР с регистрацией ядер ^1H . Для изготовления датчика использовался полностью немагнитный материал собственной разработки.

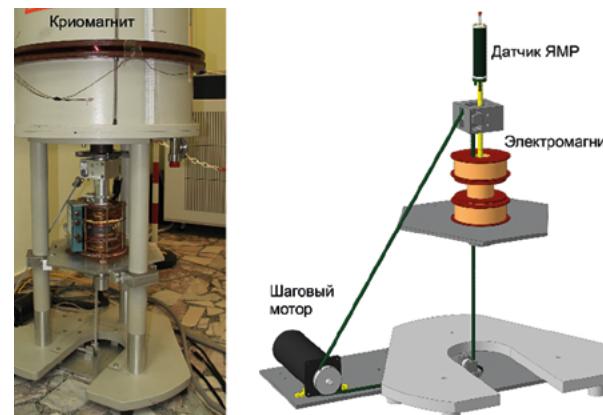
В 2012 году создана более технологичная установка на базе ЯМР спектрометра 300 МГц, также использующая принцип перемещения всего датчика ЯМР. Для проведения экспериментов в слабых магнитных полях был установлен электромагнит, активно компенсирующий остаточное поле от криомагнита, что позволило расширить диапазон магнитных полей от 50 мкТл до 7 Тл. Для создания гиперполяризации в изготовленных датчиках предусмотрена возможность облучения мощным лазерным излучением, барботирование пароводородом, а также радиочастотной накачкой. Установка позволяет детектировать ядра ^1H , ^{13}C , ^{31}P .

В 2016 году в МТЦ СО РАН была создана установка на базе ЯМР спектрометра 400 МГц, с совершенно новым принципом перемещения образца, помещенного в лёгкую каретку. Для регистрации используются все стандартные датчики ЯМР (ядра ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , ^{19}F , ^{77}Se , ^2H и др.). Прорывной технологией стала реализация экранирования магнитного поля в специальном трехслойном магнитном экране, установленном над криомагнитом. Это позволило расширить диапазон исследуемых магнитных полей до рекордных значений от 10 нТл до 9.4 Тл (9 порядков). Эта установка по праву может считаться самой совершенной в мире и модернизируется до сих пор. Для создания гиперполяризации существуют возможность барботирования пароводородом 98% и облучение мощными светодиодами и лазерными модулями.

1



2



3

1. Установка в Берлине, созданная российскими разработчиками, 2005 г.

2. Установка в Новосибирске (МТЦ СО РАН), 2010 г.

3. Установка в Новосибирске (МТЦ СО РАН), 2012 г.



4



5



6

В 2019 году в рамках совместного российско-германского гранта РНФ-DFG была создана и запущена установка в Техническом университете Дармштадта (Германия), являющаяся копией установки из Новосибирска. Это был первый опыт трансфера знаний и технологий за рубеж. Диапазон магнитных полей установки — от 100 нТл до 11.7 Тл (8 порядков). Установка позволяет детектировать ядра ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{31}P , и др., есть возможность создания гиперполяризации за счет параводорода 98%.

В 2020 году в МТЦ СО РАН создан упрощенный вариант установки на базе высокопольного ЯМР спектрометра 700 МГц с возможностью регистрации ядер ^1H , ^{13}C , ^{15}N и др. в диапазоне магнитных полей 3 мТл — 16.4 Тл. Эта установка разработана в основном для проведения релаксационных измерений, т.е. измерений релаксивностей контрастных агентов для МРТ.

В 2021 году с удаленной поддержкой и курированием Кирютиным А. С. построена копия новосибирской установки в Саутгемптоне (Великобритания): диапазон магнитных полей 10 нТл — 11 Тл (9 порядков); создание гиперполяризации с помощью параводорода; детектирование ядер ^1H , ^{13}C , ^{15}N и др. на стандартных датчиках ЯМР.



Кирютин
Алексей Сергеевич

Личный комментарий от разработчика:

«Подобной технологией занимаются единицы разработчиков во всем мире, в России наша установка уникальная и единственная. Заказчиком мог бы быть крупный инвестор в области медицины, занимающийся разработками контрастных агентов для МРТ. Наша установка позволяет создавать гиперполяризованные жидкости, которые в будущем могут быть использованы для скрининга определенных раковых заболеваний методом МРТ, а также поиска и визуализации патологий метаболических процессов внутри организма.»



7

Предполагаемый интерес для внедрения

Предлагаемая технология будет интересна разработчикам контрастных агентов для МРТ, необходима для создания совершенно новых «подсвечивающих» молекул-агентов в МРТ для изучения раковых опухолей, например, поляризованного пируват-иона. Метод интересен с фундаментальной точки зрения для изучения подвижности и динамики белковых молекул и нуклеиновых кислот в живых средах, в клетках. Предлагается применять метод для скрининга лекарственных препаратов на предмет действия и связывания с требуемыми биологическими молекулами и тканями.

Запрос на индустриальное партнерство

На данном этапе технология не готова к массовому внедрению, она адресуется узкому кругу

заинтересованных лиц, институтов или компаний, ведущих разработки на острие науки в области МРТ и фармацевтике.

Обсудим некоторые эксперименты, проведенные на новой экспериментальной установке.

Вектор спиновой намагниченности ядер постоянно вращается вокруг магнитного поля с частотой, определяемой гиromагнитным отношением ядер и напряженностью поля. Такое движение называется прецессией. Различие в (зеемановских) частотах прецессии спинов протонов и гетероядер в магнитном поле спектрометра обычно на много порядков больше взаимодействия между этими спинами, и поэтому такая гетероядерная система является «слабо связанной». Однако при переходе вультраслабые магнитные поля ситуация принципиально меняется: когда взаимодействие в спиновой системе становится сравнимым с разницей частот прецессии спинов, гетероядерная система спинов становится сильно связанной.

-
4. Установка в Новосибирске (МТЦ СО РАН), 2016 г.
 5. Установка в Дармштадте (Германия) лаборатория профессора Герда Бунтковского, 2019 г.
 6. Установка в Новосибирске (МТЦ СО РАН), 2020 г.
 7. Установка в Университете Саутгемптона (Великобритания), лаборатория профессора Малкольма Левитта, 2021г.

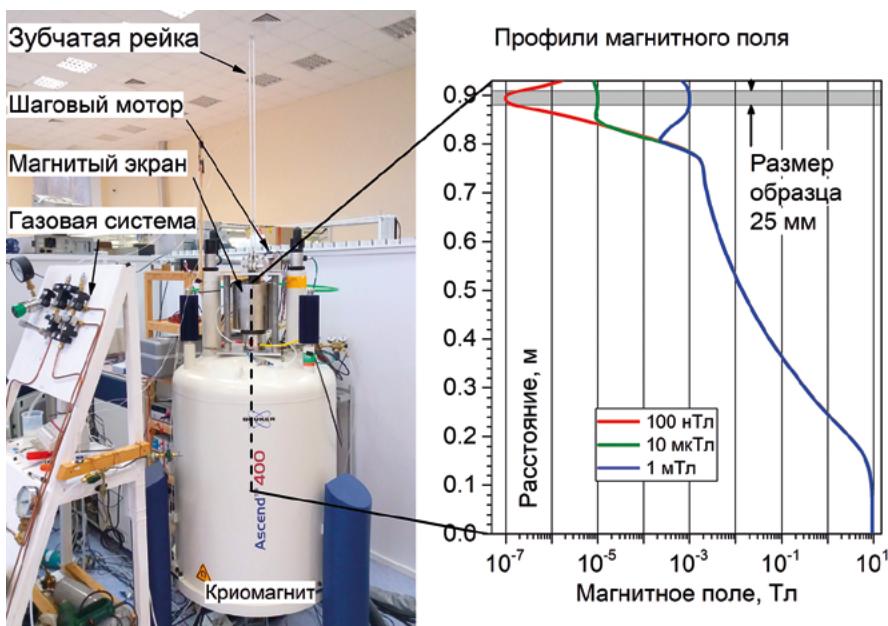


Рис. 8. Слева: фотография ЯМР установки с быстрым переключением магнитного поля. Справа: профили напряженности магнитного поля в зависимости от расстояния от центра сверхпроводящего магнита, измеренные при различных значениях тока в катушках, расположенных внутри магнитного экрана.

При расширении диапазона исследования ядерной спиновой релаксации на ультраслабые магнитные поля мы смогли ответить на вопрос, каким образом переключение режима от слабой связи к сильной связи между протонами и гетероядрами со спином $\frac{1}{2}$ оказывает влияние на их ядерную релаксацию. Нам удалось впервые провести исследование зависимости спиновой релаксации от поля в беспрецедентно широком диапазоне магнитных полей от 10 на-

нотесла до 16.4 тесла для двух модельных соединений, представляющих собой связанные спиновые системы протонов и двух типов ядер со спином $\frac{1}{2}$. Нами были выбраны нуклеотид ДНК аденоzin-5'-монофосфат (AMP), содержащий спин ^{31}P в каждой молекуле, а также метилпропиолат при естественном содержании изотопов углерода. Образец метилпропиолата представлял собой смесь из пяти изотопомеров, один из которых содержал только немагнитный

ТАБЛИЦА 1. ТЕХНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ УСТАНОВКИ

| | |
|--|--|
| Диапазон магнитных полей внутри магнитного экрана изменяется с помощью тока в катушках, расположенных внутри магнитного экрана | 10 нТл – 5000 мкТл |
| Диапазон магнитного поля при позиционировании образца по вертикали вдоль теплого отверстия криостата | 1 мТл – 9.4 Тл |
| Минимальное время перемещения на максимальное расстояние между центром магнитного экрана и центром криомагнита | 400 мс |
| Спектральное разрешение на ядрах ^1H | 0.5 Гц (0.001 м.д.) |
| Максимальное давление при пробульковании параводородом в стандартных стеклянных ампулах | 2 МПа (20 атм.) |
| Магнитные ядра, доступные для регистрации | ^1H , ^2D , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P , ^{77}Se и др. |

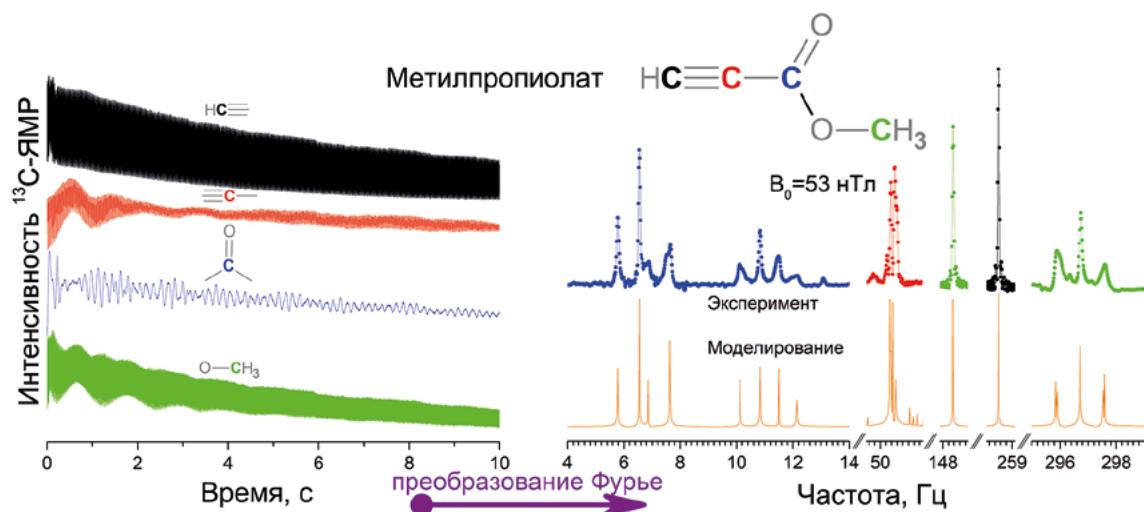


Рис. 9. Когерентный перенос поляризации магнитного изотопа углерода ^{13}C в ультраслабом поле 50 нанотесла для четырех изотопомеров метилпропиолата при естественном содержании изотопа. На графике слева приведена зависимость интенсивность сигналов ЯМР углерода как функция времени пребывания с ультраслабом поле. Отметим, что это достаточно длительный автоматизированный эксперимент, который продолжался непрерывно в течение 7 дней, и было проведено 11 000 циклов переключения поля с шагом задержки 1 мс. Фурье преобразование дает спектр ЯМР в ультраслабом поле и позволяет определить спин-спиновые взаимодействия. Источник: Phys. Chem. Chem. Phys., 2018, 20, 12396-12405"

изотоп ^{12}C (его доля составляла 95,6 %), а другие четыре изотопомера (по 1.1 % каждого) содержали по одному изотопу с магнитным ядром ^{13}C в различных положениях молекулы.

Была обнаружена немонотонная зависимость намагниченности углерода от времени в кинетике релаксации, при моделировании которой совместно с данными по релаксации протонов был найден общий набор параметров. Полученные данные позволили оценить величины взаимодействия, определение которых из спектра ЯМР в ряде случаев невозможно. Кроме того показано, что моделирование полевой зависимости ядерной спиновой релаксации позволяет определить величину параметра анизотропии тензора химического экранирования гетероядер и оценить время корреляции врачательного движения молекулы. В ультраслабых магнитных полях, когда взаимодействие спинов сравнимо с разностью частот прецессии спинов, были выявлены долгоживущие гетероспиновые синглетные состояния, образованные из спинов протонов и углерода. Времена релаксации таких состояний намного превышают времена релаксации спинов каждого типа.

Экспериментально было показано, что при быстром переключении магнитного поля за-

висимость поляризации спинов описывается уже не релаксацией спинов – в зависимости наблюдаются периодические осцилляции, т.е. проявляются когерентные эффекты. При моделировании полученных данных показано, что взаимодействие спинов протонов и углерода в изотопомерах ^{13}C метилпропиолата приводит к полному обмену поляризациями между ними с частотами, определяемыми константами их взаимодействия с протонами и индивидуальными частотами прецессии в магнитном поле. Такие гармонические осцилляции с набором частот от 2 до 250 Гц нами экспериментально наблюдались в течение 7 дней при выполнении более 11000 циклов переключения поля (без единого сбоя). Частотный анализ этих осцилляций позволяет получить спектр ЯМР в ультраслабом поле на естественном содержании изотопа ^{13}C , в приведенном примере на рисунке 9 в магнитном поле 50 нанотесла. Наблюдение когерентного переноса поляризации между спинами протонов и углерода при естественном содержании изотопа ^{13}C указывает на возможность быстрой и высокоэффективной передачи поляризации протонов на ядра углерода. При последующем адиабатическом переключении поля можно перейти в режим слабой связи и сохранить эту поляризацию в течение го-

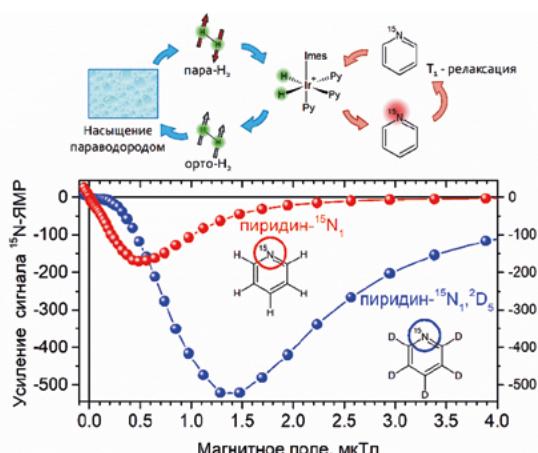


Рис. 10. Схема реакции обратимого связывания субстрата и параводорода с катализатором для эксперимента SABRE (вверху), зависимость индуцируемой параводородом ядерной поляризации ¹⁵N пиридина (красные круги) и его дейтерированного аналога (синие круги) от напряженности магнитного поля при обратимом связывании с катализатором на основе иридия и карбена (Imes). (рисунок выполнен на основе данных, опубликованных в работе. Kiryutin, A. S.; Yurkovskaya, A. V.; Zimmermann, H.; Vieth, H.-M.; Ivanov, K. L., Complete magnetic field dependence of SABRE-derived polarization Magn. Reson. Chem. 2018, 56 (7), 651-662.)

раздо более длительного времени, чем время продольной релаксации протонов. Полученные данные позволяют использовать разработанную методику для выбора наиболее эффективного протокола переноса и сохранения ядерной гиперполяризации. Полученные нами результаты убедительно демонстрируют важность учета условия сильной связи и дипольного взаимодействия при анализе полевой зависимости ядерной спиновой релаксации.

Общим для исследуемых явлений является то, что наиболее эффективно перенос поляризации между различными состояниями происходит в магнитном поле, в котором наблюдаются так называемые антипересечения уровней энергии этих спиновых состояний, обнаружить которые можно с помощью нашей установки.

Следующий пример демонстрирует возможность усиления слабого сигнала ¹⁵N-ЯМР

в молекуле пиридина за счет переноса гиперполяризации с молекулы параводорода, обладающей огромным запасом поляризации, скрытой от детектирования прямым методом ЯМР. Суть эксперимента состоит в насыщении раствора, содержащего металлоорганический катализатор и пиридин, газообразным параводородом в очень слабом магнитном поле (0.5–2 мкТл), примерно в 100 раз меньшим, чем магнитное поле Земли. Этот метод получил название SABRE (signal amplification by reversible exchange – увеличение сигнала за счет обратимого обмена). Этот метод в мире настоящее время бурно развивается. С его помощью для ядер ¹⁵N, ¹³C и других можно получить поляризацию, достигающую значений несколько десятков процентов. На рисунке 10 приведена схема процесса SABRE и зависимость коэффициента усиления сигнала ЯМР на ядрах ¹⁵N обогащенного пиридина от магнитного поля. По вертикали показано усиление сигнала по сравнению с термически равновесным сигналом в магнитном поле ЯМР спектрометра (9.4 тесла). Мы экспериментально нашли оптимальное магнитное поле, равное 0.5 микротесла, в которое нужно поместить образец для эффективного переноса поляризации от спинов параводорода на спины ядер ¹⁵N субстрата при их обратимом связывании в качестве лигандов с катализатором на основе иридия и карбена. Отметим, что сигнал ¹⁵N ЯМР от образца возрос в 200 раз по сравнению с сигналом в сильном магнитном поле ЯМР спектрометра, которое почти в 20 миллионов раз сильнее (9.4 тесла). Оказалось, что при использовании дейтерированного пиридина не только возрастает напряженность магнитного поля для оптимального переноса поляризации от параводорода на ядро ¹⁵N субстрата (до величины 1.5 микротесла), но и сигнал от ядер азота возрастает примерно в 3 раза, что частично вызвано пропорциональным удлинением времени релаксации ядер ¹⁵N в полностью дейтерированном пиридине.

В последние годы была продемонстрирована SABRE-поляризация биологически активных субстратов, в частности, метронидазола – антибиотика и противопротозойного препарата. Мы изучили ¹⁵N SABRE-поляризацию метронидазола при естественном изотопном содержании (0.36%). Нам удалось продемонстрировать значительную поляризацию ядер ¹⁵N, достигающую 15%, что соответствует усилиению сигнала на 46 000 при 9.4 Тл для атома азота (рисунок 11).

Кроме того, два других атома азота тоже могут быть поляризованы, хотя и менее эффективно.

Нами было проведено исследование ^{15}N поляризации метронидазола, созданной с помощью метода SABRE и спинового смешивания при сверхнизких магнитных полях. Хотя исследование проводилось при естественном изотопном содеожании ^{15}N , мы продемонстрировали, что SABRE-поляризация может быть генерирована для всех трех положений атома азота в метронидазоле, а не только для N3-атома, который непосредственно связывается с SABRE-катализатором.

Используя полученные с помощью SABRE усиления сигнала, мы смогли измерить время релаксации ^{15}N и определить диапазон полей, подходящий для сохранения поляризации в течение длительного времени. Мы ожидаем аналогичную полевую зависимость времени релаксации ^{15}N , которая содержит плато при промежуточных полях, для других субстратов SABRE по причине укорочения T_1 при сверхнизких полях (из-за сильной связи с протонами) и при высоких полях (из-за увеличения анизотропии химического сдвига). В протонированных растворителях время релаксации становится значительно короче, а область плато гораздо менее выражена. Тем не менее, оптимизация магнитного поля для проведения экспериментов SABRE является важной задачей, в частности, для возможных исследований *in vivo*.

Созданная нами установка оказалась полезной при разработке гадолиний-содержащих контрастных препаратов нового поколения. Получаемые при помощи МРТ-сканера изображения передают распределение плотности спинов считываемых ядер в объекте сканирования, в подавляющем большинстве случаев – протонов. Достигнутое на практике качество МРТ-изображения (его контрастность) ограничено несколькими факторами, среди которых релаксационные свойства ядерных спинов проще всего поддаются направленному изменению. Скорость восстановления намагниченности спинов обозначается как $R_1 = 1/T_1$, где $T_1 = 0.1\text{--}2.5$ секунд – время продольной релаксации ядерных спинов для протонов в жидкостях и тканях человеческого тела. Скорость релаксации важна потому, что (а) она определяет временной масштаб, необходимой спинам для восстановления своей намагниченности, ограничивая снизу длительность МРТ-обсле-

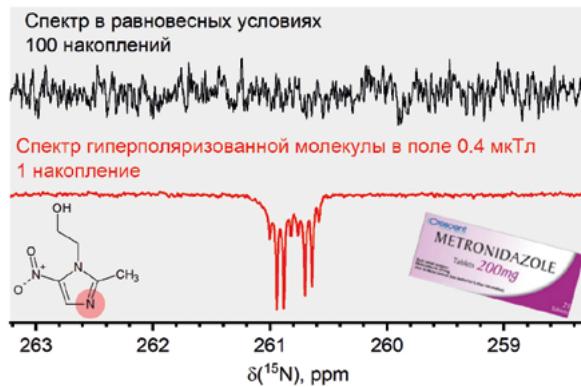


Рис. 11. Сравнение ЯМР спектров на ядрах ^{15}N поляризованного лекарственного препарата (метронидазола) параводородом и в равновесных условиях.

дования и (б) релаксационные свойства протонов в различных тканях и жидкостях организма сильно отличаются. Именно поэтому МРТ-изображения полезны врачам для диагностики заболеваний. То же самое верно и для скорости поперечной релаксации протонов $R_2=1/T_2$. Кроме того, существуют методы МРТ, использующие благоприятное соотношение между T_1 и T_2 для повышения контрастности. Для изменения параметров релаксации R_1 , R_2 , и отношения T_1/T_2 протонов и проведения МРТ-обследований с контрастом в настоящее время используются несколько препаратов на основе гадолиния (Gd): Магневист, Омнискан, Опти-Марк и др. Однако в редких случаях введение этих контрастных веществ приводит к серьезным побочным эффектам, предположительно из-за недостаточной стабильности комплексов гадолиния и, как следствие, взаимодействия свободных ионов Gd^{3+} с тканями мозга. Поэтому существует потребность в более эффективных контрастных веществах, которые обеспечивают такое же ускорение релаксации при меньшей концентрации содержащего гадолиний вещества.

С использованием наших уникальных установок ЯМР с переключением магнитного поля было проведено сравнение относительной эффективности различных Gd-содержащих материалов в увеличении скорости релаксации протонов воды в диапазоне магнитных полей от нескольких миллитесла до десятков тесла. Исследуемые материалы были представлены нашими коллегами из Института общей и неорганической химии им. Н. С. Курна-

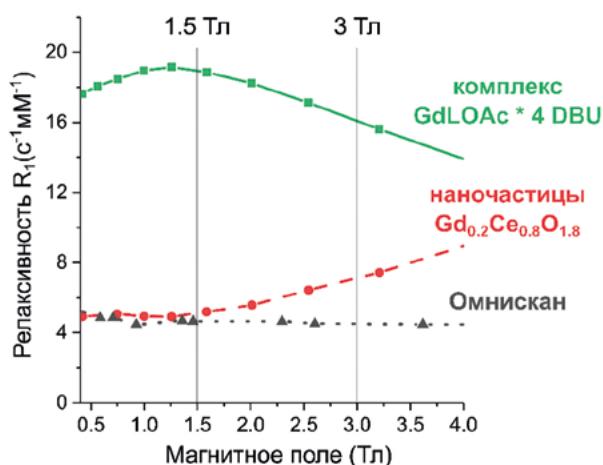


Рис. 12. Зависимость от магнитного поля эффективности ускорения релаксации контрастными агентами: черные треугольники – коммерческий препарат Омниксан, красные круги – допированные гадолинием наночастицы оксида церия Gd_{0.2}Ce_{0.8}O_{1.8}, зелёные квадраты – комплекс GdLOAc*4DBU иона гадолиния Gd³⁺ с одной единицей модифицированного фталоцианида. Для удобства вертикальными линиями показаны поля 1.5 и 3 Тл, при которых работают современные МРТ сканеры.

кова РАН и представляли собой (а) комплексы иона гадолиния с одной или двумя модифицированными фталоцианиновыми единицами и (б) допированные гадолинием наночастицы оксида церия. Допированные гадолинием наночастицы оксида церия показали хорошую биосовместимость с человеческими мезенхимальными стволовыми клетками (hMSC) – потенциальными терапевтическими агентами для лечения некоторых форм рака. Производные фталоцианина известны своим применением в фотодинамической терапии, применяемой в медицине для лечения ряда заболеваний, от гайморита и туберкулеза до направленного уничтожения злокачественных образований. Комбинируя свойства ускорения релаксации гадолинием – первой компонентой вещества, и терапевтических возможностей второй компоненты вещества, в будущем можно будет добиться ещё большей направленности медицинского вмешательства, сделав его более безопасным для пациента. Мы сравнили эффективность ускорения релаксации новых материалов и коммерчески доступ-

ного контрастного агента Омниксан (рисунок 12), одобренного FDA и EMA (FDA – Управление по контролю за продуктами и лекарствами США; EMA – Европейское агентство по лекарственным средствам), и показали значительно более высокую – до 4 раз – эффективность ускорения релаксации протонов исследованных веществ по сравнению с коммерческим препаратом Омниксан в полях 1,5 и 3 Т, при которых работает подавляющее большинство медицинских МРТ сканеров.

Созданная установка также показала высокую эффективность в актуальной задаче по исследованию взаимодействий малых биологических молекул (метаболитов) с белками. Метаболиты, такие как аминокислоты, липиды и углеводы, являются промежуточными или конечными продуктами метаболизма. Метаболиты влияют на клеточную деятельность, связываясь с макромолекулами для выполнения своих функций в сигнальных, регуляторных и других клеточных процессах. Существует ряд аналитических методов наблюдения метаболит-белковых взаимодействий, но большинство из них включают химическую модификацию метаболитов (например, путем введения радиоактивных или флуоресцентных меток) или белков (с помощью внедрения изотопов) либо трудоемкие методы разделения (электрофорез, хроматография, ультрафильтрация и т.д.). При этом особенно сложно охарактеризовать с помощью существующих подходов слабые взаимодействия между метаболитами и макромолекулами. Данные ограничения можно успешно обойти, используя метод ЯМР релаксометрии высокого разрешения. Суть данного подхода заключается в измерении времени релаксации намагниченности молекул метаболитов в широком диапазоне магнитных полей в присутствии белка (рисунок 13). Очень быстрое (порядка пикосекунд) вращение молекулы метаболита в растворе приводит к тому, что время ее релаксации практически не зависит от поля. В то же время, вращение молекулы белка (размеры которой могут в тысячи раз превосходить размеры метаболитов) происходит значительно медленнее (за десятки наносекунд). Такое медленное движение приводит к тому, что в магнитных полях ниже 1 тесла время релаксации намагниченности белка существенно уменьшается. При этом если метаболит взаимодействует с белком, мы увидим для него такое же увеличение скорости релаксации. Наблюданное ускорение

релаксации чувствительно даже к очень слабому связыванию с белком и позволяет определять такую важную характеристику, как константу связывания метаболита с выбранным белком.

Заключение

Подведём итог: в МТЦ СО РАН была создана уникальная модульная установка, совместимая с любыми коммерческими ЯМР спектрометрами, для изучения поведения ядерных магнитных моментов, называемых спинами, в предельно широком диапазоне магнитных полей, начиная от поля в 10 000 раз слабее магнитного поля Земли до сверхсильных магнитных полей в 100 000 раз сильнее земного, создаваемых криомагнитами ЯМР спектрометров. На ряде примеров мы показали, как с помощью этой установки можно получить уникальную информацию о релаксации и спиновой гиперполяризации с высоким спектральным разрешением, регистрируя сигналы на современном ЯМР спектрометре, а также увеличить на несколько порядков интенсивность их сигналов ЯМР. Для исследования быстропротекающих реакций и процессов, приводящих к формированию спиновой гиперполяризации различных субстратов, потребовалось применение специальных методик для работы с гиперполяризованными системами, в развитие которых ученые из МТЦ СО РАН внесли заметный вклад и к которым есть востребованный интерес в мире. Для проведения экспериментов на нашей установке в МТЦ уже запланировано участие исследователей из научных центров Москвы, Санкт-Петербурга, Нижнего Новгорода, Германии, Японии, Франции, Англии.

Разработанное устройство — приставка к коммерческому ЯМР спектрометру для переключения магнитного поля, действующего на ЯМР-образец — может быть интересно для научных групп, работающих в области фотохимии, спиновой химии, а также, например, фармацевтических компаний. С его помощью можно проводить скрининг потенциальных лекарственных агентов — малых молекул, измеряя модуляцию эффектов гиперполяризации ядер или сокращение времени ядерной продольной релаксации при связывании этих лекарственных препаратов с белком-мишенью. Отличительной особенностью устройства является возможность проведения измерений в оптимальном для этого

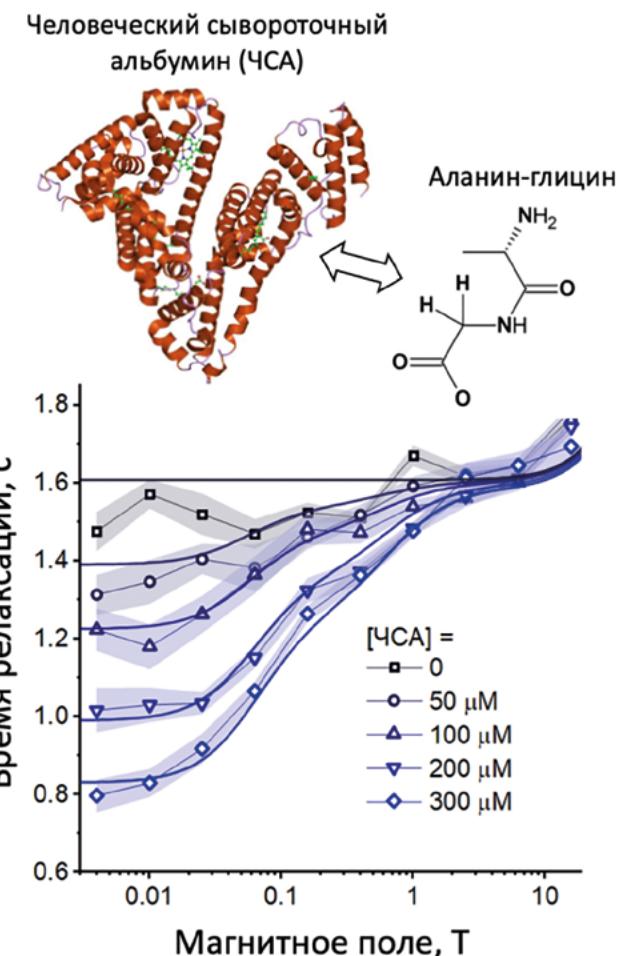


Рис. 13. Зависимость времени релаксации (T_1) намагниченности дипептида аланин-глицина от магнитного поля в присутствии человеческого сывороточного альбумина. Увеличение концентрации белка приводит к ускорению релаксации метаболита. Анализ данных зависимостей с помощью подходящей релаксационной модели позволяет определить свойства взаимодействия метаболит-белок.

магнитном поле. В мире существует лишь несколько подобных установок. Индустриальный партнёр может приобрести лицензию на устройство, предоставить производственные мощности, организовать его мелкосерийное производство и дистрибуцию. Для расширения рынка сбыта индустриальный партнёр может разработать дополнительный блок управления перемещениями, совместимый с более широкой линейкой коммерчески доступных консолей ЯМР спектрометров.

НИТРОНИЛНИТРОКСИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ В ХИМИИ И МЕДИЦИНЕ



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт «Международный томографический центр»
Сибирского отделения
Российской академии наук
630090 Россия, Новосибирск,
Институтская, 3А

Богомяков Артем Степанович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник
раб. тел.: (383) 333-19-45, bus@tomo.nsc.ru

Романенко Галина Владиславовна

доктор химических наук, главный научный сотрудник
тел.: (383) 333-19-45, romanenko@tomo.nsc.ru



Богомяков Артем
Степанович, к. х. н.,
старший научный
сотрудник



Романенко Галина
Владиславовна, д. х.
н., главный научный
сотрудник

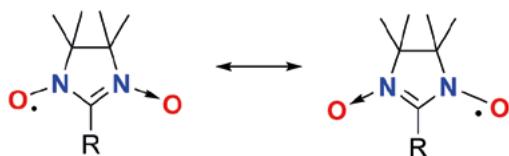
Свободные радикалы – органические молекулы или ионы (органические парамагнетики), содержащие один или несколько неспаренных электронов, как правило, чрезвычайно реакционно-способны. Химики и физики фиксируют их как промежуточные частицы, имеющие очень короткие времена жизни, в различных химических реакциях, таких как горение и окисление, фотохимические и радиохимические реакции и другие. Но есть и стабильные радикалы, которые вследствие особенного строения органической молекулы могут существовать в течение очень долгого времени – вплоть до нескольких лет.

В последние десятилетия развитие методов исследования как стабильных, так и коротко-живущих радикалов (СКВИД-магнетометрия, рентгеноструктурный анализ, в том числе с использованием источников синхротронного излучения, импульсные технологии ЭПР, сканирующая электронная и силовая микроскопия,

дифракция поляризованных нейтронов), а также значительный прогресс в синтетической химии стабильных органических парамагнетиков проложили путь к функциональным радикалам, находящим применение в качестве эффективных редокс-катализаторов, инициаторов контролируемой радикальной полимеризации, высокочувствительных средств аналитики, медицинской диагностики и терапии, ключевых компонентов органической электроники, спин-tronики и электрических аккумуляторов.

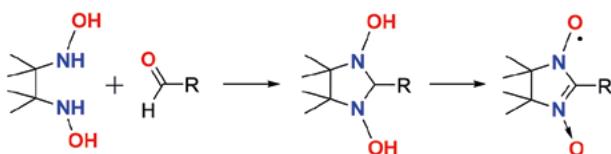
В лаборатории многоспиновых координационных соединений института «Международный томографический центр» СО РАН ведутся исследования по разработке синтеза функциональных стабильных радикалов – 2-имидаэтиловых нитронилнитроксилов. Нитронилнитроксилы – это π-электронные радикалы, в которых нитроксильная группа N=O сопряжена с нитронной группой N → O, что обеспечивает делокали-

зацию неспаренного электрона во фрагменте $\{O\bullet-N-C=N \longrightarrow O\}$. Это является одной из основных причин стабильности таких радикалов.



Наличие неспаренного электрона обуславливает парамагнитные свойства радикалов и открывает широкие возможности использования электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) как метода химического анализа. Высокая стабильность нитронилнитроксилов позволяет применять их в качестве спиновых меток в молекулярной биологии и биофизике. Устойчивость нитроксильных радикалов к действию кислот и различия спектров ЭПР протонированной и непротонированной форм дают возможность использовать эти соединения в качестве pH-индикаторов при изучении микрообъектов.

Традиционный способ получения нитронилнитроксилов заключается в конденсации 2,3-бис(гидроксимамино)-2,3-диметилбутана с альдегидами с последующим окислением промежуточных 1,3-дигидроксимидаэолидинов:



Физико-химические свойства и возможности применения нитронилнитроксилов значительным образом определяются функциональными заместителями R. Систематические исследования, ориентированные на решение фундаментальных проблем физики и химии, позволяют выявлять корреляции «структура-свойство», что открывает возможность синтезировать функциональные молекулы с необходимыми характеристиками и получать на их основе новые материалы. Например, показано, что имидазолил-замещенные нитронилнитроксины хорошо растворимы в воде и обладают достаточной кинетической устойчивостью в физиологических средах, в том числе и при нагревании, что позволяет их применять в качестве контрастных агентов, не содержащих тяжелых ионов переходных металлов, для магнитно-резонансной томографии.

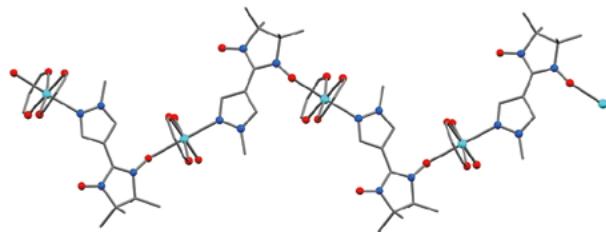
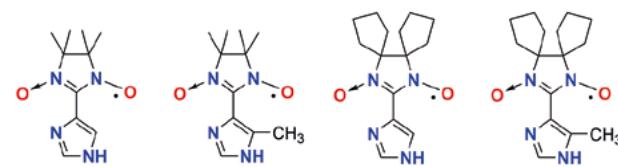


Рис. 2. Фрагмент структуры полимерно-цепочечного комплекса бис(гексафторацетилацетоната) меди(II) с метил-пиразолил-замещенным нитронилнитроксилом.

Возможность варьировать структуру стабильных носителей спина в достаточно широких пределах способствует появлению новых идей и неожиданных открытий. При использовании нитронилнитроксилов в качестве «строительных блоков» в дизайне магнитноактивных соединений на основе комплексов парамагнитных ионов переходных металлов со стабильными радикалами (так называемые гетероспиновые соединения) были разработаны методы синтеза кристаллов, которые получили название «дышащие». В таких кристаллах при повторении циклов охлаждение-нагревание происходят обратимые структурные фазовые переходы, в ходе которых значительно изменяется их объем — вплоть до 10%. Удивительным оказалось то, что кристаллы не разрушаются и воспроизводят свои характеристики, а фазовый переход сопровождается еще и спиновым переходом, который можно детектировать магнитными методами.



Магнитно-структурные переходы в «дышащих» кристаллах связаны с термохромизмом — при варьировании температуры вследствие фазового перехода меняется цвет образца, что открывает использование таких гетероспиновых соединений как энергонезависимых индикаторов температуры, а модификация структуры нитронилнитроксильного радикала позволяет «настроить» индикатор на необходимый температурный интервал.

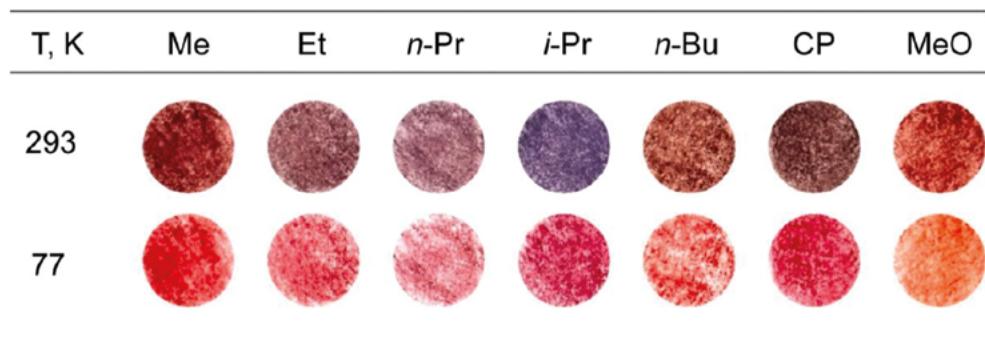
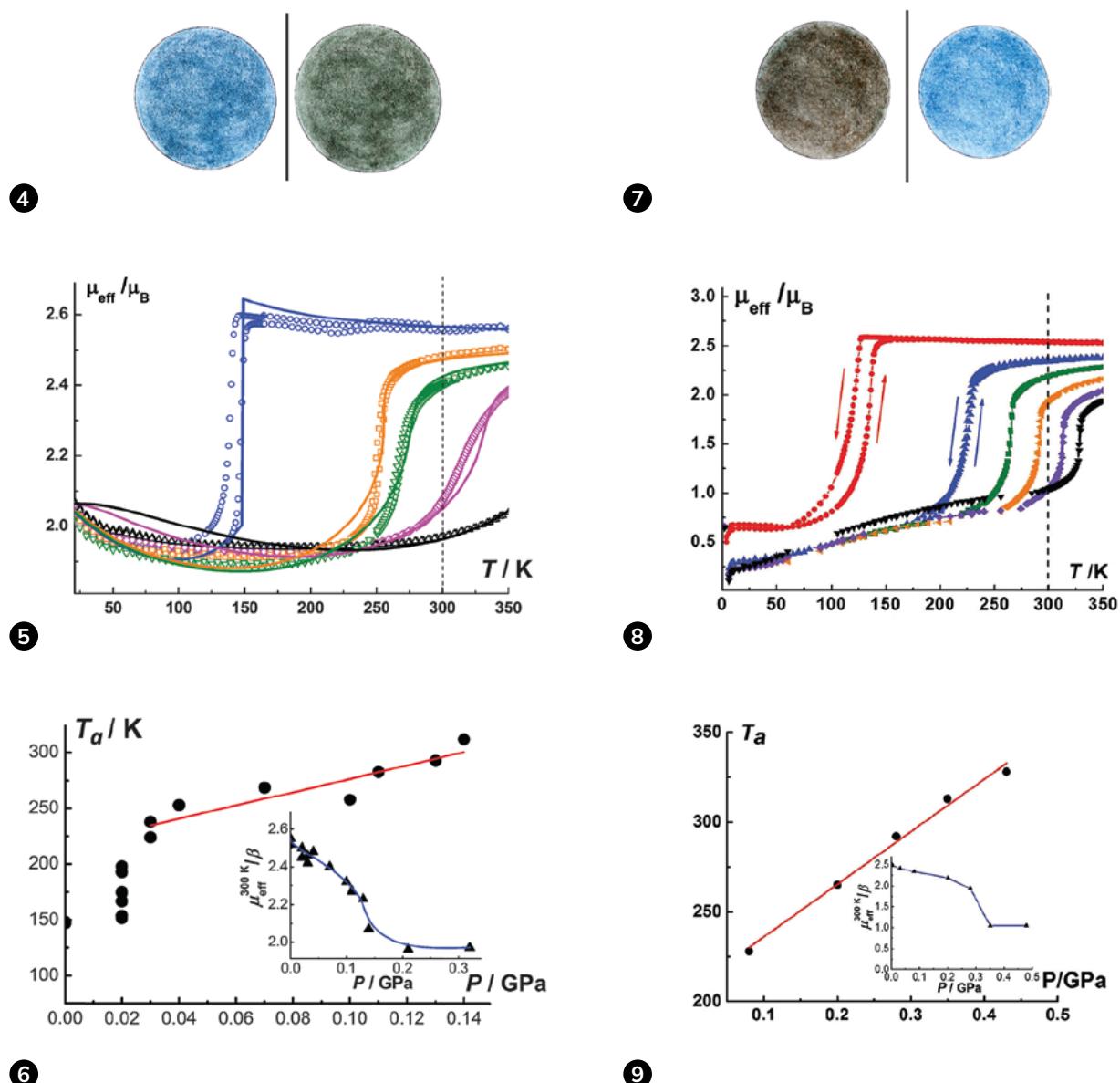


Рис. 3. Изменение цвета при охлаждении от комнатной (293 К) до температуры жидкого азота (77 К) образцов полимерно-цепочечных комплексов бис (гексафторацетилацетонато) меди(II) с R-пиридил-замещенными нитроксильными радикалами, отличающимися только одним структурным фрагментом R.

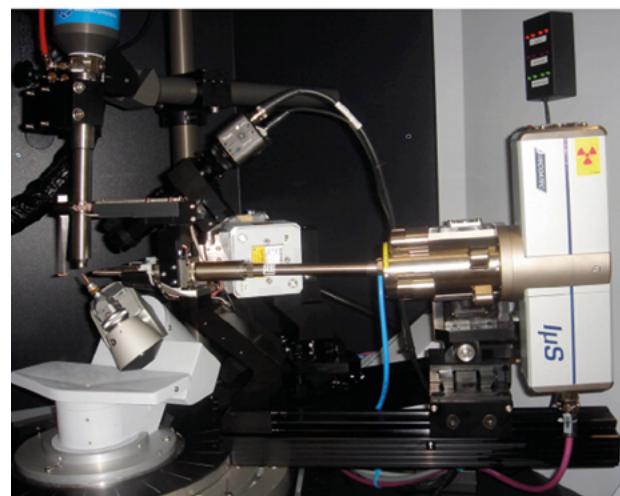


Дальнейшие исследования «дышащих» кристаллов на основе полимерно-цепочечных комплексов бис(гексафторацетилацетонато)меди(II) с пиразолил-замещенными нитронилнитроксилами показали, что значительное изменение объема при фазовом переходе обусловливает их чрезвычайно высокую чувствительность к прилагаемому давлению — вплоть до 590 К/ГПа. Так, приложение гидростатического давления приводит к повышению температуры фазового перехода и значительному изменению магнитного поведения, а также цвета образца.

В настоящее время в лаборатории многоспиновых координационных соединений МТЦ СО РАН продолжаются исследования нитронилнитроксильных радикалов по следующим направлениям:

- функционально-ориентированный синтез нитроксильных радикалов;
- разработка методов синтеза новых классов стабильных радикалов и высокоспиновых систем;
- дизайн молекулярных магнетиков на основе комплексов переходных металлов с органическими парамагнетиками;
- магнитно-структурные корреляции в обменно-связанных гетероспиновых системах.

Разработанные методы синтеза различных классов нитронилнитроксилов могут быть масштабированы и использованы для получения в необходимых количествах радикалов с желаемыми физико-химическими характеристиками и функциональными группами для решения прикладных задач в различных областях: в качестве спиновых меток в химии и биологии, в качестве реагентов и ловушек интермедиатов радикальной природы в катализе, как катализаторы в процессах контролируемой радикальной полимеризации, контрастные агенты в магнитно-резонансной томографии, в качестве строительных блоков в молекулярном дизайне магнитных материалов, при разработке рабочих элементов электрических аккумуляторов и молекулярных спиновых устройств. Использование функциональных радикалов в качестве парамагнитных органических лигандов позволяет получать соединения с нетривиальными свойствами, что значительно расширяет технологические возможности применения материалов на основе нитронилнитроксилов.



10

- 4. Изменение цвета при охлаждении жидким азотом для полимерно-цепочечного комплекса бис(гексафторацетилацетонато)меди(II) с метил-пиразолил-замещенным нитронилнитроксилом.**
- 5. Изменение магнитных свойств при приложении давления для полимерно-цепочечного комплекса бис(гексафторацетилацетонато)меди(II) с пиразолил-замещенным нитронилнитроксилом.**
- 6. Зависимость температуры магнитно-структурного перехода от величины приложенного давления.**
- 7. Термохромизм комплекса бис(гексафторацетилацетонато) меди(II) с метил-пиразолил-замещенным нитронилнитроксилом и изменение цвета при охлаждении жидким азотом.**
- 8. Изменение магнитных свойств при приложении давления для полимерно-цепочечного комплекса бис(гексафторацетилацетонато)меди(II) с метил-пиразолил-замещенным нитронилнитроксилом.**
- 9. Зависимость температуры магнитно-структурного перехода от величины приложенного давления.**
- 10. Монокристалл в ходе рентгеноструктурного эксперимента.**

МРТ ТЕХНОЛОГИИ

Отделение «МРТ Технологии» Международного томографического центра СО РАН существует уже около 30 лет и на сегодняшний день является лидером в медицинском применении методов магнитно-резонансной томографии (МРТ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и ультразвуковых исследований (УЗИ) с сопутствующей амбулаторной службой. Ежегодно в Центре выполняется более 10 тыс. исследований.

Отделение «МРТ Технологии», являясь подразделением научного института СО РАН, известно применением инновационных методов томографии и динамично развивается.



Наш центр осуществляет **весь спектр лучевых методов диагностики** на самом современном уровне: магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), ультразвуковые исследования (УЗИ). Кроме того, у нас вы можете про консультироваться с узкими специалистами для определения оптимальной тактики диагностики, лечения и наблюдения, которые помогут вам в сохранении вашего здоровья.

Врачи Международного томографического центра СО РАН **являются научными сотрудниками**, квалифицированными и опытными специалистами, имеют ученые степени, регулярно участвуют в международных конференциях, проходят стажировки за рубежом. Результаты работ врачей Центра известны и признаны во всем мире, опубликованы в ведущих отечественных и зарубежных научных изданиях.

Мы работаем ежедневно
с 9:00 до 20:00

В воскресенье
с 9:00 до 14:00.

[ВЕРНУТЬСЯ К СОДЕРЖАНИЮ](#)

**Позвоните нам, и мы ответим
на все ваши вопросы:**

(383) 330-31-42 (383) 330-15-05
(383) 330-73-53 (383) 305-40-43

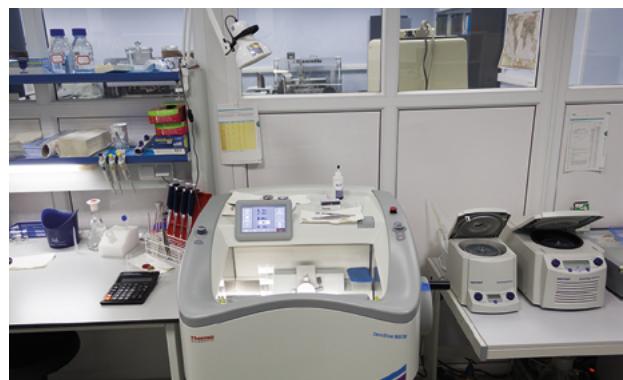
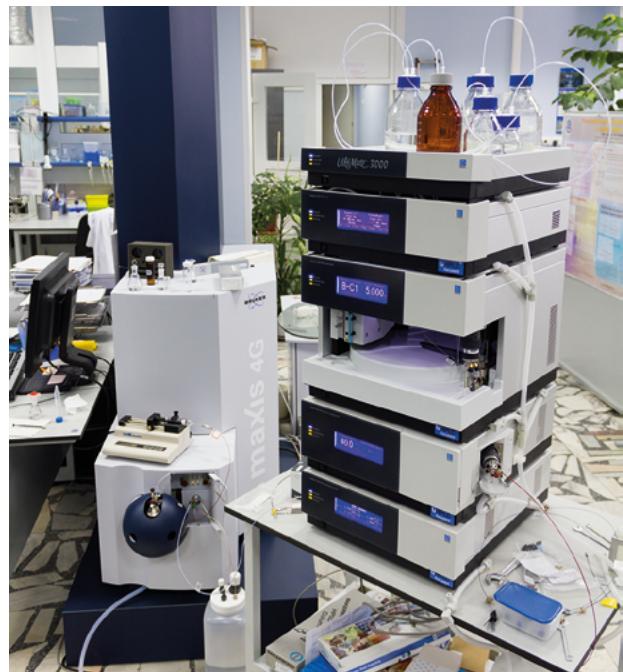


ЦЕНТР КОЛЛЕКТИВНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ (ЦКП)

ЦКП «Масс-спектрометрические исследования» был создан при Международном томографическом центре СО РАН в 2010 году. В распоряжении ЦКП имеется широкий спектр современного научного оборудования, включая масс-спектрометры (времяпролетные MALDI спектрометры, времяпролетный спектрометр с электроспрейной ионизацией, ионная ловушка), ЯМР спектрометры, хроматографы, спектрофотометры, флуориметр, оборудование для фотохимических исследований, а также вспомогательное оборудование для пробоподготовки и анализа образцов. По набору имеющегося оборудования и по диапазону предлагаемых научных исследований ЦКП «Масс-спектрометрические исследования» занимает одно из первых мест по России и находится на одном уровне с лучшими зарубежными лабораториями.

Основные направления деятельности ЦКП:

- протеомный анализ биологических образцов, включая установление белкового состава в биологических тканях и образцах, установление аминокислотной последовательности в белках, установление пост-трансляционных модификаций;
- качественный, полукачественный и количественный метаболомный анализ биологических тканей;
- масс-спектрометрический и ЯМР-спектроскопический анализ химических соединений;
- исследование механизмов фотоиндуцированных реакций.



Центр коллективного пользования
«Масс-спектрометрические исследования»
Сибирского отделения Российской академии наук

Руководитель – Юрий Павлович Центалович,
д.х.н., г.н.с.

Тел.: (383) 330-31-36

Факс: (383) 333-13-99

Электронная почта: Yuri.Tsentalovich@tomo.nsc.ru

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3А

[ВЕРНУТЬСЯ К СОДЕРЖАНИЮ](#)

