

Академик Р. З. Сагдеев:  
«Название мы  
придумали сразу —

МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ТОМОГРАФИЧЕСКИЙ  
ЦЕНТР»

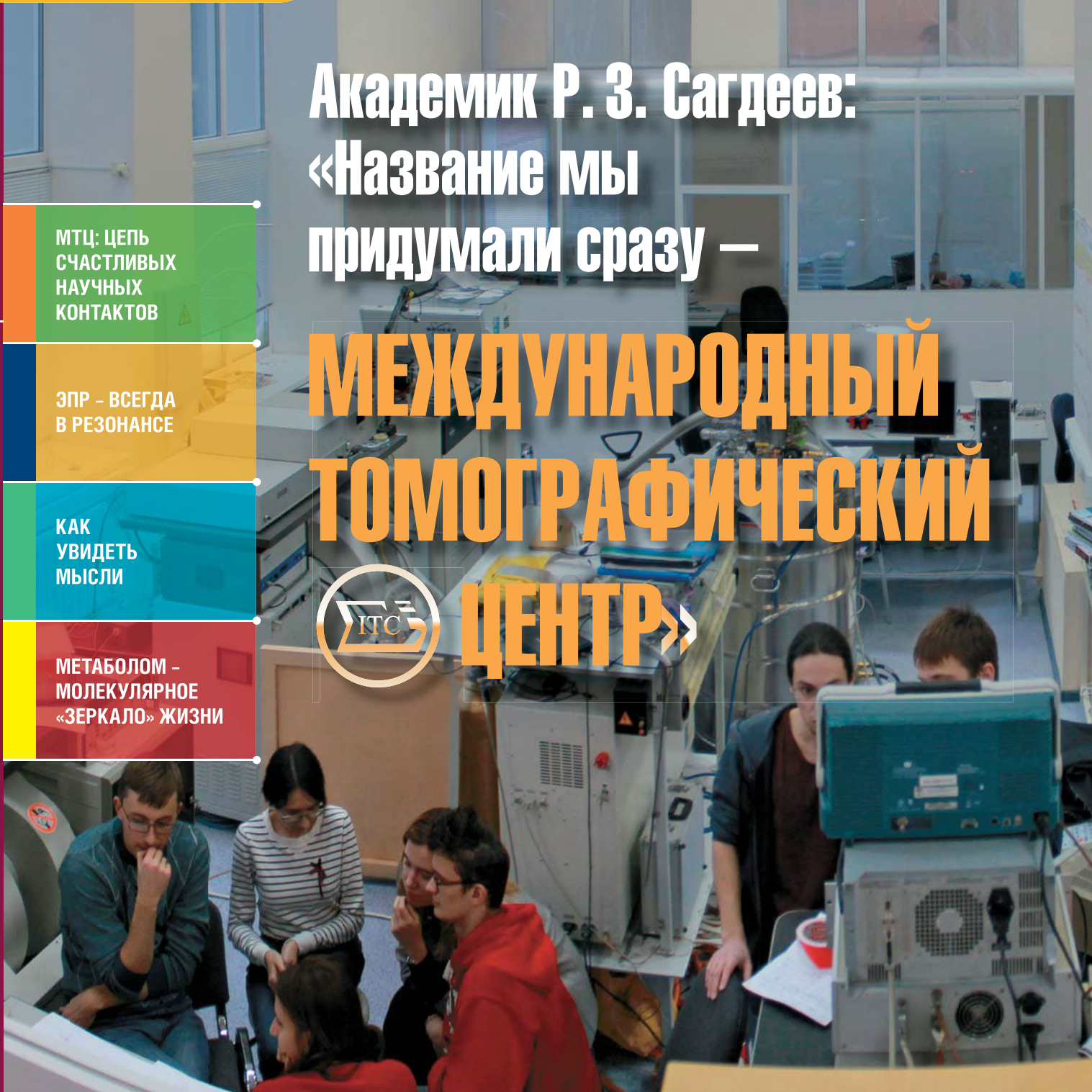


МТЦ: ЦЕПЬ  
СЧАСТЛИВЫХ  
НАУЧНЫХ  
КОНТАКТОВ

ЭПР - ВСЕГДА  
В РЕЗОНАНСЕ

КАК  
УВИДЕТЬ  
МЫСЛИ

МЕТАБОЛОМ -  
МОЛЕКУЛЯРНОЕ  
«ЗЕРКАЛО» ЖИЗНИ





www.scfh.ru



Средний возраст сотрудников Международного томографического центра – 37 лет, почти на десять лет меньше, чем по стране. Фото из архива МТЦ СО РАН (Новосибирск)

*К началу 2000-х гг. сотрудники Международного томографического центра помогли запустить современные МР-томографы, наладить их сервисное обслуживание и обучить персонал в медицинских диагностических центрах многих городов РФ, от Владивостока до Архангельска и Ростова-на-Дону*



**2/3.** 2023  
научно-популярный журнал



# НАУКА

из первых рук



## В НОМЕРЕ:

Решение о создании негосударственного научного и медицинского центра, специализирующегося в магнитно-резонансной томографии (МРТ), было принято в конце 1980-х гг. – в разгар перестройки

Современная ЯМР-спектроскопия – мощный исследовательский инструмент для изучения структуры и межмолекулярных взаимодействий биологических макромолекул, таких как белки и ДНК

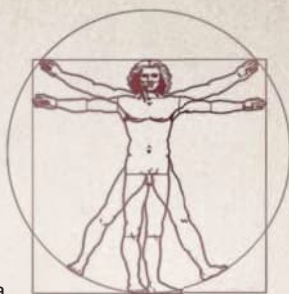
Монокристаллы из молекулярных магнетиков способны «дышать», менять свою окраску и даже прыгать при изменении внешних условий

Новые возможности МРТ в оценке мозгового кровотока и потока спинномозговой жидкости позволяют диагностировать патологии мозга на самых ранних стадиях формирования

Магнитно-резонансная томография позволяет в прямом смысле увидеть работу мозга в режиме реального времени

Ослабление природной антиоксидантной защиты хрусталика глаза вызывает развитие катаракты из-за необратимого повреждения прозрачных белков-кристаллинов

Познавательный журнал  
для хороших людей



### Редакционная коллегия

главный редактор  
акад. В.Н. Пармон

заместитель главного редактора  
акад. В.В. Власов

заместитель главного редактора  
акад. Г.Н. Кулипанов

заместитель главного редактора  
акад. Д.М. Маркович

заместитель главного редактора  
акад. Н.А. Колчанов

заместитель главного редактора  
Л.М. Панфилова

заместитель главного редактора  
И.А. Травина

акад. И.В. Бычков

акад. А.П. Деревянко

акад. А.В. Латышев

д.ф.-м.н. Г.В. Майер

акад. Н.П. Похиленко

акад. М.П. Федорук

д.ф.-м.н. В.Д. Шильцев

акад. М.И. Эпов

### Редакционный совет

акад. А.Э. Конторович

чл.-кор. А.Л. Кривошапкин

акад. М.И. Кузьмин

чл.-кор. И.Ю. Кулаков

акад. В.И. Молодин

д.б.н. М.П. Мошкин

чл.-кор. С.В. Нетесов

д.ф.-м.н. А.Р. Оганов

И.О. Орлов

чл.-кор. Н.В. Полосьмак

акад. В.К. Шумный

### Над номером работали

к.б.н. Л. Овчинникова  
Л. Панфилова  
к.б.н. М. Перепечаева  
А. Харкевич  
А. Мистрюков  
Д. Ковалева



Основатель и первый  
главный редактор  
(с 2003 по 2020 г.)  
журнала «НАУКА  
из первых рук»/  
SCIENCE First  
Hand академик  
Николай Леонтьевич  
Добрецов

«Естественное желание хороших  
людей – добывать знание»

Леонардо да Винчи

### Периодический научно-популярный журнал

Издается с января 2004 года

Периодичность: 6 номеров в год

Учредители:

Сибирское отделение Российской  
академии наук (СО РАН)

Институт физики полупроводников  
им. А.В. Ржанова СО РАН

Институт археологии и этнографии  
СО РАН

Лимнологический институт СО РАН

Институт геологии и минералогии  
им. В.С. Соболева СО РАН

Институт химической биологии  
и фундаментальной медицины СО РАН

Институт нефтегазовой геологии  
и геофизики им. А.А. Трофимука СО РАН

ООО «ИНФОЛИО»

Издатель: ООО «ИНФОЛИО»

Адрес редакции и издателя:  
630090, Новосибирск,  
ул. Золотодолинская, 11  
Тел.: +7 (383) 238-37-20, 238-37-25  
e-mail: lidia@info-press.ru  
e-mail: zakaz@info-press.ru

[www.scfh.ru](http://www.scfh.ru)

Журнал зарегистрирован  
в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций  
(Роскомнадзор)

Свидетельство ПИ № ФС77-37577  
от 25 сентября 2009 г.

ISSN 2310-2500 (электронная версия)

Дата выхода в свет 13.09.2023

Свободная цена

Перепечатка материалов только  
с письменного разрешения редакции

© Сибирское отделение РАН, 2023

© ООО «ИНФОЛИО», 2023

© Институт физики полупроводников  
им. А.В. Ржанова СО РАН, 2023

© Институт археологии и этнографии  
СО РАН, 2023

© Лимнологический институт СО РАН,  
2023

© Институт геологии и минералогии  
им. В.С. Соболева СО РАН, 2023

© Институт химической биологии  
и фундаментальной медицины  
СО РАН, 2023

© Институт нефтегазовой геологии  
и геофизики им. А.А. Трофимука  
СО РАН, 2023



*Дорогие друзья!*

*Новый выпуск журнала «НАУКА из первых рук» посвящен 30-летию юбилею Международного томографического центра – пожалуй, самого необычного института новосибирского Академгородка и всей системы Сибирского отделения РАН.*

*Этот мощный, оснащенный современным оборудованием исследовательский центр – один из лидеров в области изучения магнитных явлений в химии, биологии и медицине в России – создавался как научная организация нового типа. В его задачи входило не только проведение фундаментальных научных исследований, но и решение прикладных задач, а также медицинское обследование жителей Сибирского региона с использованием магнитно-резонансной томографии – ключевого метода современной диагностики.*

*Удивительно, но такое неординарное научное подразделение появилось в тяжелое для науки время перестройки, в конце 1980-х – начале 1990-х гг. Это стало возможным лишь благодаря беспрецедентным усилиям инициативной группы сотрудников новосибирского Института химической кинетики и горения, которым удалось привлечь к участию в этом проекте не только Академию наук, но и немецкую фирму «Брукер», ведущего производителя спектроскопического оборудования. Так на заброшенном пустыре около «родительского» института выросло светлое современное здание, окруженное парком с кроликами и экзотическими птицами.*

*Главная идея создания Международного томографического центра нашла отражение в его названии: это развитие магнитно-резонансной томографии, подразумевающее теоретические, экспериментальные и прикладные работы по усовершенствованию и оптимизации методик МРТ. Но основой его деятельности стали фундаментальные исследования на стыке наук.*

*Работы в области спиновой химии показали возможность радикального повышения чувствительности методов магнитного резонанса за счет неравновесной*

*поляризации спинов. Это может стать настоящим прорывом в медицинских технологиях.*

*Международное признание получили работы, связанные с применением методов магнитно-резонансной спектроскопии и томографии для изучения в реальном времени каталитических процессов, широко используемых в современной пищевой, фармацевтической и нефтехимической промышленности, для исследования механизмов радикальных реакций, анализа структуры и взаимодействий сложных биологических макромолекул, таких как белки и нуклеиновые кислоты, и т.д.*

*Еще одно актуальное направление, где МТЦ лидирует, – создание новых магнитоактивных диэлектрических материалов, свойствами которых можно управлять с помощью света, температуры, давления или магнитного поля. Такие «молекулярные магнетики» перспективны не только в качестве контрастных агентов для МРТ, но и как элементы квантовых компьютеров, молекулярных сенсоров и других устройств.*

*В МТЦ активно ведутся и исследования в новой, бурно развивающейся области – протеомике и метаболомике, направленные на выяснение молекулярных механизмов развития социально значимых заболеваний, включая катаракту, диабет, рак молочной железы. В частности, изучение фотохимических реакций, идущих в кристаллике глаза под действием УФ-излучения, позволило установить основные факторы, способствующие разрушению в нем природных защитных антиоксидантных систем и УФ-фильтров.*

*В наши дни в медицинском подразделении МТЦ проходят обследование более 10 тысяч пациентов ежегодно. Неудивительно, что отдельный ряд фундаментальных научных исследований центра посвящен развитию и усовершенствованию методик диагностической и функциональной МРТ. Среди них – исследования по оценке функциональных параметров тока крови и спинномозговой жидкости, открывающие возможность ранней диагностики широкого спектра заболеваний, в первую очередь головного мозга. А новые методы математической обработки МРТ-изображений позволяют уже при стандартном обследовании выявлять мозговые патологии плода.*

*Прошло 30 лет, но я всегда тепло вспоминаю начало нашей истории: время перестройки, огромный энтузиазм нашей команды и потрясающее чувство свободы... Не все удалось из того, что мы задумали вначале, но эксперимент в целом удался.*

*В заключение хочется передать слова благодарности всем, кто помог нам в создании и развитии центра... Это относится прежде всего к отцам-основателям Сибирского отделения РАН, основные принципы которых мы попытались сохранить в новом институте. И огромное спасибо всем друзьям и коллегам, которые внесли вклад в общее дело (включая и тех, кого уже нет с нами).*

Академик Р.З. Сагдеев



**Е.К. ЗАВОЙСКИЙ**, 1942 г.: «**КОМИССИЯ** вошла в лабораторию № 5 без стука в момент, когда я наблюдал ядерный магнитный резонанс <...> прозвучала фраза: “Здесь все **САМОДЕЛЬНОЕ** и **НЕ ИМЕЕТ** никакой **НАУЧНОЙ ЦЕННОСТИ**”». **С. 30**

Первые **ПОПЫТКИ** применить методы **МАГНИТНОЙ РАДИОСПЕКТРОСКОПИИ** к решению химических и биологических задач были предприняты **В СССР** в середине 1950-х гг. – спустя годы после открытия **ЭПР** и **ЯМР**. **С. 30**

С помощью спектроскопии **ЭПР** удалось решить **ТЕХНОЛОГИЧЕСКУЮ ЗАДАЧУ** по **ВЫДЕЛЕНИЮ** отдельных веществ из смеси с помощью пористых материалов с гибким каркасом. **С. 48**

Бесконтактные технологии **СПЕКТРОСКОПИИ ЯДЕРНОГО МАГНИТНОГО РЕЗОНАНСА** позволяют исследовать и железобетонные конструкции, и знаменитую Мону Лизу. **С. 62**

**ДИАГНОСТИРОВАТЬ** агрессивные **ОПУХОЛИ МОЗГА** можно по **СОДЕРЖАНИЮ** в крови десятков небольших молекул-**МЕТАБОЛИТОВ**, измеренному с помощью **ЯМР**-спектроскопии и времяпролетной масс-спектрометрии. **С. 82**

В хрусталике глаза природный молекулярный **СВЕТОФИЛЬТР** может **ПРЕВРАЩАТЬСЯ** в свою противоположность – агрессивный **ФОТОСЕНСИБИЛИЗАТОР**. **С. 92**

.01

### КАК ВСЕ НАЧИНАЛОСЬ

- 06** Академик Р.З. Сагдеев:  
«Название мы придумали сразу – Международный томографический центр»
- 30** **В.В. Птушенко**  
МТЦ: цепь счастливых научных контактов

.02

### МАГНИТНЫЕ ЯВЛЕНИЯ В ХИМИИ, БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

- 48** **С.Л. Вебер, М.В. Федин, О.А. Крумкачева и др.**  
ЭПР – всегда в резонансе  
Электронный парамагнитный резонанс в химии, материаловедении и биологии
- 62** **И.В. Коптюг**  
ЯМР: раздвигая границы возможного
- 70** **П.С. Шерин, К.Л. Иванов, И.В. Коптюг и др.**  
Такой чувствительный ЯМР
- 82** **Ю.П. Центалович, Е.А. Зеленцова, А.Д. Мельников и др.**  
Метаболом – молекулярное «зеркало» жизни
- 92** **П.С. Шерин, Ю.П. Центалович**  
Хрусталик: солнечное «затмение»  
Фотофизические и фотохимические процессы в глазу



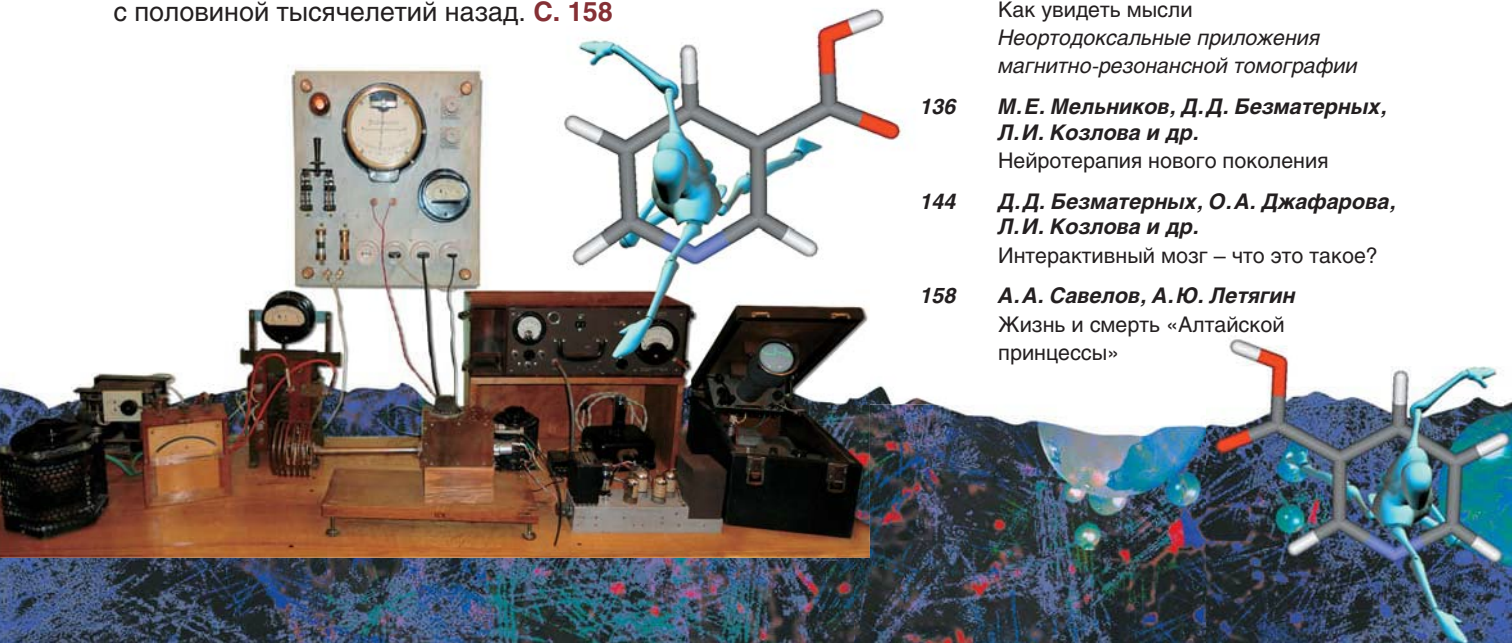


Уникальные **КРИСТАЛЛЫ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАГНЕТИКОВ** можно использовать как **СЕНСОРЫ**, реагирующие на свет или изменение температуры. **С. 100**

Благодаря новой технологии при стандартном **МРТ-ОБСЛЕДОВАНИИ БЕРЕМЕННЫХ** можно выявить у **ПЛОДА ДЕФЕКТЫ МИЕЛИНА** – защитной изоляционной оболочки нервов. **С. 116**

**ТРЕНИНГИ** волевой **САМОРЕГУЛЯЦИИ** физиологических функций доказали свою эффективность для **РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ** с зависимостями и после инсульта. **С. 144**

**МРТ-ИССЛЕДОВАНИЕ МУМИИ** из «замерзшего» кургана **ПАЗЫРЫКСКОЙ КУЛЬТУРЫ** раскрыло подробности **ЖИЗНИ И СМЕРТИ** женщины, жившей более двух с половиной тысячелетий назад. **С. 158**



## 03

### ДИЗАЙН МАГНИТНОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

- 100 **Н. А. Артюхова, Г. В. Романенко**  
Молекулярные магнетики, или Кристаллы, которые дышат, прыгают и меняют цвет

## 04

### БИМЕДИЦИНСКИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ МРТ-ТЕХНОЛОГИЙ

- 108 **А. А. Тулупов, А. А. Савелов, О. В. Богомякова, Ю. А. Станкевич, Л. М. Василькив**  
В водовороте жизни  
МРТ-визуализация мозга и жидких сред организма
- 116 **А. М. Коростышевская, А. А. Савелов, И. Ю. Приходько, Я. О. Исаева, В. Л. Ярных**  
Миелиновая защита нейрона: все начинается до рождения
- 124 **М. Б. Штарк, А. А. Савелов, М. В. Резакова, К. Г. Мажирина**  
Как увидеть мысли  
Неортодоксальные приложения магнитно-резонансной томографии
- 136 **М. Е. Мельников, Д. Д. Безматерных, Л. И. Козлова и др.**  
Нейротерапия нового поколения
- 144 **Д. Д. Безматерных, О. А. Джафарова, Л. И. Козлова и др.**  
Интерактивный мозг – что это такое?
- 158 **А. А. Савелов, А. Ю. Летягин**  
Жизнь и смерть «Алтайской принцессы»



СОВЕТСКИЙ РАЙОННЫЙ СОВЕТ НАРОДНЫХ ДЕПУТАТОВ  
г. НОВОСИБИРСКА

## РЕШЕНИЕ

№ 2054/пр г. Новосибирск от 2.04 1993 г.

О регистрации МЕЖДУНАРОДНОГО  
ТОМОГРАФИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Руководствуясь Распоряжениями Президента Российской Федерации от 2.08.91 № 8-рп и от 3.08 № 9-рп районный Совет народных депутатов

РЕШИЛ:

1. Зарегистрировать МЕЖДУНАРОДНЫЙ ТОМОГРАФИЧЕСКИЙ ЦЕНТР, учредителями которого являются: Президиум СО РАН, Институт химической кинетики и горения СО РАН, Подоприлов Алексей Витальевич, Сагдеев Ренат Зиннурович.

Основные виды деятельности:  
- развитие фундаментальных и прикладных научных исследований в области ЯМР-томографии и смежных областях;  
- диагностическое обследование населения.

Юридический адрес Общества: 630090, г. Новосибирск-90, ул. Институтская, За.

Председатель Совета



А. Н. Семин



2 апреля 1993 г. в Новосибирске была зарегистрирована новая организация – Международный томографический центр.  
Из архива МТЦ СО РАН





Академик Р. З. Сагдеев:  
«Название мы придумали сразу —

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ ТОМОГРАФИЧЕСКИЙ ЦЕНТР»



В 2023 г. Международный томографический центр (МТЦ) СО РАН отмечает свой 30-летний юбилей: 2 апреля 1993 г. было официально объявлено о создании на базе уже имеющегося научно-исследовательского комплекса новой добровольной неправительственной организации – так называемого открытого института. Однако этой дате в Сибирском отделении предшествовало более чем полтора десятилетия исследований в области спектроскопии магнитного резонанса и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Да и само формирование научно-исследовательского учреждения нового типа, совмещающего в себе функции научного коллектива, международной лаборатории и медицинского диагностического центра, заняло немало лет и потребовало огромных усилий и вложений

**Ключевые слова:** магнитный ядерный резонанс, электронный парамагнитный резонанс, магнитная радиоскопия, Международный томографический центр, МТЦ СО РАН, ЯМР-томография, В. В. Воеводский, Ю. Н. Молин, Р. З. Сагдеев.

**Keywords:** magnetic nuclear resonance, electron paramagnetic resonance, magnetic radioscopy, International Tomography Center, ITC SB RAS, NMR tomography, V. V. Voevodsky, Yu. N. Molin, R. Z. Sagdeev

В уставе Международного томографического центра, утвержденном в 1993 г., были сформулированы три основных направления деятельности: развитие фундаментальных и прикладных научных исследований в области ЯМР-томографии и смежных областях; диагностическое обследование населения; коммерческая деятельность в рамках основных направлений деятельности внутри страны и за рубежом.

## У истоков

Как известно, явление *ядерного магнитного резонанса* (ЯМР) открыли в середине 1940-х гг. независимо друг от друга швейцарский физик Ф. Блох и американский ученый Э. Перселл. Еще в середине 1970-х гг. спектроскопия ЯМР была относительно новым методом в ряду других спектроскопических методов изучения структуры вещества, однако затем в очень короткий срок вышла в лидеры во многих областях, заменив традиционные. Ее преимуществами были не только высокая информативность, но и «неинвазивность» самого процесса исследования, обеспечивавшая сохранение структуры вещества и целого объекта. Все это открывало перед экспериментаторами невиданные ранее возможности, в первую очередь в биологии и медицине.

В Сибирском отделении АН СССР, образованном в 1957 г., развитие методов *радиоспектроскопии* было тесно связано с новосибирским Институтом химической кинетики и горения (ИХКиГ), организованном по инициативе академика Н.Н. Семенова, нобелевского лауреата по химии. Кадровую основу нового института составили сотрудники московского Института химической физики АН СССР, среди которых был блестящий ученый, будущий академик В.В. Воеводский. Основная им научная школа стала основным проводником идей химической физики и драйвером исследований в этой области в СО АН СССР.

Научные интересы Воеводского были чрезвычайно разнообразны, а одной из его заслуг стало творческое применение различных физических методов для изучения механизма химических процессов. Еще работая в Москве, он поддерживал исследования по применению для исследовательских целей *электронного парамагнитного резонанса* (ЭПР). А в конце 1950-х гг. в лаборатории механизмов цепных и радикальных реакций, руководимой Воеводским, была создана первая в мире установка по измерению спектров ЭПР специально для химических исследований.

Учениками и коллегами Воеводского были будущие академики Ю.Н. Молин, Ю.Д. Цветков, Р.З. Сагдеев и К.М. Салихов. Воеводский «заразил» своих сотрудников идеями *слабого взаимодействия* в химических реакциях, достаточно туманными вначале.

## Р.З. САГДЕЕВ:

«Я перевелся в Новосибирск из Казанского университета в 1963 г. ... Когда учился уже на последнем курсе [НГУ], услышал, что создается новая, на стыке наук, кафедра химической физики. А возглавил кафедру тогда еще член-корреспондент Воеводский. ... Всего полтора года был знаком с ВВ – так его называли все. Но полтора незабываемых года... Воеводский производил неизгладимое впечатление» (Цит. по: Нотман, 2007, с. 118).

«...традиции Воеводского собирать сотрудников института: как аспирантов и студентов, так и ведущих ученых на “большие сидения”. В течение нескольких дней мы обсуждали текущее состояние науки и фантазировали. При этом все участники этих сидений должны были высказываться честно и откровенно, как любил говорить Воеводский – “по гамбургскому счету”. Кстати именно на этих сидениях был сформирован вектор нашей работы, выбрано направление в исследованиях» (Цит. по: «Магнетизм академика Сагдеева», 2011, с. 22–23)

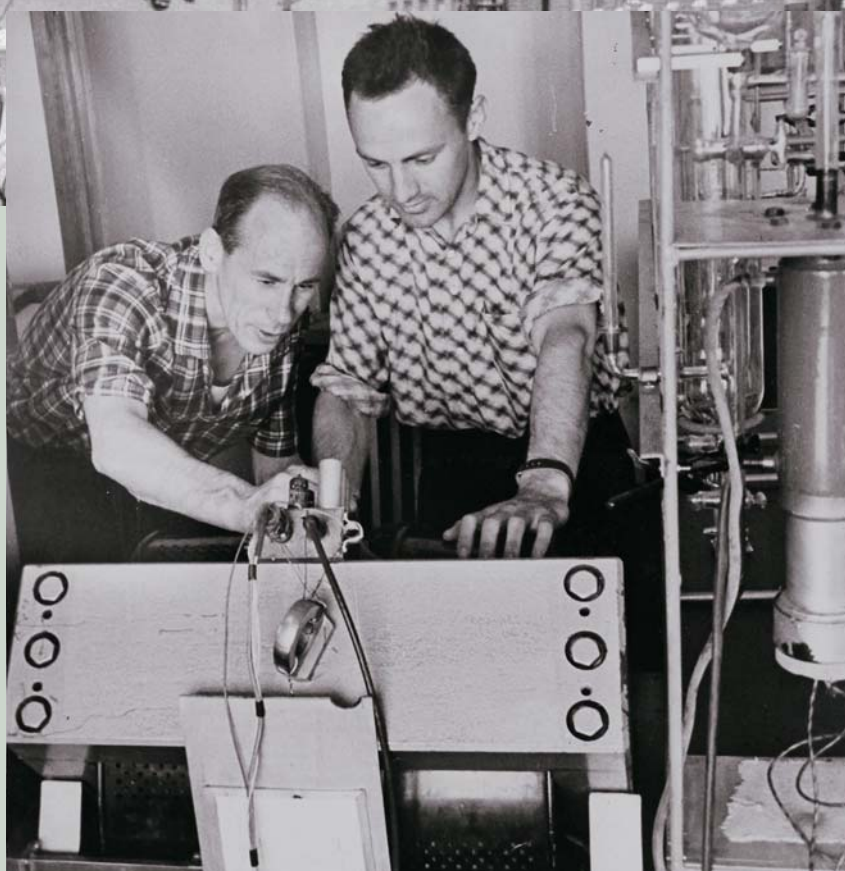
В то время влияние *спина* электрона и даже ядра на химическую реакцию не учитывалось из-за того, что энергия взаимодействия молекул с магнитным полем очень мала. Для изучения слабых взаимодействий в реакциях с участием свободных радикалов группой Молина «были отработаны и реализованы оригинальные подходы к изучению распределения спиновой плотности по контактным сдвигам в спектрах ЯМР» (Молин, 2004). Дальнейшие ЯМР-исследования привели к открытию влияния магнитных полей на радикальные химические реакции, что изменило фундаментальные основы современной химии.

Так при активном участии новосибирских ученых возникло новое научное направление химии – *спиновая химия*. Впоследствии эстафету исследований в этой ставшей традиционной области химии приняла научная школа *спектроскопии ядерного магнитного резонанса сложных парамагнитных систем* академика Р.З. Сагдеева, организатора и будущего директора Международного томографического центра.

## От идеи до института

В СССР в начале 1980-х гг. материальное обеспечение гражданской науки значительно ухудшилось: финансирование в большей степени шло «по остаточному принципу». Не хватало молодых научных кадров, современного оборудования, что отражалось на уровне научных исследований.

В марте 1980 г. председателем СО АН СССР был назначен академик В.А. Коптюг, и одной из его



Институт химической кинетики и горения (ИХКиГ) АН СССР был организован в 1957 г. Первоначально его лаборатории территориально располагались в Москве, но к 1961 г. все они переехали в новосибирский Академгородок в новое здание института. 1961 г.  
*Фото из архива ИХКГ СО РАН*

Академик В. В. Воеводский и канд. хим. наук Ю. Н. Молин в лаборатории механизма цепных и радикальных реакций. ИХКиГ АН СССР, начало 1960-х.  
*Фото из архива Ю. Н. Молина*

плодотворных идей стало создание на базе ведущих сибирских институтов международных научных центров (МНЦ).

Выступая на заседании Научного комитета НАТО в Брюсселе 30 сентября 1993 г., он дал краткую оценку долгосрочного сотрудничества в приоритетных областях фундаментальных и прикладных исследований: «Мы организовали 15 таких центров, и некоторые из них уже успешно действуют как “открытые” международные лаборатории, где ученые разных стран могут работать вместе с российскими учеными, используя уникальные возможности ряда институтов СО РАН. Мы считаем, что эти центры можно

рассматривать как элементы распределенной инфраструктуры, способствующей интеграции мировой науки» (Коптюг, 2007, с. 336–343).

Одним из таких центров стал Международный томографический центр. Замысел «предприятия» возник в середине 1980-х гг.,



В. А. Коптюг с учениками В. В. Воеводского: Ю. Н. Молиным (директором ИХКГ СО РАН в 1971–1993 гг.) и К. И. Замараевым (директором Института катализа СО РАН в 1984–1995 гг.).  
 Фото из архива ИХКГ СО РАН

и этому во многом способствовали широкие международные научные связи ИХКиГ. Зарубежные ученые проходили стажировку в лабораториях института, сотрудники которого, в свою очередь, активно участвовали в организации и работе международных научных мероприятий, выставках научно-технических разработок и т.п. При этом география международного сотрудничества с ведущими зарубежными лабораториями охватывала страны не только бывшего социалистического лагеря, но и Западной Европы, а также Великобританию, США и Японию.

В 1980-х гг. развитие и практическое применение метода МР-томографии на Западе шло полным ходом. Приборы ЯМР постоянно совершенствовались,

лавинообразно нарастал поток исследований, возникали новые и расширялись традиционные области приложения этого метода в физике, химии, биологии и медицине. Благодаря широкому применению мини- и микроЭВМ эффективность чувствительность спектрометров увеличилась в сотни и тысячи раз.

Часто бывая на международных конференциях, заведующий лабораторией магнитных явлений ИХКГ Р.З. Сагдеев заметил, что «томография собирает большую аудиторию: большие секции посвящают томографии, по 25–30 выступающих каждый день, а наших докладчиков практически не было, в СССР к таким исследованиям фактически еще не приступали» (*Цит. по: Институт, который построил Сагдеев, 2004, с. 6*).

В марте 1988 г. было заключено соглашение между СО АН СССР и фирмой «Брукер» (*Bruker*, ФРГ) об организации Международного научно-методического центра по ЯМР-томографии при ИХКиГ, с финансированием отдельной строкой. Приборы центра предполагалось разместить в надстройке энерготехблока корпуса института.

В новом центре продолжилась работа по развитию фундаментальных аспектов ЯМР-томографии и ее медицинских приложений. В сферу его деятельности также были включены задачи диагностического обследования населения и содействия в создании сети медицинских центров томографии в стране и за рубежом.

На первом этапе использовать томографическое оборудование для фундаментальных исследований и медицинской диагностики планировалось на паритетных началах, однако потребности медиков были настолько велики, что очень скоро томограф почти полностью оказался в их распоряжении – на фундаментальные исследования оставались лишь два выходных дня в неделю. Чтобы решить проблемы, центру требовалось существенно расширить приборный парк и площади, получить административную,

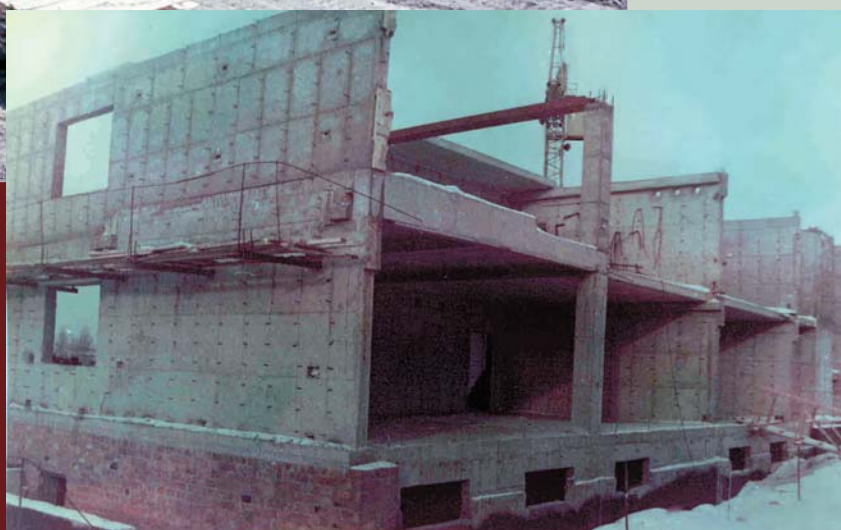
Чл.-корр. АН СССР Р. З. Сагдеев (справа) с профессором Г. Лаукиным (слева), одним из основателей западногерманской компании Bruker – мирового лидера в производстве приборов для спектрального анализа. Спустя десять лет после образования в 1960 г. компания открыла свое представительство в России.

*Фото из архива ИХКГ СО РАН*



### **Р. З. САГДЕЕВ:**

«В 1980-е гг. я принимал участие в международной конференции по магнитному резонансу. В то время на Западе активно развивалась магнитно-резонансная томография (МРТ). Конечно, я понимал, что это особая техника, дорогая, непростая, но очень хотелось начать подобные исследования и у нас. Я познакомился с профессором Гюнтером Лаукиным [Laukien], известным немецким физиком, ведущим специалистом в области ядерной магнитной спектроскопии, – впоследствии его избрали иностранным членом АН СССР. Еще в 1960 г. Лаукин учредил фирму “Брукер”, которая стала производить ЯМР-спектрометры, а затем и томографы. Мне удалось его уговорить поставить нам первый томограф в рассрочку. В Институте химической кинетики и горения, где я тогда работал, мы создали отдел магнитно-резонансной томографии. Однако вскоре стало ясно, что нужно создавать отдельный институт. Название мы придумали сразу – Международный томографический центр. Но вот с его организацией оказалось сложнее» (Сагдеев, Иванов, 2020, с. 8)



Строительство здания  
Международного  
томографического центра,  
начатое в 1990 г., продолжалось  
около двух лет.  
*Фото из архива МТЦ СО РАН*



финансовую и юридическую самостоятельность.

Времена были тяжелые, безденежные... Однако к лету 1989 г. была достигнута договоренность, что Сибирское отделение, фирма *Bruker* и кооперативный банк «Восток» создадут совместное предприятие и за счет собственных валютных средств профинансируют строительство и комплектацию нового здания МТЦ.

Академик Г.И. Марчук, тогдашний президент Академии наук СССР, поддержал Р.З. Сагдеева: ИХКиГ для фундаментальных исследований по ЯМР-томографии было предоставлено 2 млн руб. на развитие и укрепление материально-технической базы. А фирма *Bruker* внесла вклад в размере 500 тыс. немецких марок

### Р.З. САГДЕЕВ:

«Когда пошел нескончаемый поток больных, стало ясно, что диагностика – это приоритет номер один. Тогда-то и вспомнилась идея создания того самого независимого института, который бы занимался фундаментальной наукой и сам бы зарабатывал.

... Я ушел из института, создал дирекцию строящегося объекта, возглавив ее. Моим рабочим кабинетом стал вагончик, который находился на территории стройки... Затем мы создали коммерческий отдел при дирекции, занимались самыми разными сделками, чтобы заработать денег. Продавали семечки в Грецию, обратно масло вывозили... Строительство продолжалось около двух лет, часть сотрудников из моей бывшей лаборатории я зачислил на полставки в еще не готовый Центр, время ведь было очень тяжелое для науки, а я понимал, что это будущий костяк.

Случались, конечно, моменты отчаяния, когда не было денег, нечем было платить зарплату, хотелось все бросить. Но я понимал, что процесс нельзя останавливать, ибо тогда он заглохнет навсегда. В каком-то смысле я благодарен тому времени, потому что стройка – это самая настоящая жизненная школа.»

(Цит. по: Жизненная школа академика Сагдеева, Наука в Сибири, 2010)

Постановление Президиума СО РАН об организации при Сибирском отделении Международного томографического центра. 1989 г.  
Фото из архива МТЦ СО РАН

Академия наук Союза Советских Социалистических Республик  
ОРДЕНА ЛЕНИНА СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ПРЕЗИДИУМ

### РАСПОРЯЖЕНИЕ

19.07.89

№ 16000-585

г. Новосибирск

О создании Международного томографического центра

В январе текущего года открыт совместный Томографический центр СО АН СССР и фирмы "Брукер" (BPT) на правах отдельного подразделения Института химической кинетики и горения СО АН СССР.

В этом центре ведутся работы по диагностическому обследованию населения Академгородка и Новосибирска. За истекший период около 200 пациентов получили полные медицинские заключения, начаты научно-исследовательские работы по развитию ЯМР-томографии. Однако в связи с ограниченностью производственных площадей и технических возможностей широкое проведение научных исследований в этом важном и приоритетном направлении не представляется возможным.

Для решения указанной проблемы необходимо существенное расширение приборного парка и площадей, предоставление административной, финансовой и юридической самостоятельности Томографическому центру СО АН СССР.

Учитывая серьезные трудности в получении плановых валютных средств на приобретение современных приборов для оснащения Центра, велись предварительные переговоры с фирмой "Брукер" и кооперативным банком "Восток" о возможности создания совместного предприятия. В результате достигнута договоренность о том, что фирма "Брукер" и кооперативный банк "Восток" готовы профинансировать строительство и комплектацию нового здания Международного томографического центра с участием финансовой фирмы "Толар" за счет вложения собственных валютных средств.

В связи с изложенным:

1. Считать целесообразным создание Международного томографического центра как совместного предприятия СО АН СССР, фирмы "Брукер" и банка "Восток" для проведения фундаментальных и прикладных исследований в области ЯМР-томографии.
2. Директору ИХКиГ (академик Е.И.Молин) рассмотреть вопрос о предоставлении Томографическому центру самостоятельности в решении финансовых, организационных и других вопросов, связанных с деятельностью Центра в рамках Института, до момента создания совместного предприятия.
3. Директору-организатору Международного томографического центра чл.-корр. АН СССР Р.З.Сагдееву:
  - с участием специалистов аппарата Президиума (УОНИ, ПОУ, ИРД, ИД) подготовить проект соглашения и устава Международного томографического центра как совместного предприятия;
  - проработать в Академии наук СССР, ЦКНТ, Совете Министров РСФСР вопрос целевого финансирования фундаментальных и прикладных исследований Международного томографического центра.
4. Заместителю председателя Отделения В.Д.Набиначу проработать и представить предложения по вопросу участия СО АН СССР в подготовке площадки и коммуникаций для строительства здания Международного томографического центра.
5. Управлению материально-технического снабжения (В.Т.Алексеевко) принять меры по обеспечению дополнительных закупок на оборудование и материалы общего назначения, представленных Томографическим центром.
6. Заместителю председателя Отделения Г.К.Шурпаеву обеспечить общую координацию экономических служб Президиума и хозяйственных подразделений Новосибирского научного центра и содействии Институту химической кинетики и горения по созданию Международного томографического центра.



п.п. Председатель Отделения  
академик

В.А. Коптыг



### Р.З. САГДЕЕВ:

«Первые пять лет мы работали без бюджета. У меня не было цели создать коммерческий проект, я просто хотел, чтобы было на что содержать науку. Но тяжкое бремя налогов подкашивало Центр, поэтому было принято решение передать его Сибирскому отделению РАН.

Оказалось, что это еще более сложный вопрос, чем строительство. Как нам сказали юристы, предварительно нужно уволить всех сотрудников и год осуществлять аудит Центра. Конечно, это было невозможно. Я поехал к начальнику городской регистрационной палаты, образно описал ситуацию. Затем провел для нее экскурсию по Центру, в конце которой она сказала, что мы занимаемся важной работой, и сразу же перевела нас в статус бюджетной организации. И невозможное – возможно, если очень захотеть!»

(Цит. по: Жизненная школа академика Сагдеева, Наука в Сибири, 15 апреля, 2010)

По окончании строительных работ Дирекция строительства объекта была упразднена в 1993 г., а Международный томографический центр приобрел статус некоммерческого партнерства – такие некоммерческие организации в российской правовой системе появились лишь в августе 1992 г. Из архива МТЦ СО РАН

в строительство нового современного здания, под которое был выделен необустроенный пустырь за институтом.

Подрядчиком строительства выступила финская фирма *Polar*, которая согласилась сделать проект, рабочую документацию и наружные стены, а польская фирма *Budimex* предоставила в аренду скользящую опалубку для монолитного литья бетона, которое было новостью для Новосибирска.

Для того чтобы обеспечить ввод центра в эксплуатацию в 1991 г., в январе 1990 г. при заказчике была создана Дирекция по строительству объекта, которую возглавил Сагдеев.

К концу 1990 г. в МТЦ официально перешли все сотрудники Томографического центра при ИХКиГ, а в 1991 г. СО РАН выделило средства на капитальное строительство здания в размере 3 млн руб., официально закрепив за центром землю с учетом полного завершения строительных работ.

На время строительства работа центра не прерывалась. Был разработан ряд принципиально новых методов томографии, с помощью которых стало

возможным измерять потоки крови и цереброспинальной жидкости в организме, что оказалось исключительно важным для кардиологии, онкологии и неврологии. А метод получения изображений сердца на любой фазе сердечного цикла позволил определять морфологию и функциональное состояние сердечной мышцы. В центре проводились и исследования по получению оптимального контраста ЯМР-изображений на основе измерения релаксационных параметров тканей, благодаря чему появилась возможность оценивать структурные изменения внутренних органов и диагностировать рак на ранних стадиях.

Нужно сказать, что период становления центра пришелся на кризисные годы: не хватало финансирования, строительных материалов и оборудования, да и просто рабочих рук. В сентябре 1991 г. группа компаний *Bruker Spektrospin* согласилась с предложением Сибирского отделения войти в состав Совета учредителей МТЦ, доведя свой уставной капитал до 50% путем внесения денежных средств или материалов и оборудования. К тому моменту взнос в уставной капитал от фирмы *Bruker* уже составлял 1 млн 260 тыс. немецких марок.





Торжественное открытие Международного томографического центра состоялось 13 сентября 1993 г. Красную ленточку перерезал сын одного из основателей центра, немецкого профессора Гюнтера Лаукина. Фото из архива МТЦ СО РАН

В наши дни Международный томографический центр СО РАН – это мощный, оснащенный современным оборудованием исследовательский институт. Помимо фундаментальных исследований, здесь ведутся прикладные, экспериментальные и теоретические работы по развитию и оптимизации методик МРТ. 2023 г. Фото из архива МТЦ СО РАН



15

Творческому настрою и хорошей работоспособности сотрудников МТЦ СО РАН сегодня помогает и внутреннее оформление здания института витражами и картинами, и ухоженная территория, радующая глаз обилием деревьев и цветов, а также собственный оздоровительный центр в цокольном этаже, где есть тренажерный зал, сауна, бассейн и солярий.

*Фото из архива МТЦ СО РАН*



Этот шаг оказался решающим для дальнейшего успешного развития центра и его приборной базы, весьма дорогостоящей. В частности, в 2005 г. представители концерна *Philips* (Нидерланды) установили и сдали в эксплуатацию в МТЦ высокопольный томограф *Achieva Nova Dual* с индукцией магнитного поля 1,5 Тл.

Юридический статус МТЦ менялся несколько раз до 2000 г., когда он вошел в состав Новосибирского научного центра как самостоятельный институт Сибирского отделения РАН.

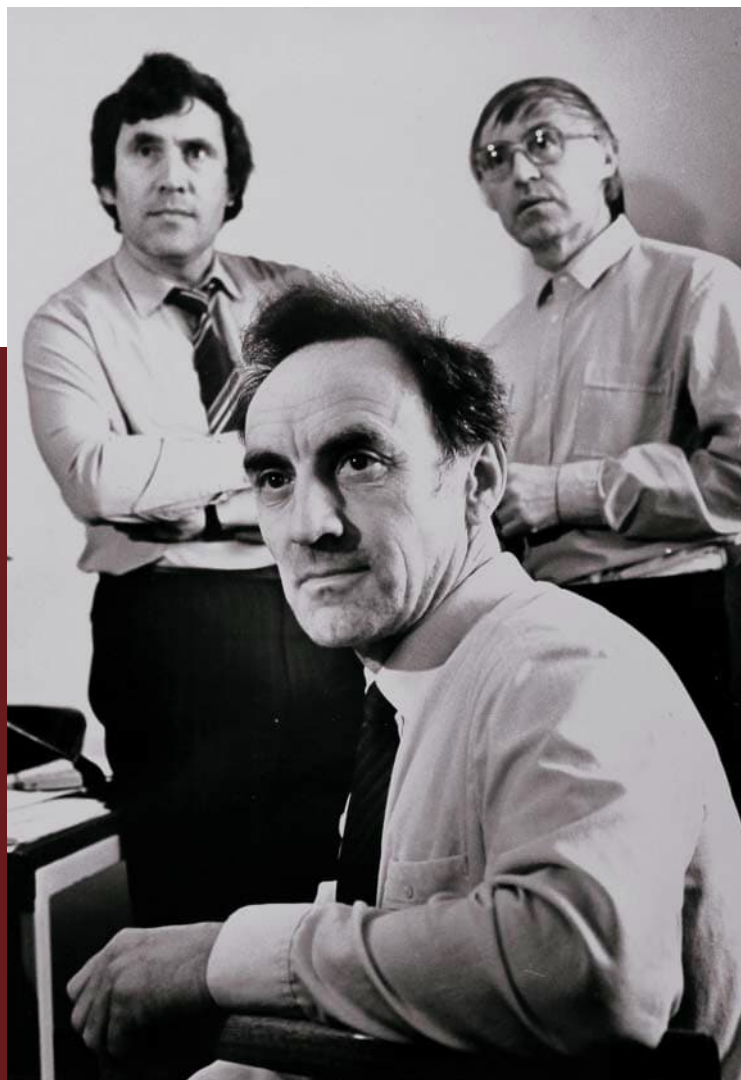
## «Нет ничего практичнее хорошей теории»

Уже на первом этапе становления МТЦ была принята концепция всемерной поддержки фундаментальных исследований, однако в течение нескольких лет удавалось поддерживать только те направления, где новосибирские специалисты могли выйти на лидирующие позиции. Среди них выделялись два: первое – разработка новых высокочувствительных методов регистрации короткоживущих радикальных частиц и применение этих методов для исследования магнитных и спиновых эффектов в химических реакциях; второе – синтез и исследование молекулярно-организованных систем.

Так сформировались две общепризнанные научные школы. Первая из них – уже упомянутая школа академика Р.З. Сагдеева – продолжала заниматься традиционной областью фундаментальных исследований, спиновой химией. По словам самого создателя школы, «совершенствование достижений – это очень важно, но фундаментальная наука – это все-таки принципиально новые знания, которые случаются очень редко» (*Цит. по: Жизненная школа академика Сагдеева, Наука в Сибири, 2010, с. 1*).

Среди самых важных результатов этой группы – открытие и детальное изучение двух явлений: влияния постоянного магнитного поля на радикальные реакции в растворах и *магнитного изотопного эффекта*. Что касается последнего открытия, то, как известно, раньше существовал лишь один метод разделения изотопов – на основе разницы их масс. Например, дейтерий в два раза тяжелее водорода, и на этом основаны различия свойств соединений, содержащих разные изотопы. Открытие же физикохимиков заключалось в принципиально ином подходе к разделению изотопов – по разнице их магнитных свойств.

Достижения этой научной школы были отмечены Ленинской премией (1986), а сам ее лидер – Государственной премией РФ в области науки и техники (1994). Совместные проекты отдела магнитных и спиновых явлений получали поддержку от ряда зарубежных организаций и фондов, а сам отдел активно сотрудничал с университетами и научными исследовательскими



В 1986 г. Р. З. Сагдеев, Ю. Н. Молин и К. М. Салихов (слева направо) стали лауреатами Ленинской премии за цикл работ «Магнитно-спиновые эффекты в химических реакциях», опубликованных в 1973–1984 гг. Фото В. Новикова

центрами Японии, Швейцарии, США, Германии, Великобритании и др.

По мере оснащения приборной базы МТЦ СО РАН сложной и уникальной аппаратурой, совершенствования оборудования, включая специальную технику, созданную для выполнения и автоматизации эксперимента, обработки и анализа данных, росла конкурентоспособность его проектов и инновационных разработок. К примеру, созданная в центре установка для наблюдения эффектов химической поляризации ядер имела самое высокое (30 нс) временное разрешение в мире.

Еще один пример – изучение белковых молекул методами спиновой химии в сочетании с лазерными импульсами. С помощью установки лазерного импульсного фотолиза группе д-ра физ.-мат. наук А.В. Юрковской удалось получить на молекуле белка «спиновые метки» высокой степени ядерной поляризации, которые как бы «подсвечивали» отдельные аминокислоты в спектре ЯМР. Изучение этих меток дало информацию о внутримолекулярной подвижности аминокислот, которую невозможно получить другими методами.

### ЯМР В ПЕРЕКЛЮЧАЕМЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЯХ

Магнитные ядра, как и стрелки компаса, без магнитного поля не имеют преимущественного направления. Именно в магнитном поле создается намагниченность ансамбля ядер, которая и используется для получения сигнала ЯМР-и МРТ-изображения.

Энергия взаимодействия ядер с магнитным полем очень мала по сравнению с энергией теплового движения, из-за чего и относительная разность населенностей спиновых состояний в равновесных условиях крайне мала даже в очень сильном магнитном поле. Поэтому основная проблема метода ЯМР заключается в его низкой чувствительности. Для повышения чувствительности метода можно усилить магнитные поля, применяя магниты с катушками в сверхпроводящем состоянии, но возможности такого подхода уже практически исчерпаны.

Сейчас успешно развиваются методы *спиновой гиперполяризации*, т.е. ЯМР и МРТ со спиновыми системами, далекими от равновесного состояния. Это открывает возможность повысить уровень сигнала на несколько порядков. Хотя универсального метода для создания гиперполяризации разных ядер не существует, но можно разработать способы эффективного переноса поляризации с одних ядер на другие, более удобные для регистрации сигналов ЯМР. Одним из ключевых параметров при управлении переносом спиновой поляризации и релаксацией является напряженность магнитного поля, поэтому особое значение имеют эксперименты ЯМР в переключаемых магнитных полях.

В Международном томографическом центре СО РАН была создана уникальная установка для проведения ЯМР-экспериментов в беспрецедентно широком диапазоне магнитных полей, начиная от поля в 10 тыс. раз слабее магнитного поля Земли до сверхсильных магнитных полей, создаваемых магнитом ЯМР-спектрометров. Она оказалась особенно полезной для решения задач *спиновой химии*, которая изучает влияние магнитных взаимодействий на протекание химических реакций. В частности, на нашей установке можно проводить эксперименты по генерации *ядерной спиновой гиперполяризации* с использованием как фотохимических реакций, так и *параводорода* (формы водорода с антипараллельными спинами ядер).

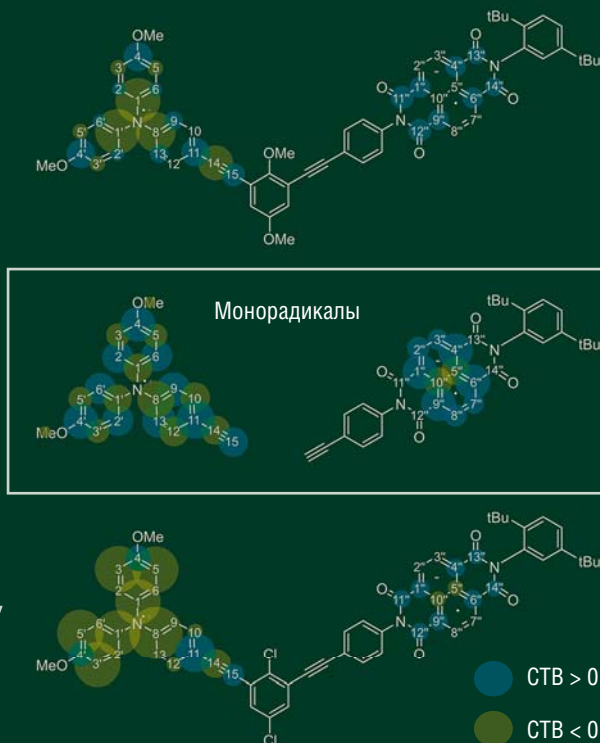


Доктор физ.-мат. наук, главный научный сотрудник лаборатории фотохимических радикальных реакций МТЦ СО РАН А. В. Юрковская. Фото из архива МТЦ СО РАН

Рассмотрим, к примеру, как с помощью фотохимически индуцированной ядерной поляризации нам удалось получить детальную информацию о структуре короткоживущих промежуточных частиц и магнитных взаимодействиях для соединений, состоящих из трех частей (донор – мостик – акцептор), предлагаемых в качестве элементов солнечных батарей. Это важно, так как знание фундаментальных механизмов реакции фотоиндуцированного переноса электрона требуется для «улавливания» солнечной энергии с помощью искусственной фотосинтетической реакции либо прямым преобразованием в электрическую с помощью органических преобразователей.

После поглощения фотона в таких короткоживущих молекулах за наносекунды происходит многостадийный перенос электрона: сначала от донора на мостик, а затем с мостика – на акцептор. В результате формируется такое состояние, когда положительный заряд расположен в донорной части молекулы, а отрицательный – на акцепторной. Молекулы с двумя неспаренными электронами на удаленных друг от друга фрагментах называются *бирадикалами*, и они быстро гибнут в результате обратного переноса электрона. Известно, что для пары электронов в бирадикале сохраняется состояние *квантовой запутанности*: их магнитные моменты изначально оказываются ориентированными в одном направлении. В таком электронном состоянии обратный перенос электрона происходит очень

Электроотрицательность



Константы сверхтонкого взаимодействия (СТВ) электронов с ядрами углерода  $^{13}\text{C}$  в короткоживущих бирадикалах с заместителями с различной электроотрицательностью ( $\text{Cl} > \text{OMe}$ ) в центральном бензольном фрагменте, соединяющим донорную и акцепторную часть молекулы.

Площадь цветных кругов пропорциональна величине СТВ. Данные о сверхтонком взаимодействии для бирадикалов получены на основе моделирования зависимости интенсивности сигнала ЯМР за счет химической поляризации ядер от магнитного поля при естественном содержании  $^{13}\text{C}$  в образце.

По: (Zhukov, Fishman, Kiryutin et al., 2021, J. Chem. Phys. 155, 224201)

ЯМР-установка с быстрым переключением магнитного поля при сохранении высокого спектрального разрешения, созданная в МТЦ СО РАН. Профили напряженности магнитного поля определяются расстоянием от центра сверхпроводящего магнита и силой тока в катушках внутри магнитного экрана

Справа вверху: один из первых ЯМР-спектрометров (на 200 МГц) производства фирмы «Брукер», появившихся в МТЦ. Фото из архива МТЦ СО РАН



медленно, тогда как скорость гибели бирадикалов в другом состоянии – с противоположной ориентацией магнитных моментов электронов – гораздо выше.

Вызвать переворот электронного спина может даже очень слабое магнитное взаимодействие спинов электрона и расположенного рядом магнитного ядра, например, изотопа углерода  $^{13}\text{C}$ . Для этого надо выбрать такую напряженность внешнего магнитного поля, при которой уровни энергии состояний с разной взаимной ориентацией спинов электрона совпадут. Переворот спина электрона происходит одновременно с переворотом ядерного спина углерода в противоположном направлении – так формируется ядерная спиновая поляризация.

Содержание изотопа  $^{13}\text{C}$  в природном углероде всего 1,1 %, так что в любом бирадикале может быть не более одного ядра  $^{13}\text{C}$ , поэтому в диамагнитном продукте нет переноса поляризации, что обычно является серьезной проблемой для протонов.

При изучении зависимости поляризации  $^{13}\text{C}$  от напряженности магнитного поля на нашей установке было выяснено, что детальное распределение электронной плотности в бирадикалах, времена жизни которых составляют всего десятки наносекунд, сильно зависит от электроотрицательности заместителей центрального бензольного кольца; было обнаружено управляющее воздействие магнитного поля на скорость обратимой химической реакции переноса электрона.

Эти результаты представляют интерес как для фундаментальных, так и для прикладных научных задач. И это лишь

Современный настольный ЯМР-спектрометр.  
Фото из архива МТЦ СО РАН

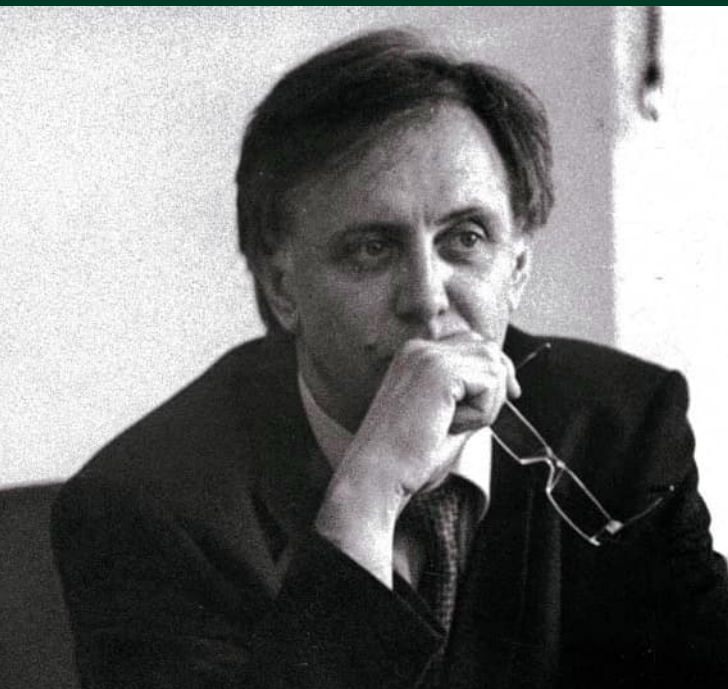


Профессор РАН, д-р физ.-мат. наук К. Л. Иванов (директор МТЦ СО РАН в 2018–2021 гг.) вел исследования в области спиновой химии и развития методов повышения чувствительности ЯМР. В 2020 г. за работы по спиновой гиперполяризации он получил Премию имени Гюнтера Лаукина – одного из основателей МТЦ СО РАН, став первым и пока единственным российским лауреатом этой престижной награды, учрежденной в 1999 г. для поддержки передовых экспериментальных исследований ЯМР с высокой вероятностью создания новых полезных приложений. Фото Л. Панфиловой



один из ряда экспериментов, которые доказали, что с использованием гиперполяризации и переключаемых магнитных полей можно получить уникальную спектральную информацию о релаксации и спиновой гиперполяризации, а также на несколько порядков увеличить интенсивность сигналов ЯМР.

А.В. Юрковская,  
заведующая лабораторией  
фотохимических радикальных  
реакций МТЦ СО РАН



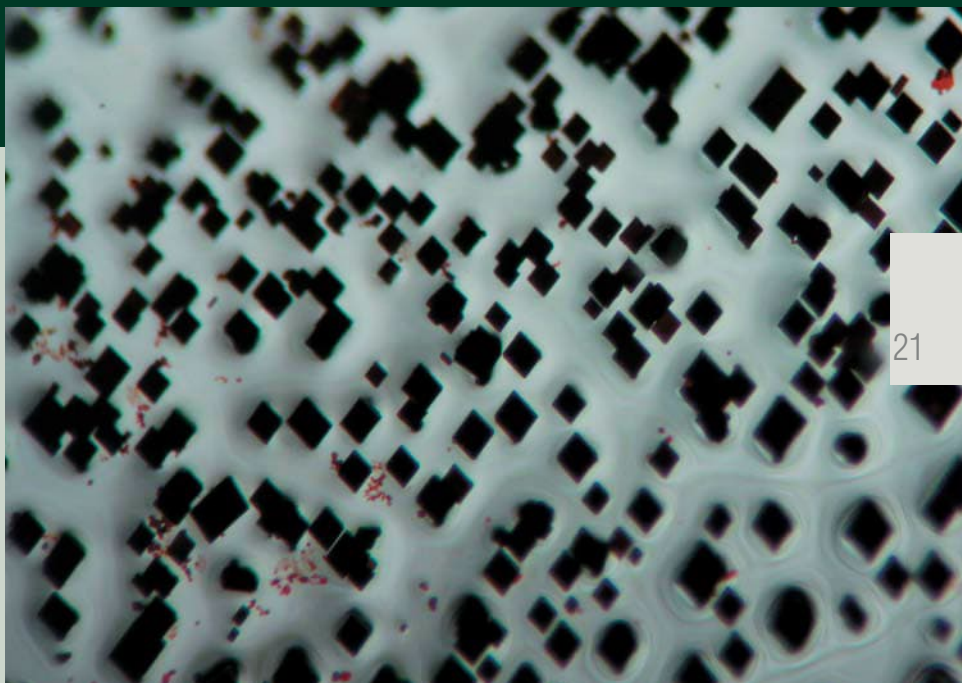
Академик РАН В. И. Овчаренко, специалист в супрамолекулярной химии, молекулярном магнетизме, магнетохимии, химии стабильных органических радикалов и многоспиновых координационных соединений, основатель новой научной области – дизайна молекулярных магнетиков. Директор МТЦ СО РАН в 2016–2018 гг. Фото из архива МТЦ СО РАН

Толчком для появления второй научной школы стала настоящая научная «сенсация» – возможность создания нового типа магнитных материалов, *дизайн молекулярных магнетиков*. Как известно, магнетизм обычного чистого железа или редкоземельных металлов определяется на атомарном уровне; такие магниты являются проводниками. В отличие от них, молекулярные магнетики представляют собой макрообъекты (например, монокристаллы), и их магнетизм обеспечивается уникальными физико-химическими свойствами исходных молекулярных блоков, которые синтезируют с помощью методов органической и неорганической химии.

Такие материалы магнитноактивны, как чистое железо, и при этом являются диэлектриками, а в зависимости от состава могут сочетать магнетизм с самыми разными свойствами: прозрачностью, способностью менять цвет из-за разных условий среды и т.п. Крупным практическим достижением в этом направлении стало создание необычного класса объектов – *дышащих кристаллов*, которые могут обратимо изменять свои пространственные характеристики, на что не способны никакие другие твердые тела.

Ведущая роль в создании и развитии *молекулярного магнетизма* – быстроразвивающейся области современной химии – принадлежала академику В.И. Овчаренко. Полученные в центре новые магнитные материалы могут быть использованы в самых разных высокотехнологических областях, в том числе в устройствах для записи информации и в качестве контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии.

Объем и линейные размеры монокристаллов комплексов меди, выращенных в лаборатории многоспиновых координационных соединений МТЦ СО РАН, меняются с изменением их магнитных свойств. По: (Артюхова, Романенко, 2020)





Чл.-корр. РАН, профессор, д-р хим. наук, руководитель научного направления «Магнитно-резонансная микротомография» МТЦ СО РАН И. В. Коптюг. Фото из архива МТЦ СО РАН

Все эти годы основным практическим применением в МТЦ была томография, позволяющая изучать не только живые организмы, но и объекты неживой природы. Примером может служить группа ЯМР-микротомографии, возглавляемая чл.-корр. РАН И. В. Коптюгом, которая в начале 1990-х гг. занималась изучением процесса полимеризации и массопереноса в пористых материалах.

Параллельно ученые занялись разработкой принципиально новых методов получения МР-изображений, таких как томография на гиперполяризованных ядрах инертного газа. В частности, группе Коптюга впервые удалось применить ЯМР-томографию для изучения течения газов в условиях химической реакции – ранее считалось, что это попросту невозможно. В дальнейшем оказалось, что кроме газов и жидкостей таким методом можно исследовать твердые материалы и изучать широкий класс процессов переноса вещества, в том числе в структурированных и пористых катализаторах.

Говоря о немедицинских приложениях МР-томографии, нельзя не упомянуть гидрогеологический ядерно-магнитно-резонансный томограф «Гидроскоп», предназначенный для изучения гидрогеологических и инженерно-геологических условий без бурения

## СПИНОВЫЕ ИЗОМЕРЫ МОЛЕКУЛ: ОТ ПРОШЛОГО ВСЕЛЕННОЙ К БУДУЩЕМУ ЧЕЛОВЕЧЕСТВА

*Изомеры* – соединения, одинаковые по составу и молекулярной массе, но различающиеся по строению и свойствам. К примеру, две молекулы с одинаковым химическим составом могут представлять собой зеркальное отражение друг друга – это так называемая *оптическая изомерия*. Но видов изомерии много, при этом разные изомеры одной молекулы могут значительно различаться по характеристикам. Это нужно учитывать, к примеру, при создании лекарственных препаратов, активность которых тесно связана с пространственной структурой терапевтических молекул.

В отличие от структурной и пространственной, *ядерная спиновая изомерия* известна значительно меньше. Суть ее в том, что в этом случае изомеры одной молекулы отличаются взаимной ориентацией ядерных спинов составляющих ее атомов. У тех, кто знаком с ядерным магнитным резонансом (ЯМР), такая классификация может вызвать сомнения, ведь известно, что время переворота ядерного спина атома водорода в молекулах жидкостей и растворов составляет лишь несколько секунд, а в газах – и того меньше. Откуда тогда возьмутся стабильные изомеры?

Но дело в том, что спиновые изомеры отличаются не только спиновыми, но и вращательными состояниями. А это значит, что превращение друг в друга двух разных модификаций молекулы требует изменения и их вращательного состояния, а это намного более медленный процесс. Важно то, что для симметричных молекул квантовая механика накладывает жесткие ограничения на волновую функцию молекулы, разрешая одни комбинации вращательных и ядерных спиновых состояний и полностью запрещая другие. В результате, к примеру, молекула водорода ( $H_2$ ) находится в виде двух устойчивых модификаций: ортоводород и параводород.

Существование ядерных спиновых изомеров – не имеющее аналогов в макромире, сугубо квантовое явление, которое является одним из краеугольных камней в фундаменте квантовой механики. А экспериментальное подтверждение предсказания существования орто- и параводорода (с параллельными и антипараллельными спинами соответственно) стало одним из триумфов квантовой механики на заре ее становления как основы физики микромира.

Помимо этого, ядерные спиновые изомеры представляют огромный интерес с научно-практической точки зрения. Одна из областей знания, где активно изучают и используют свойства спиновых изомеров, – астрофизика. Регистрация оптических спектров инфракрасного диапазона для газов в межзвездном пространстве и в таких космических объектах, как молекулярные облака, протозвезды и кометы, позволяет определять орто/пара-соотношение ядерных спиновых изомеров для ряда симметричных молекул





и делать заключения об истории и условиях формирования этих объектов.

Очевидно, что для наиболее полного и надежного исследования свойств спиновых изомеров и особенно для их возможного практического применения необходимо получать газы, характеризующиеся неравновесным соотношением спиновых изомеров. К сожалению,  $H_2$  – фактически единственная молекула, для которой эта задача была решена в связи с перспективой использования жидкого водорода в качестве топлива для ракет и других видов транспортных средств. И решили ее с помощью криогенного охлаждения, однако для других молекул этот путь закрыт.

В настоящее время проблема обогащения спиновых изомеров и изучения их свойств решается с помощью разных подходов, и в этой работе активно участвуют и ученые из лаборатории магнитно-резонансной микротомографии МТЦ СО РАН. Один из используемых подходов основан на процессе *гиперполяризации* – принудительном ориентировании ядерных спинов атомов молекулы. Гиперполяризация ядерных спинов – очень активно развивающаяся область магнитного резонанса, ведь за ее счет можно достичь усиления сигнала ЯМР в тысячи раз и более.

В частности, с помощью метода динамической поляризации ядер при определенных условиях, в том числе при температуре, близкой к абсолютному нулю, можно в одном образце ориентировать в одном направлении до 50–80% ядерных спинов, что для симметричных молекул соответствует высокой степени обогащения одним из спиновых изомеров. Проблема состоит в сохранении такого состояния при последующем фазовом переходе в жидкость или газ.

Еще один подход к обогащению спиновых изомеров, используемый в лаборатории, основан на химическом синтезе этих молекул. Ранее было показано, что спиновое состояние параводорода может частично сохраняться в промежуточных и конечных продуктах химических реакций. Нарушение исходной спиновой симметрии молекул  $H_2$  может обеспечить неравновесное соотношение спиновых изомеров продуктов реакции, что приводит к усилению сигнала ЯМР на 3–5 порядков.

На этой основе уже развивается целый ряд методов гиперполяризации ядерных спинов, которые легче реализовать на практике при меньших затратах на оборудование. Новосибирские исследователи предложили и впервые успешно опробовали подход с использованием параводорода для синтеза спиновых изомеров этилена.

Как отмечалось выше, гиперполяризация ядерных спинов позволяет значительно повысить чувствительность ЯМР-спектроскопии и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также разрабатывать принципиально новые приложения для изучения объектов живой и неживой природы. В лаборатории этот подход развивается в двух стратегических направлениях: создание на основе ЯМР и МРТ высокочувствительных методов изучения механизмов важных каталитических процессов и новейших инструментов для медицинской диагностики.

Так, использование параводорода позволяет, к примеру, детально описать на молекулярном уровне механизмы гидрокрекинга нефтяных фракций, что важно для таких многотоннажных производств. А возможность детектирования методами ЯМР/МРТ изменений клеточного метаболизма



Настройка ЭПР-спектрометра в лаборатории ЭПР-спектрометрии МТЦ СО РАН. 2023 г.  
Фото из архива МТЦ СО РАН

гиперполяризованных веществ, введенных в организм животного или даже человека, дает возможность уже сегодня заниматься разработкой методов сверхранней диагностики различных заболеваний и патологий.

В настоящее время методы усиления сигнала в ЯМР и МРТ за счет использования спиновых изомеров реализуются исключительно на основе применения параводорода, но в будущем речь будет идти о многоатомных молекулах. В результате мы можем ожидать, за счет огромного повышения чувствительности магнитно-резонансной томографии, значительное расширение круга промышленно важных каталитических процессов, механизмы которых станут доступны для исследования методами ЯМР, а также заметный прогресс в медицинской диагностике благодаря использованию в экспериментальных исследованиях биосовместимых препаратов с высокой степенью ядерной гиперполяризации.

Так что изучение и практическое применение ядерных спиновых изомеров молекул может не только пролить новый свет на прошлое нашей Вселенной, но и внести заметный вклад в будущее человечества.

*И. В. Коптюг,  
руководитель научного направления  
«Магнитно-резонансная микротомография»  
МТЦ СО РАН*

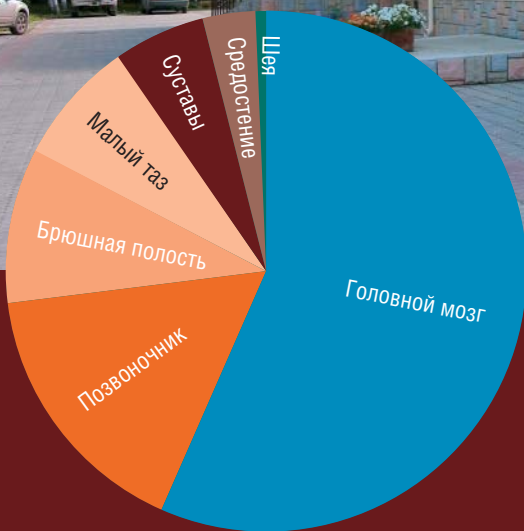
скважин. Первый такой прибор был разработан и внедрен в практику геологоразведочных работ еще в середине 1970-х гг. в лаборатории ИХКиГ, а к середине 1980-х гг. занял прочные позиции в поисковой геологоразведке.

Еще одним немедицинским применением метода МРТ является *каротаж*, основанный на ядерном магнитном резонансе (ЯМК). Этот метод позволяет геофизикам, специалистам по разведке и разработке месторождений достаточно просто выделять типы подземных флюидов, их объем в пласте, вскрытом скважиной, прогнозировать расположение и извлекаемость углеводородов.

## МРТ-диагност

Современную медицину невозможно представить без инструментальных методов исследования морфологии и функциональных состояний человеческого организма, а также в диагностике и лечении наиболее распространенных заболеваний человека. По сравнению с рентгеновскими и радиоизотопными методами техника магнитно-резонансного изображения использует «низкоэнергетические» радиоволны метрового диапазона. Это делает обследование безопасным, не требует обязательного применения контрастных веществ и дает возможность получать изображения мягких тканей в разных плоскостях, с высоким разрешением и контрастностью.

К началу 2000-х гг. МР-томографы использовались лишь в 80 лечебных учреждениях России. В Новосибирске первые такие приборы появились в клиниках



Структура МРТ-обследований в МТЦ СО РАН в 2004–2005 гг. Более половины всех обследований, которые проводились в диагностическом отделе МТЦ, были связаны с диагностикой и лечением заболеваний сосудов головного мозга. По: (Савелова, 2018)

Медицинский центр «МРТ ТЕХНОЛОГИИ» Международного томографического центра СО РАН осуществляет весь спектр лучевых методов диагностики на самом современном уровне: магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и ультразвуковые исследования (УЗИ).  
Фото из архива МТЦ СО РАН

**Лицензирование и аккредитация МТЦ как диагностического медицинского центра состоялись в 1993–1995 гг. Согласно полученной лицензии, диагностический отдел центра осуществлял свою деятельность в односменном режиме (с 9 до 18 час. с учетом 5-дневной рабочей недели). Однако, как правило, прием проводился до последнего клиента. Уже в 1996 г. в центре было проведено МРТ-обследование 400 человек (на 15% больше по сравнению с предыдущими годами), что было связано с переоснащением МР-томографа, запуском новых градиентных систем и квадратурного детектирования. Благодаря новым МРТ-методикам, разработанным сотрудниками МТЦ, инновационным подходам в области сканирования и обработки изображений к началу 2000-х гг. количество ежегодно обследуемых пациентов увеличилось на порядок (4933 в октябре 2004 г. – сентябрь 2005 г.)**

к середине 1990-х гг., однако приоритет в научных исследованиях и медицинской диагностике по основным направлениям МР-томографии всегда оставался за Международным томографическим центром.

Научные изыскания центра были направлены на расширение диагностических возможностей медицинского применения МР-томографии. Так, на основе исследования релаксационных характеристик здоровых и патологически измененных тканей пациентов были разработаны оригинальные методы ранней диагностики злокачественных опухолей и метастазов, заболеваний крови, методы контроля по ходу терапевтической и хирургической коррекции и др.

Более половины всех обследований, которые проводились в диагностическом отделе МТЦ, были связаны с диагностикой и лечением заболеваний сосудов головного мозга. Широкое распространение цереброваскулярной патологии, часто сопровождающейся острыми нарушениями мозгового кровообращения, требовало разработки новых высокоинформативных неинвазивных методов исследования сосудов головы и шеи.

Тонкосрезовые трехмерные МРТ-методики позволяют определить наличие стойких сужений, патологических отверстий-фистул и нетипичных путей оттока спинномозговой жидкости.

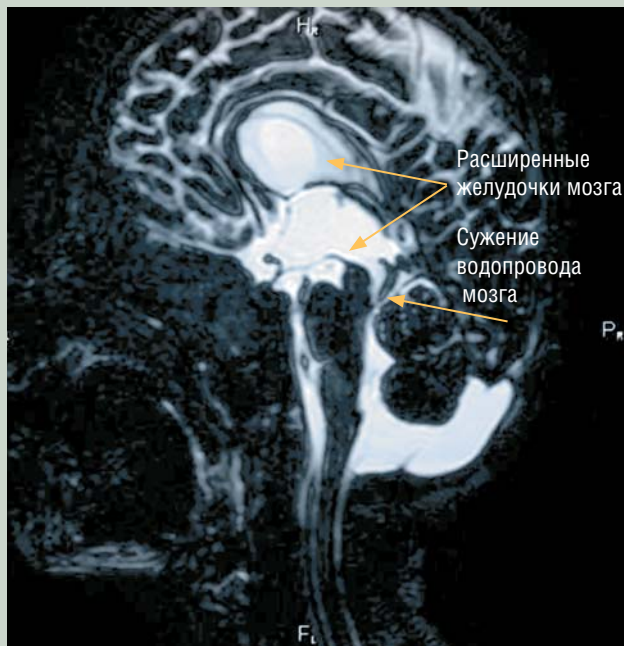
*Справа* – выраженное воронковидное сужение дистальных отделов водопровода мозга у ребенка с вентрикуломегалией (увеличением желудочков).

*По:* (Тулупов и др., 2020)

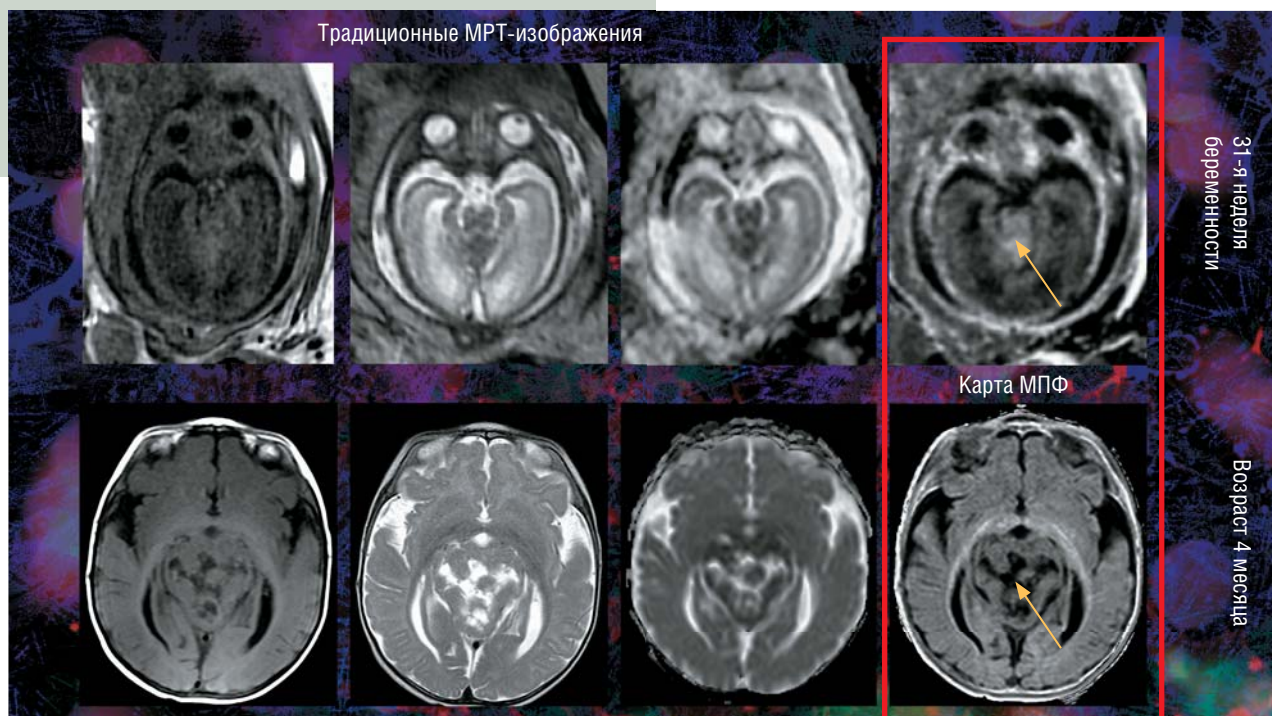
Ежегодно более 10 тыс. человек проходят томографическое исследование в МТЦ СО РАН, получая подробное высокопрофессиональное врачебное заключение о состоянии здоровья. Благодаря использованию специализированного оборудования в настоящее время стало возможным проведение МРТ молочной железы, получение трехмерных изображений сосудов с динамической оценкой скорости потока крови в кинорежиме. Неинвазивные спектроскопические исследования дают информацию о динамике метаболических и биохимических процессов в поврежденных участках головного мозга, предстательной железы, печени и других органов

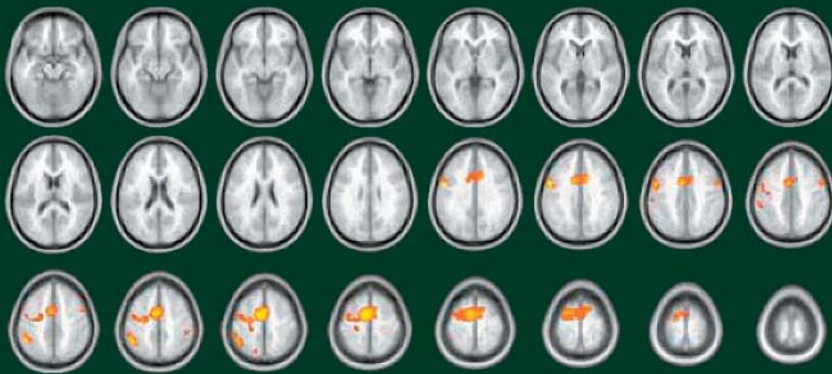
Метод быстрого картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ), основанный на математической обработке обычных МРТ-изображений, можно использовать для внутриутробной диагностики врожденной злокачественной опухоли мозжечка, не выявляемой с помощью традиционного МРТ-обследования.

*По:* (Коростышевская и др., 2020)



Наиболее перспективным в этом отношении оказалось применение МР-томографической визуализации биологических жидкостей, методика которой разрабатывалась в лаборатории медицинской диагностики МТЦ. Диагностическим приложением нового метода стала оценка кровотока по артериальным и венозным сосудам в норме





Карты активности головного мозга были сняты у испытуемых в пилотном эксперименте с биоуправлением. Для увеличения ответа целевой области (первичной моторной коры) участники использовали воображаемое сжатие кисти руки. По карте хорошо видна активность во вторичной моторной области обоих полушарий.  
По: (Мельников и др., 2016)

Академик М. Б. Штарк, главный научный сотрудник НИИ молекулярной биологии и биофизики, структурного подразделения ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск)

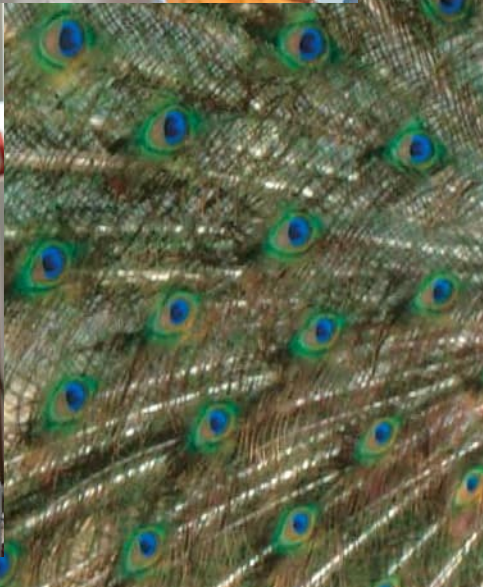
связи. Инициатором этих работ в нашей стране стал академик М. Б. Штарк. Суть этого современного компьютерного лечебно-оздоровительного инструментария состоит в том,

и патологии, а также исследование нарушений параметров тока крови и цереброспинальной жидкости в головном и спинном мозге.

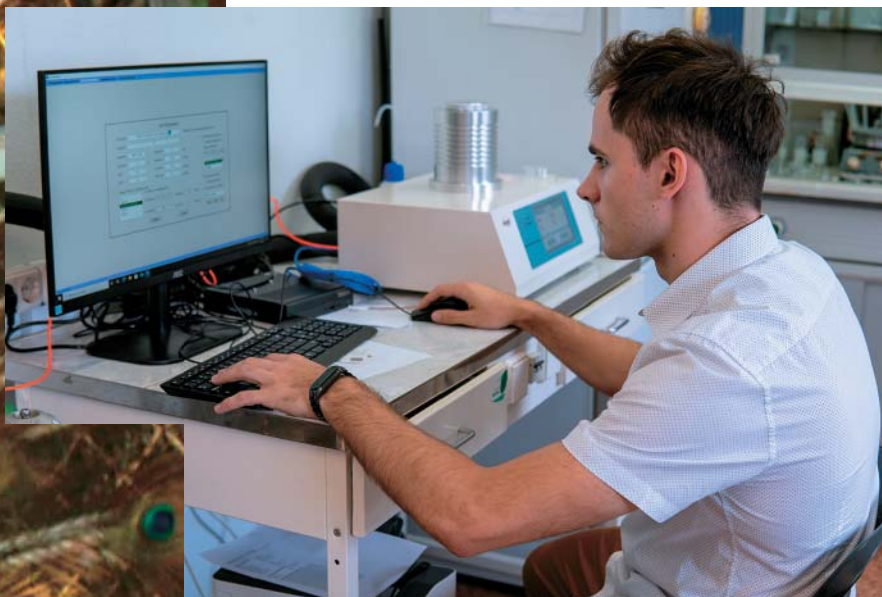
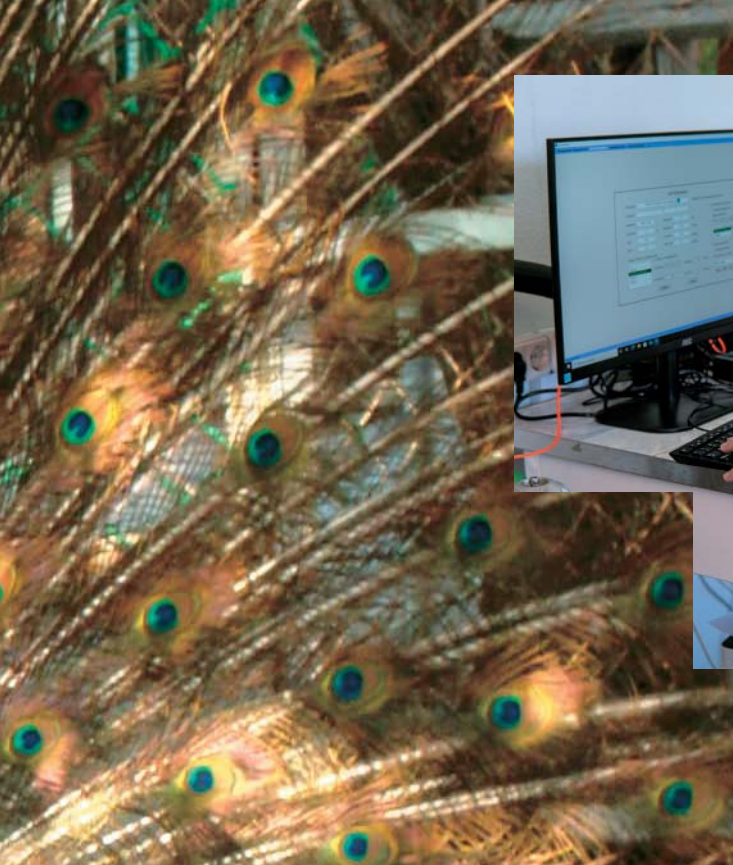
С появлением новых томографических приборов стало возможным собирать данные от нескольких областей исследуемого органа одновременно, а разработка и внедрение специальных «немагнитных» мониторинговых систем позволили контролировать жизненно важные параметры (пульс, температуру, ЭКГ и др.) во время исследования. В результате метод МРТ начал применяться для обследования пациентов с неврологической и нейрохирургической патологией, а специалистам по клинической неврологии и когнитивной социальной психологии стали доступны такие новые методики, как *функциональная МРТ* (фМРТ), с помощью которых можно было визуализировать временную и пространственную динамику работы мозга в режиме реального времени.

Один из успешных проектов в этой области – создание технологии нейробиологического управления, базирующейся на принципах адаптивной обратной





Павлины – привычные обитатели парковой зоны, окружающей здания центра: за прошедшие годы здесь сменилось не одно поколение этих царственных птиц с сибирской пропиской.  
*Фото из архива МТЦ СО РАН*



чтобы обучить пациента «руководить» виртуальным игровым сюжетом, волевым усилием меняя показатели своих физиологических характеристик, включая электрическую активность мозга.

**В** одной публикации, безусловно, невозможно даже перечислить все достижения в фундаментальных исследованиях и прикладных разработках, которые стали результатом многолетней деятельности специалистов Международного томографического центра СО РАН. Можно лишь добавить, что организация центра, ориентированного на решение теоретических и прикладных проблем магнитно-резонансной томографии, стала прорывом в этой области в масштабах не только Сибирского отделения и повлекла за собой бурное развитие практических приложений, в первую очередь в медицине и здравоохранении.

В начале 2000-х гг., с включением МТЦ в состав Новосибирского научного центра в качестве самостоятельного института, стартовал новый этап в развитии и применении метода ЯМР в самых разных областях науки и техники: от когнитивной нейрологии и археологических изысканий до интерпретации геофизических данных, решения лингвистических задач и др. И сейчас МТЦ СО РАН продолжает свою научную и практическую деятельность в качестве одного из ведущих научных учреждений академической науки в Сибири и является лидером в разработке и применении МРТ как в сибирском регионе, так и в России.

Значительную часть научных сотрудников МТЦ СО РАН составляет молодежь, средний возраст – 37 лет. МТЦ также является одним из базовых институтов СО РАН, где проходят дипломную и преддипломную практику студенты физического факультета и факультета естественных наук Новосибирского государственного университета. 2023 г.

Фото из архива МТЦ СО РАН

#### Литература

*Жизненная школа академика Сагдеева // Наука в Сибири. 2010. С. 1.*

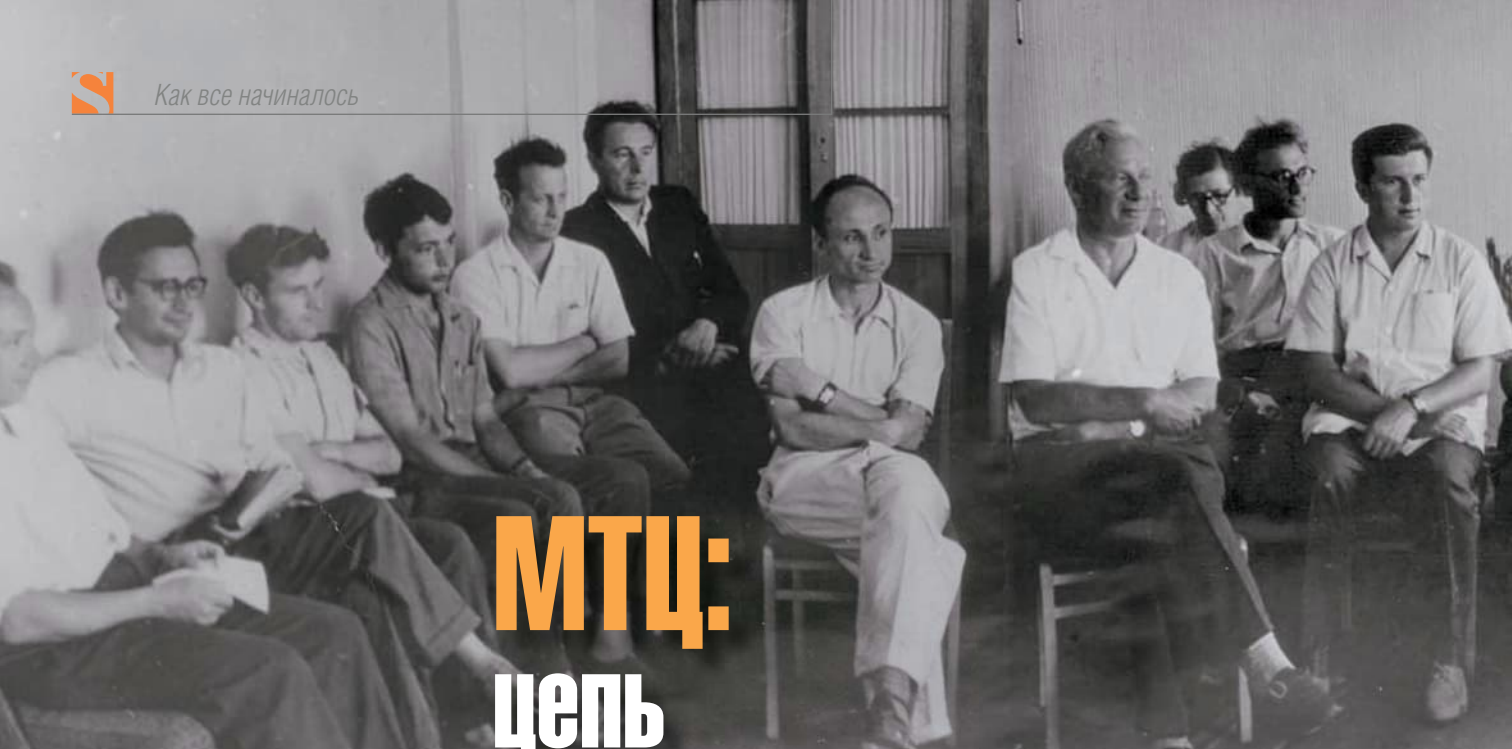
*Институт, который построил Сагдеев: Беседа // Санкт-Петербургский университет. 2004. № 6. С. 6.*

*Молин Ю. Н. Магнитные и спиновые эффекты в реакциях ион-радикальных пар: спиновая когерентность, механизмы превращений, новые методы исследования: ст. о науч. шк.; рук. НИИ Ю. Н. Молин. Новосибирск, 2004. [Электронный ресурс].*

*Нотман Р. К. Преемственность: Научные школы СО РАН / Рос. акад. наук, Сиб. отд-ние. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2007. 539 с.*

*Савелова О. А. История становления и развитие магнитно-резонансной томографии в Сибири: предпосылки, институционализация, практические применения (на примере Международного томографического центра СО РАН): дис. ... канд. ист. наук: 07.00.10. Томск, 2018. 276 с.*

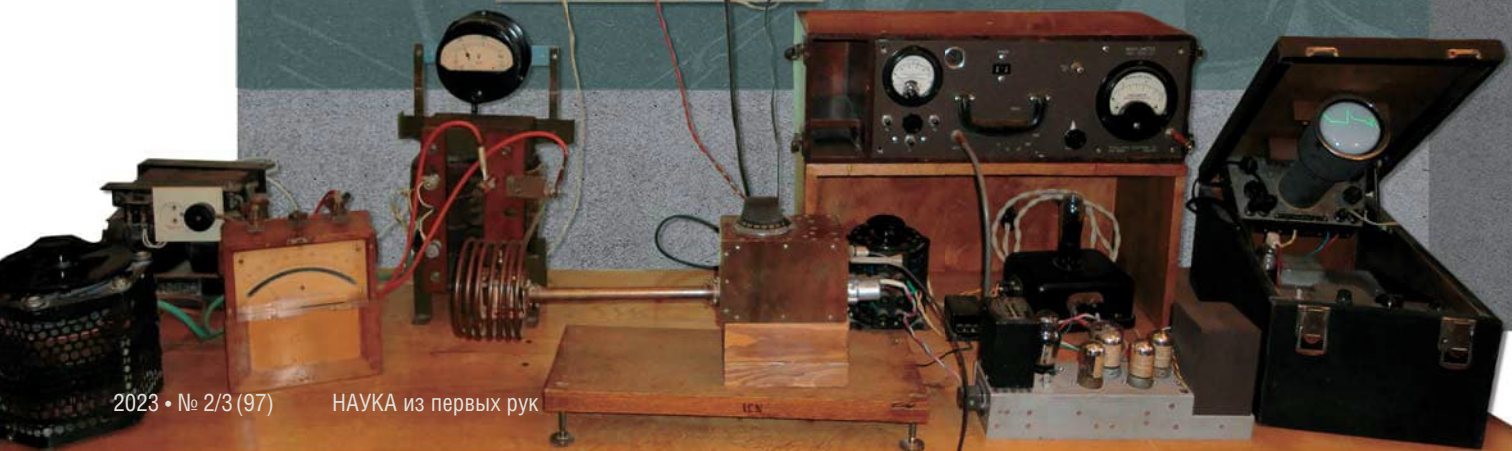
*Zhukov I., Fishman N., Kiryutin A. et al. Mapping <sup>13</sup>C hyperfine couplings and exchange interactions in short-lived charge separated states of rigid donor-bridge-acceptor dyads // J. Chem. Phys. 2021. V. 155, N. 22. P. 224201.*



# МТЦ: цель счастливых научных контактов



Отреставрированная установка для наблюдения ЭПР, на которой Е. К. Завойский сделал свое открытие в 1944 г. Фото 1997 г. Из музейного фонда Казанского (Приволжского) федерального университета







Заседание Ученого совета  
Института химической кинетики  
и горения СО АН СССР во главе  
с академиком В. В. Воеводским,  
заместителем директора по науке  
(третий справа). 1962 г.  
Архив ИХКГ СО РАН

*Международный томографический центр Сибирского отделения РАН, равно как и все магнитно-резонансные исследования в новосибирском Академгородке, обязан своим возникновением стечению счастливых обстоятельств. И связаны они в первую очередь с людьми. Распространение методов спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) в научных исследованиях в первые полтора десятилетия с момента его открытия происходило в гораздо большей степени по цепочке личных связей ученых, нежели через «узаконенную» систему научных коммуникаций с помощью публикаций в научных журналах. Тем более велика была роль личности ученого и его непосредственного общения с коллегами в организации научных центров, специализирующихся в новой области.*

*Наверняка существуют объективные причины превращения Академгородка в один из важнейших центров магнитно-резонансных исследований в нашей стране. никоим образом не умаляя роли государственной необходимости, административной составляющей и других объективных обстоятельств, прежде всего хотелось бы рассказать о цепочке тех личных отношений в мире науки, которые связали современный Международный томографический центр СО РАН с самым началом исследований в области магнитного резонанса. Этот рассказ, основанный на опубликованных ранее статьях автора и других исследователей, не претендует на полноту – автор заранее приносит свои извинения всем творцам этой научной истории, о которых он не имел возможности упомянуть*



**Ключевые слова:** химическая радиоспектроскопия, электронный парамагнитный резонанс, ядерный магнитный резонанс, спектрометры, научное приборостроение, Е. К. Завойский, Я. К. Сыркин, Л. А. Блюменфельд, В. В. Воеводский, Ю. Н. Молин, Ю. Д. Цветков, А. Г. Семенов, Р. З. Сагдеев, Э. И. Федин.

**Keywords:** chemical radio spectroscopy, electron paramagnetic resonance, nuclear magnetic resonance, spectrometers, scientific instrumentation, E. K. Zavoysky, Ya. K. Syrkin, L. A. Blumenfeld, V. V. Voevodsky, Yu. N. Molin, Yu. D. Tsvetkov, A. G. Semenov, R. Z. Sagdeev, E. I. Fedin

ПТУШЕНКО Василий Витальевич – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории электрогенных фотопроцессов НИИ физико-химической биологии имени А. Н. Белозерского Московского государственного университета имени М. В. Ломоносова, научный сотрудник Института биохимической физики имени Н. М. Эмануэля РАН (Москва). Автор и соавтор более 50 научных работ и 70 научно-популярных работ, в том числе по истории науки, включая монографию по истории магнитного резонанса

© В. В. Птушенко, 2023

Когда говорят о *магнитно-резонансной томографии* (МРТ), то имеют в виду *томографию* (получение послойного изображения внутренней структуры объекта), основанную на явлении *ядерного магнитного резонанса* (ЯМР). Значительно менее известным методом является *ЭПР-томография*, базирующаяся на явлении *электронного парамагнитного резонанса*, хотя два этих метода появились почти одновременно, с разницей всего лишь в несколько лет.

ЭПР и ЯМР имеют близкую физическую природу, поэтому и их открытие, и дальнейшие исследования тесно переплетены друг с другом. Оба явления связаны с тем, что микроскопическая частица, обладающая *магнитным моментом*, во внешнем магнитном поле может находиться в нескольких состояниях, и переход между этими состояниями сопровождается резонансным поглощением или излучением энергии электромагнитного поля. Различие же заключается в том, что в одном случае (ЯМР) этой микроскопической частицей является атомное ядро, а в другом (ЭПР) – электрон, точнее атом или молекула, с которыми этот электрон связан.

## Начало

Исторически первыми были исследования, точнее поиск, ЯМР. Пионером стал голландский физик К.Я. Гортгер, который с середины 1930-х гг. проводил систематические исследования вещества в переменных электромагнитных полях, пытаясь обнаружить резонансное поглощение энергии. Поиски самого Гортгера оказались безуспешными, однако его исследования помогли американскому физiku И.А. Раби



Первооткрыватель электронного парамагнитного резонанса, профессор Казанского университета Е. К. Завойский. Из музейного фонда Казанского (Приволжского) федерального университета





Е. К. Завойский выступает со вступительным словом на Всесоюзном совещании по парамагнитному резонансу. 1 июня 1959 г. Из архива Ю. Н. Молина

**«ЗДЕСЬ ВСЕ САМОДЕЛЬНОЕ И НЕ ИМЕЕТ  
НИКАКОЙ НАУЧНОЙ ЦЕННОСТИ...»**

В Казанском университете была создана академическая комиссия, призванная определить, какие исследования, ведущиеся в университете, заслуживают продолжения. Вот воспоминания самого Е. К. Завойского о ее работе:

«Комиссия вошла в лабораторию № 5 без стука в момент, когда я наблюдал ядерный магнитный резонанс, сидел за установкой и с помощью реостата изменял силу тока в электромагните Дюбуа. Эта установка ничем не отличалась от используемых теперь, но в них применяются электромагниты с существенно более однородным магнитным полем. Комиссия пересекла луч света от гальванометра до шкалы и остановилась, не обращая внимания на мои

жесты; она стояла полминуты, и затем прозвучала фраза: “Здесь все самодельное и не имеет никакой научной ценности” (я, очевидно, подпадал тоже под это определение, и в этом была значительная доля истины). Я хотел было заговорить, но комиссия уже шла к двери. Все... Мне было сказано: “Если вы завтра не вытряхнете все из этой комнаты, то будут поставлены к двери часовые с приказом не пускать вас в комнату”.

Разрушить установку я не мог, так как мы потратили на ее сооружение более полутора лет, а подготовка нашей картины ЯМР продолжалась более двух лет, и с ней была спаяна целая жизнь троих (С. А. Альтшулера, Б. М. Козырева и моя). Но угроза была приведена в исполнение, комната разгромлена, оборудование как мусор выброшено за дверь, а в комнате № 5 (площадь ~ 80 м<sup>2</sup>) более полутора лет взвешивался и раздавался хлеб для сотрудников ФТИ. Комната так и осталась пуста. Впоследствии в ней произошел пожар, и она долго стояла как мрачный памятник былого... Проходя мимо этого места, я и теперь чувствую себя как на кладбище, где лежат близкие» (Цит. по: Новиков, 1993)

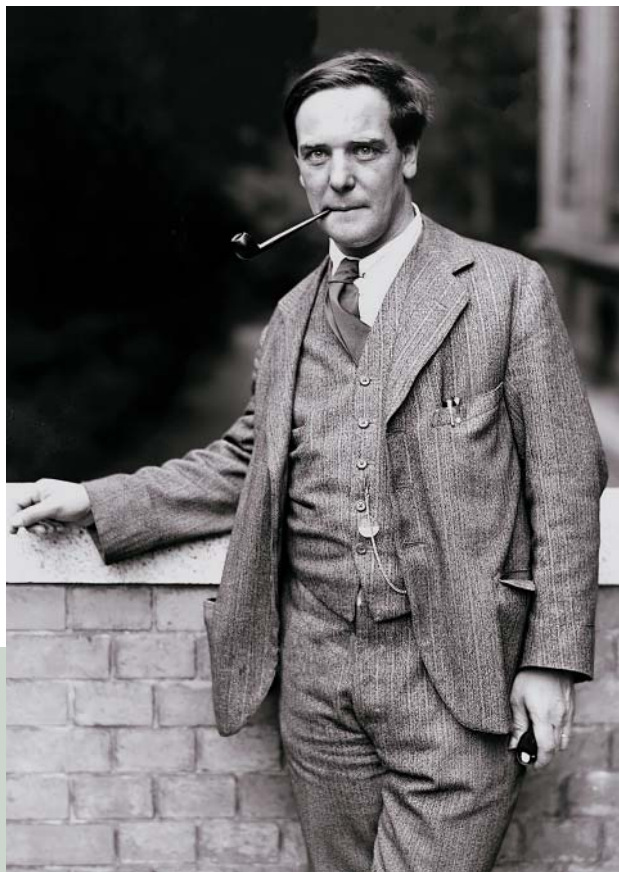
«Домашний» ЭПР-спектрометр  
Е. К. Завойского, собранный им из подручных  
материалов в 1950-е гг. в Москве (слева).  
Из музейного фонда Казанского (Приволжского)  
федерального университета

зарегистрировать резонансное поглощение в атомных пучках, за что тот получил Нобелевскую премию по физике в 1944 г.

Исследования Гортера вдохновили и советского ученого Е.К. Завойского, который к тому времени уже занимался в Казанском университете поисками резонансного поглощения электрических составляющих радиочастотных полей различными жидкостями и газами. Именно с попыток зарегистрировать ЯМР начались работы Завойского в области магнитного резонанса. Можно было бы даже сказать, что они увенчались успехом: первые результаты получили уже к июню «военного» 1941 г. Однако опубликованы они не были, работа не была завершена, а экспериментальную установку буквально выбросили на помойку по решению университетского начальства и с «благословения» физиков Академии наук, разместившейся в стенах Казанского университета после эвакуации из Москвы и Ленинграда.

В августе 1946 г. был отстранен от должности академик П.Л. Капица, директор московского ИФП АН СССР, где Е.К. Завойский мог проводить свои исследования по ЭПР. Ректор же Казанского университета, сотрудником которого был Завойский, не был склонен разрешать тому совершать длительные академические поездки, необходимые для работы. Все это в совокупности с плохими условиями проживания его семьи вынудило ученого в 1947 г. принять приглашение руководителя советского Атомного проекта И.В. Курчатова присоединиться к его команде. Завойский покинул Казань, но его друзья и соратники Семен Альтшуллер и Борис Козырев остались и позже основали признанную во всем мире школу магнитной спектроскопии. В течение десятилетия, последовавшего за уходом Завойского, эта исследовательская группа опубликовала более 70 статей по многим аспектам магнитного резонанса, что в то время составило значительную долю от всех публикаций на эту тему в СССР.

Конечно, в течение первого десятилетия после открытия Завойского в этой области работали и другие советские исследовательские группы из различных научно-исследовательских учреждений: московского Физического института им. П.Н. Лебедева, МГУ, Уральского государственного университета, тбилисского Института физики. Но, вспоминая образное выражение французского физика А. Кастлера (1971), сравнившего ЭПР с Волгой, которая начинается с небольшого истока, а затем превращается в огромный поток, нужно признать, что в СССР в те годы ЭПР и магнитный резонанс в целом все еще оставались слабым ручейком



Академик П. Л. Капица – основатель и директор Института физических проблем АН СССР (Москва), лауреат Нобелевской премии по физике (1978 г.) за открытие явления сверхтекучести жидкого гелия. Известен также своими работами в области физики низких температур и сверхсильных магнитных полей. 1930-е гг. *Public Domain Dedication*

Сам Завойский начал заниматься военной тематикой и смог вернуться к исследованиям лишь в конце 1943 г. Логика научного исследования привела его к мысли попытаться обнаружить резонансное поглощение электронной, а не ядерной подсистемы, т.е. ЭПР. Эта работа завершилась полным успехом уже в начале следующего года.

Спустя еще два года, в 1946 г. американские физики Э. Парселл и Ф. Блох независимо друг от друга зарегистрировали сигналы ЯМР. В Европе и США это открытие вызвало огромный интерес и буквально взрывное развитие исследований в новой области. После первых статей Парселла и Блоха в течение нескольких лет были опубликованы сотни статей по магнитному резонансу,

новые явления и методы в этой области стали предметом обсуждения на многих конференциях.

Первыми публикациями, где появились ссылки на работу Завойского, стали статьи и книги зарубежных ученых – в СССР научное и техническое значение открытия отечественного ученого осознали значительно позже. «Взрыв» исследований в области ЭПР, да и в целом магнитного резонанса, начался здесь лишь в 1959–1960 гг. В течение первых полутора десятилетий после открытия Завойского спектроскопия ЭПР оставалась областью интересов практически исключительно казанской школы физиков – непосредственных коллег Завойского, а также некоторых других связанных с ней научных групп в других городах. Соотечественники ученого вспомнили о его работе как о достойной Нобелевской премии и незаслуженно ею обойденной, когда поезд давно ушел. Можно только добавить, что Блоху и Парселлу Нобелевская премия по физике была присуждена уже в 1952 г.

Тем, что открытие Завойского все же дождалось признания на родине, а его автор смог, по крайней мере, защитить докторскую диссертацию и продолжить эту работу в течение хотя бы еще трех лет, мы обязаны двум людям: тогдашнему главе Института физических проблем АН СССР и будущему нобелевскому лауреату академику П.Л. Капице и его сотруднику, будущему академику А.И. Шальникову, специализировавшемуся на физике низких температур. В 1944 г. они стали, по-видимому, единственными физиками в СССР, оценившими значение и перспективность открытия ЭПР. Три десятилетия спустя Завойский напишет Капице: «Вы и Александр Иосифович Шальников во многом определили счастливую судьбу ЭПР!»

Шальников, который, как и Завойский, «был мастер создавать приборы и установки своими руками», помог тому получить необходимые детали для его второй, улучшенной версии ЭПР-спектрометра, созданной в 1945 г. (Завойский, 1945). Он же привлек к Завойскому и его открытию ЭПР внимание Капицы, который предоставил ученому возможность проводить исследования в своем институте, что помогло преодолеть недоверие московских физиков. А в 1946 г. академик поспособствовал выдвижению Завойского на соискание Сталинской премии – высшей награды СССР того времени, которую тот так и не получил.

## На пути в химию и биологию

Были еще три человека, про которых мы можем с уверенностью сказать, что их научная проницательность позволила «прорвать плотину» глухоты научного сообщества к открытию Завойского, – Я.К. Сыркин, Л.А. Блюменфельд и В.В. Воеводский.

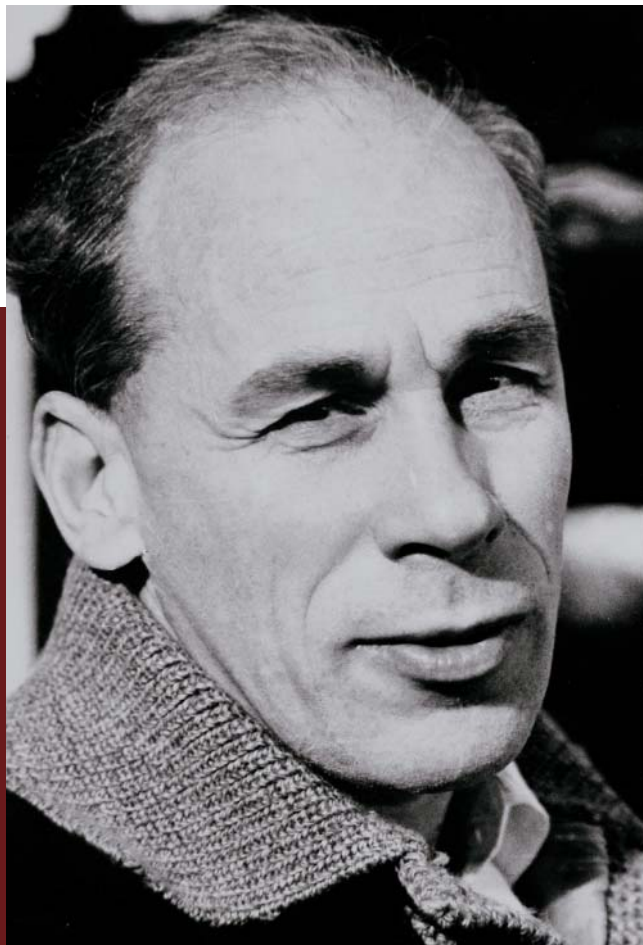


А. Э. Калмансон и Л. А. Блюменфельд – создатели первого ЭПР-спектрометра для биологических исследований. 1955–1956 гг. Фото из архива С. Э. Шнолля

Академик Я.К. Сыркин – один из основателей теоретической химии в нашей стране. Будучи химиком, он, однако, очень остро чувствовал все новые движения в физике, которые могли что-то дать для химии, постоянно выступал и писал о новых физических методах исследований. Его проницательность в понимании путей развития химии поражает: по-видимому, он был одним из первых в СССР, кто заметил и оценил значение явления *комбинационного рассеяния света*, открытого в 1928 г. московскими физиками Л.И. Мандельштамом и Г.С. Ландсбергом и независимо индийскими учеными Ч.В. Раманом и К.С. Кришнаном.

Спустя двадцать лет ситуация повторилась. В 1948 г., уже будучи член-корреспондентом АН СССР, Сыркин решил организовать на основе ЭПР исследования в Научно-исследовательском физико-химическом институте имени Л.Я. Карпова, где он заведовал лабораторией строения молекул. Он поручил своему докторанту Л.А. Блюменфельду «познакомиться с новой в то время областью микроволновой спектроскопии и магнитного резонанса и сделать на эту тему доклад на институтском семинаре по строению вещества» (Блюменфельд, 1992).

Но момент оказался неподходящим: в конце 1940-х гг. в советской науке и обществе были развернуты идеологические кампании, одна за другой многие области науки были буквально разрушены, и в первую очередь генетика как «деятельность, чуждая и вредная советскому народу». Аналогичные кампании, хотя и не всегда столь известные, проводились и во многих других областях науки. В химии была объявлена идеалистической *резонансная теория* американца Л. Полинга, и Блюменфельд, который пытался ее отстаивать, был



Академик В. В. Воеводский – один из крупнейших ученых в области химической физики, основоположник химической магнитной радиоспектроскопии в нашей стране. Один из организаторов Института химической кинетики и горения СО АН СССР (Новосибирск). Фото из архива ИХКГ СО РАН

уволен из института. Вскоре и сам Сыркин стал жертвой этой кампании и смог приступить к исследованиям ЭПР в органической химии лишь в 1959 г.

К счастью, руководство Центрального института усовершенствования врачей предложило Блюменфельду работу. Он начал исследования по окислению гемоглобина, а поскольку эта реакция изменяет магнитные свойства белка, Блюменфельд решил прибегнуть к ЭПР после длительного использования других методов. В марте 1952 г. он поделился этой идеей со своим младшим коллегой А.Э. Калмансоном, после чего они с энтузиазмом приступили к созданию ЭПР-спектрометра.

Однако уже полгода спустя Блюменфельд снова был уволен «в рамках борьбы с безродными

космополитами». Лишь в 1953 г. началось медленное возвращение к нормальной жизни: Блюменфельд восстановился в институте, где они с Калмансоном продолжили разработку первого ЭПР-спектрометра для биологии.

Ученый обратился к одному из наиболее важных вопросов, стоявших на повестке дня у физики биологических систем: проблеме переноса электронов в белках. В начале 1941 г. венгерский биохимик А. Сент-Дьердьи выдвинул гипотезу, согласно которой белок можно рассматривать как своего рода полупроводник, и допустил, в качестве одной из возможностей, необходимость переноса электронов через белки при фотосинтезе. Блюменфельд предположил, что небелковые компоненты или субстраты белковых ферментов могут вводить электроны в полосу проводимости белка и что ЭПР может служить надежным методом для экспериментального доказательства предложенной гипотезы.

Ключевую роль в истории трансляции и развития идей ЭПР-спектроскопии сыграло знакомство Блюменфельда с академиком Н.Н. Семеновым, директором Института химической физики (ИХФ) АН СССР, и его учеником В.В. Воеводским, которое состоялось еще в 1946–1947 гг. Официальным сотрудником этого института Блюменфельд стал лишь в 1959 г., однако личное общение этих ученых, начавшееся в те годы, предопределило мощное развитие ЭПР- и ЯМР-спектроскопии в ИХФ. Как позже вспоминал Блюменфельд, «все эти годы я продолжал довольно регулярно встречаться с Николаем Николаевичем, у которого в это время возник интерес к биологическим проблемам... Примерно в это же время [в 1949 г. – В.П.] мы начали обсуждать возможности метода ЭПР с моим другом В.В. Воеводским» (Блюменфельд, 1992).

Сам Воеводский в своем исследовании окисления водорода в 1947 г. безуспешно попытался применять классические методы измерения магнитной проницаемости для обнаружения промежуточных радикалов, что, возможно, и побудило его использовать ЭПР. С помощью этого метода он изучал реакции радиолитической рекомбинации радикалов в твердых органических материалах, газофазные радиационные реакции, а также химические связи и электронную структуру металлоорганических соединений.

В середине 1950-х гг. в группу Воеводского пришли выпускники химического факультета МГУ Виктор Чибрикин и Николай Бубнов, которые занялись конструированием самых первых в институте, пусть и не совершенных, ЯМР-, а затем и ЭПР-спектрометров. Чтобы найти необходимые детали для последнего, они ездили по подмосковным «кладбищам» списанных самолетов в поисках радаров. Фактически это был один из самых простых вариантов ЭПР-спектрометра, без какой-либо высокочастотной модуляции, а его чувствительности

## В ШАГЕ ОТ ЭПР-ТОМОГРАФИИ

Свой первый ЭПР-спектрометр будущие академики Ю. Цветков и Ю. Молин собрали еще на 3-м курсе Московского физтеха в качестве лабораторной практики. В лабораториях и подсобных помещениях института тогда хранилось немало неиспользуемых физических приборов и деталей от них, таких как «трофейный» двухтонный магнит с прямоугольными полюсными наконечниками и советский прибор для измерения диэлектрических потерь. Все пошло в ход: и резонатор с волноводами, и клистрон, и детектор СВЧ. Получившийся ЭПР-спектрометр привлек внимание В.В. Воеводского, который читал на их курсе лекции по химической кинетике, и он начал водить на экскурсии к самодельному прибору гостей Физтеха. С одной группой – генералами в сопровождении ректора – случился конфуз. Полагая, что таким визитерам нужно показать «большой» сигнал, студенты заполнили углем, который использовался в качестве источника сигнала ЭПР, всю ампулу. И вместо обычного узкого одиночного пика присутствовавшие увидели два! Создатели спектрометра стояли в растерянности, а Воеводский быстро сформулировал некую теорию, объяснявшую столь необычный спектр, и изложил ее генералам. Позже выяснилось, что коварную шутку сыграло обилие материала, помещенного в резонатор. Длинный цилиндрический многомодовый резонатор оказался заполнен парамагнитным образцом вдоль всей оси и в не слишком однородном магнитном поле создал разные резонансные условия для разных крупинок угля. Этот анекдотический случай мог стать началом ЭПР-томографии, но в то время до нее было еще очень далеко



Ученики академика В. В. Воеводского  
Ю. Н. Молин и Ю. Д. Цветков, 1962 г.  
*Фото из Открытого архива СО РАН*

Установка для ЭПР-спектроскопических исследований химических реакций, собранная Ю. Н. Молиным и Ю. Д. Цветковым в Институте химической кинетики и горения АН СССР.  
*Фото из архива Ю. Д. Цветкова*





Инженер А. Г. Семенов в 1958 г. создал первый в СССР спектрометр электронного парамагнитного резонанса ЭПР-2 (внизу).

Среди его разработок – один из лучших для своего времени ЭПР-спектрометр (ЭПР-3, или «Сибирь»), первая в мире установка для бесскважинной разведки подземной воды на основе ЯМР в магнитном поле Земли («Гидроскоп») и др. 1960-е гг. Фото из архива ИХКГ СО РАН

### «ЕСЛИ КАЖДУЮ НАХОДКУ БУДУ ПАТЕНТОВАТЬ, У МЕНЯ ВРЕМЕНИ РАБОТАТЬ НЕ ОСТАНЕТСЯ»

А. Г. Семенов, создатель одних из первых отечественных ЭПР-спектрометров, к 1956 г. был специалистом с большим опытом в радиотехнике, хотя и без ученой степени. Выбрав схему с высокочастотной модуляцией магнитного поля, он примерно за год сконструировал работоспособный, с достаточной стабильностью и чувствительностью ЭПР-спектрометр.

Новый прибор было решено отправить на Всемирную выставку в Брюсселе «Экспо-1958», где выставлялись также несколько зарубежных спектрометров ЭПР, в том числе из Великобритании и США. Это было одно из значимых событий той эпохи, и АН СССР получила приглашение в ней участвовать, что свидетельствовало об ослаблении железного занавеса. Ответственными за показ ЭПР-спектрофотометра были В. В. Воеводский и В. М. Чибрикин, который представил сценарий мультфильма для сопровождения демонстрации реальной работы прибора.

В СССР, и в первую очередь в ИХФ, прибор Семенова пользовался все большим спросом. Экспериментальные мастерские института изготавливали его и для других лабораторий и институтов, однако не могли удовлетворять возрастающий спрос. Семенов продолжал вносить в конструкцию все новые и новые усовершенствования, совершенно оригинальные, и позже разработал еще целый ряд моделей ЭПР-спектрометров. Много лет спустя, когда один из коллег предложил инженеру запатентовать удачную техническую находку, тот ответил: «У меня такие находки – каждый день. Если каждую буду патентовать, то у меня времени работать не останется»



было недостаточно для регистрации радикальных промежуточных продуктов, образующихся в ходе химических реакций.

Чуть позже из Московского физтеха, где Воеводский читал лекции, пришли Юрий Цветков и Юрий Молин, работа которых также началась с конструирования ЭПР-спектрометра. Но когда эта разработка не увенчалась успехом, Воеводский пришел к выводу, что пора ставить работу на более профессиональную основу. Осенью 1956 г. в группе Воеводского появился талантливый инженер А. Г. Семенов, позже разработавший ряд превосходных ЭПР- и ЯМР-спектрометров.

### Эра магнитного резонанса в СССР

Уже в конце 1950-х гг. были опубликованы самые первые статьи Блюменфельда и Калмансона, а также исследовательской группы Воеводского по биологическому и химическому ЭПР. К этому времени Молину



удалось получить спектры ЭПР ряда органических соединений непосредственно во время их облучения пучком электронов ускорителя, который до этого использовался в институте в работах по атомной программе. Молин предложил смелое решение: просверлить в полюсном наконечнике магнита спектрофотометра канал вдоль его оси (т.е. вдоль линий магнитного поля), по которому пучок шел к образцу. Тогда же Бубнов, уже в качестве аспиранта Воеводского, начал ЭПР-исследования фотосинтеза.

С современной точки зрения все эти работы вряд ли в полной мере можно отнести к биологической или химической радиоспектроскопии – объектами исследований служили замороженные или лиофилизированные ткани, сухие образцы белка, подвергнутого воздействию гамма-излучения, или органические кристаллы. Тем не менее это первые исследования в СССР, где были сделаны попытки применить методы магнитной радиоспектроскопии к решению химических или биологических задач. Чуть позже эти попытки развились в настоящий революционный метод исследования строения вещества и протекающих в нем процессов. Так, ученик Блюменфельда А.Ф. Ванин обнаружил в клетках дрожжей и тканях животных сигналы ЭПР нового типа и стал одним из первооткрывателей и исследователей метаболизма оксида азота.

В конце 1950-х гг. многие другие сотрудники института начали проводить исследования магнитного резонанса, которые открыли путь к новым областям науки, таким как *спиновая химия*. Вообще, можно сказать, что работы, начатые Блюменфельдом и Воеводским, нашли благодатную почву в ИХФ и уже в середине 1950-х захватили многие научные группы.

Начиная с 1954 г. применению ЭПР в химии и прогрессу этих исследований был посвящен ряд



Ученик академика В. В. Воеводского Н. Н. Бубнов с разработчиком приборов магнитного резонанса А. Г. Семеновым (вверху), со своим коллегой Ю. Д. Цветковым (внизу). 1960-е гг.  
Фото из архива ИХКГ СО РАН



заседаний ученого совета института, где прочитали свои доклады хорошо известные ученые, такие как Н.Д. Соколов, позднее основавший лабораторию ЯМР в МГУ, или известный эксперт в области радиофизики Б.К. Шембель, представивший подробный анализ оборудования, необходимого для ЭПР- и ЯМР-исследований. Первое из этих заседаний состоялось 11 июня 1954 г., и эту дату можно рассматривать как официальное начало крупномасштабных исследований в области биологической и химической ЭПР-спектроскопии в России.

Для расширения работ по магнитному резонансу в 1955 г. в ИХФ был создана комиссия «для проработки практических мероприятий по развитию



Основная группа сотрудников лаборатории механизмов цепных и радикальных реакций Института химической кинетики и горения СО АН СССР во главе с В. В. Воеводским переехала в Новосибирск в январе 1961 г. На фото – Ю. Н. Молин, Ю. Д. Цветков и В. В. Воеводский около нового здания института. Фото из архива Ю. Н. Молина

парамагнитного резонанса» во главе с Воеводским; среди ее членов был Д. Г. Кнорре, будущий организатор и первый директор Новосибирского института биоорганической химии (ныне – Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН).

В ИХФ работы по ЯМР-спектроскопии подхватила в первую очередь лаборатория Л. Л. Декабруна, крупного специалиста в области приборостроения и электроники. Его сотрудники, перешедшие позже в филиал ИХФ в новом научном центре в подмосковной Черноголовке, к началу 1970-х гг. разработали и запустили в работу единственные тогда в СССР спектрометры ЯМР в сильном магнитном поле на сверхпроводящих магнитах. Из лаборатории Декабруна вышел и известный советский биофизик В. Ф. Быстров, создавший впоследствии центр ЯМР-спектроскопии в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина АН СССР.

А в лаборатории Г. Б. Манелиса в той же Черноголовке Л. Н. Ерофеев разработал спектрометры двойного ЯМР и спектрометры ЯМР для исследования твердого тела.

Так Институт химической физики АН СССР оказался центром распространения ЭПР-спектроскопии – разумеется, прежде всего химической – в научном сообществе нашей страны.

## Освоение Сибири

Когда в 1957 г. было создано Сибирское отделение АН СССР, в его составе был организован Институт химической кинетики и горения, куда официально через два года перевелся на работу Воеводский в качестве заведующего лабораторией механизмов цепных и радикальных реакций, а также часть его сотрудников. До начала 1961 г. эта лаборатория ИХКиГ работала в стенах московского института, а в январе этого года основная группа переехала в строящийся новосибирский Академгородок.

На новом месте начался и настоящий расцвет исследований в новой области – *химической магнитной спектроскопии*. За шесть неполных лет жизни и работы в Новосибирске Воеводскому удалось создать там не только поистине интеллектуальный центр,

но и «очаг» разработки и производства необходимых приборов.

Основой научной тематики послужили как работы, начатые им и его учениками еще в Москве, так и ряд новых направлений: рекомбинация образующихся радикалов, внутримолекулярный перенос энергии и др., радикалы в реакциях горения, фотохимия и химия полимеров. Начались и совместные работы с Институтом цитологии и генетики СО АН СССР.

Одновременно велись экспериментальные и теоретические работы по развитию самого метода – релаксационных методик, метода *спинового эха*. Параллельно шла и разработка новых приборов. Так, уже в течение первых лет работы в Сибири А.Г. Семенов сконструировал новый спектрометр ЭПР, известный как «ЭПР-3», или «Сибирь».

Более того, Воеводскому удалось создать еще один пролет в мостике, соединяющем «сознание и бытие» научных исследований, – собственно конструкторско-производственный блок. Почти сразу по приезде, в 1962 г. он инициировал в ИХКиГ открытие Специального конструкторского бюро научного приборостроения (СКБ НП). После смерти Воеводского оно было переведено в Институт автоматики и электрометрии СО АН СССР, а еще через четыре года приобрело статус самостоятельного учреждения (ныне –

Конструкторско-технологический институт научного приборостроения СО РАН).

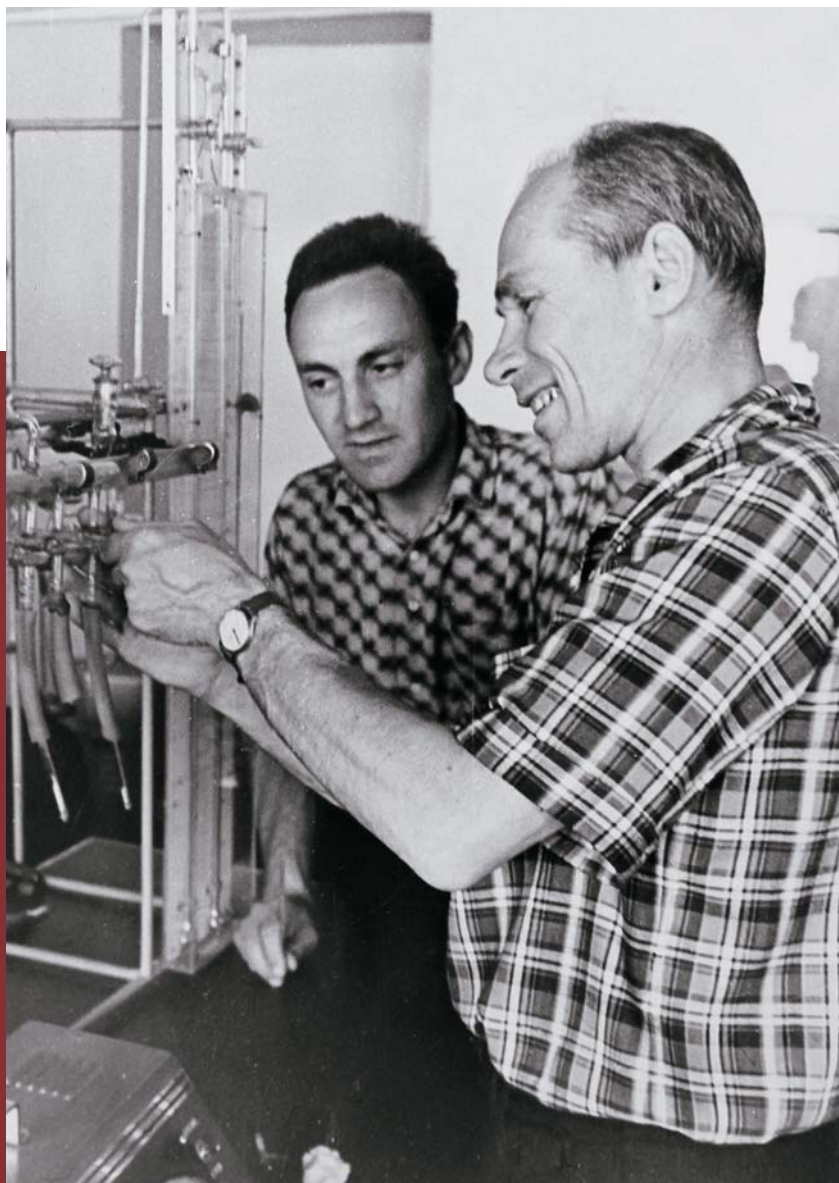
Специально созданный в Академгородке Опытный завод СО АН СССР обеспечивал производство научного оборудования малыми сериями – именно так спектрометр ЭПР «Сибирь» оказался доступен другим научным институтам.

Академик Воеводский скоропостижно скончался в 1967 г. – к тому времени ему не исполнилось и 50 лет. Но его дело – развитие магнитной радиоспектроскопии во всех проявлениях, теоретическом, экспериментальном, конструкторском, – было подхвачено его учениками.

Ю.Н. Молин, наряду с исследованиями в области ЭПР, начал работы по химическому ЯМР. Изучением явления спинового эха занялся Ю.Д. Цветков: одним из результатов этого направления стала разработка импульсного ЭПР-спектрометра, серийное производство которого, к сожалению, так и не удалось организовать. Будущие академики К.М. Салихов и К.И. Замараев разработали основы теории спинового обмена в растворах. Благодаря работам Молина и Салихова, а также

Академик В. В. Воеводский на Международном симпозиуме по свободным радикалам в Падуе (Италия). 1965 г. Фото из архива Ю. Д. Цветкова





В. В. Воеводский с Ю. Н. Молиным обсуждают результаты изучения реакций свободных радикалов в органических веществах методом парамагнитного резонанса. ИХКиГ, начало 1960-х гг.  
 Фото из архива Ю. Н. Молина

Р.З. Сагдеева, будущего организатора Международного томографического центра, и московского физхимика А.Л. Бучаченко широкое развитие получила уже упомянутая спиновая химия.

Не прекращали работу и ученики Воеводского, оставшиеся в Москве: Я.С. Лебедев начал специальную исследовательскую программу по ЭПР высокого поля / высокой частоты в физической химии, а В.Б. Казанский разработал радиоспектроскопические методы изучения механизма гетерогенного катализа.

## Зигзаги истории

Выше мы неоднократно и неслучайно упоминали о проблеме, находящейся, казалось бы, в стороне от «чистой» науки, – развитии научного приборостроения. В действительности эта проблема была теснейшим образом связана с собственно научной работой.

Развитие науки неразрывно сопряжено с приборной базой: отсутствие качественной, соответствующей сегодняшним требованиям аппаратуры делает невозможными исследования на мировом уровне. Воеводский, занявшийся проблематикой химической радиоспектроскопии еще в «доприборную эпоху» и лично преодолевший весь путь от создания первых примитивных лабораторных установок до серийных приборов топ-уровня, это прекрасно понимал. Именно этим можно объяснить его большую административную деятельность по организации производства научных приборов.

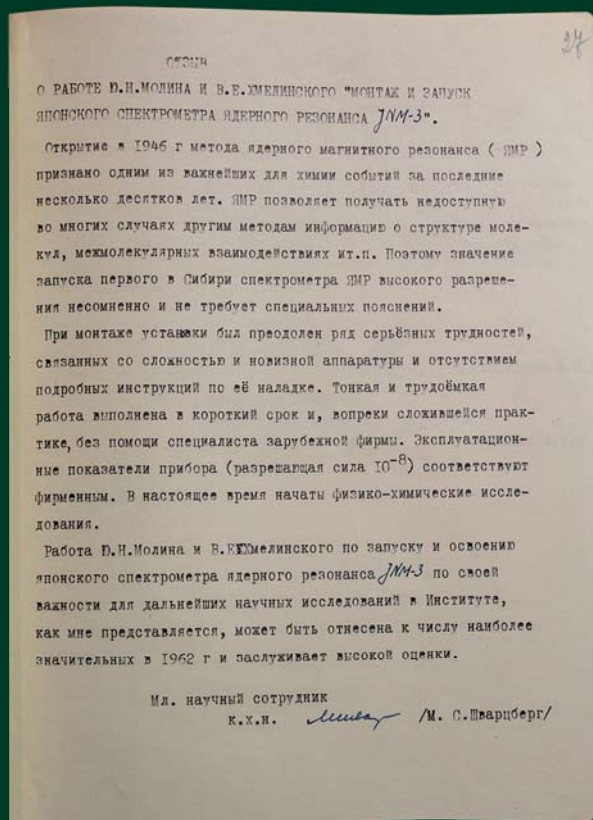
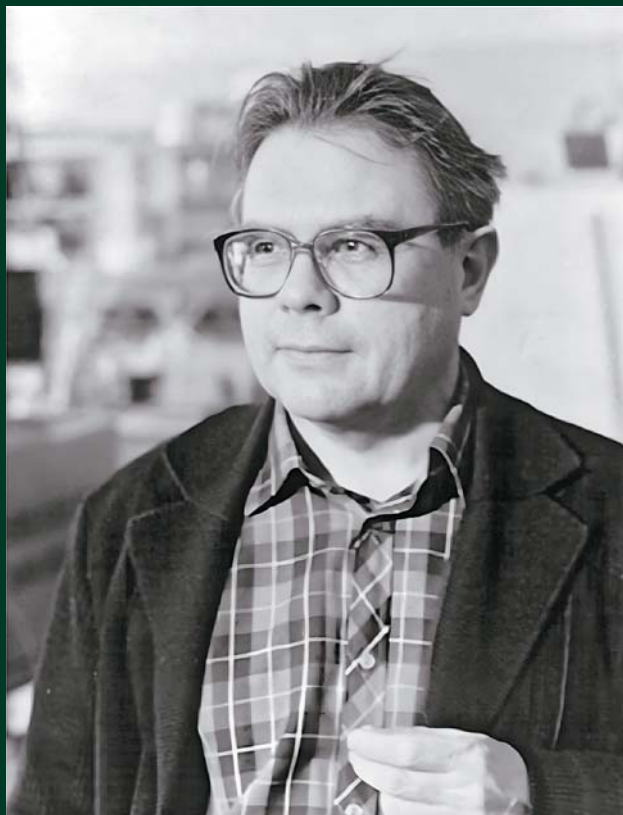
Воеводский не только руководил Научным советом по приборостроению при Президиуме СО АН СССР, созданным для координации работ по разработке и производству научных приборов, но и занимался аналогичной деятельностью на уровне всей Академии. Так, он стал руководителем специально созданной в 1959 г. Комиссии по радиоспектроскопии АН СССР. После смерти Воеводского ее четыре года возглавлял Л. А. Блюменфельд, а после него – физик Э.И. Федин.

Комиссия была призвана быть представителем «низового» научного мира, аккумулирующим запросы исследователей, их требования к оборудованию и транслирующим их руководству Академии и далее потенциальным производителям.

Федин, чья собственная научная деятельность была связана с ЯМР (еще в 1961 г. он создал группу ЯМР-спектроскопии в Институте элементоорганических соединений

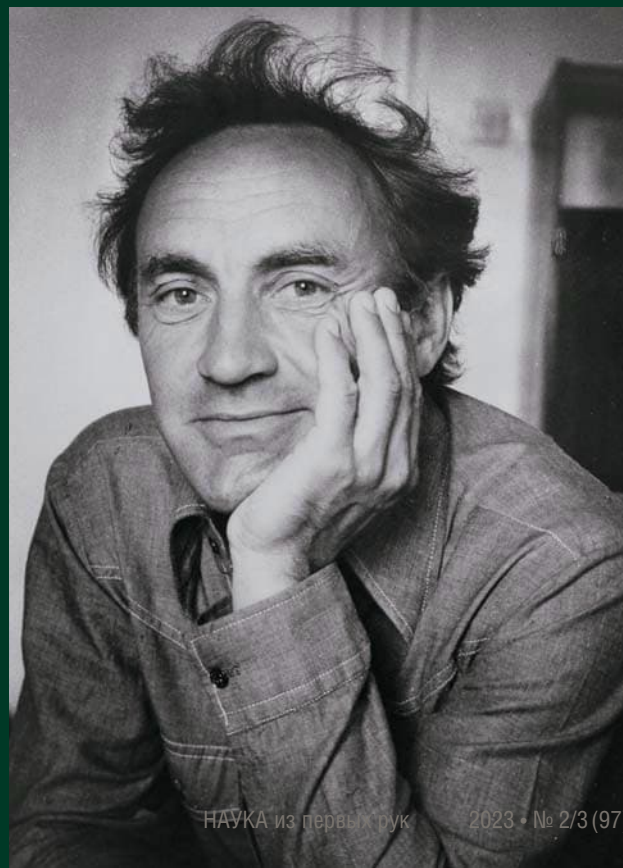
Академик Ю. Д. Цветков стал одним из инициаторов развития и широкого применения радиоспектроскопических методов для исследований строения и свойств свободных радикалов, атомов, ионов, а также изучения механизмов реакций, протекающих в веществе под действием ионизирующего излучения и света. Он разработал и впервые использовал в исследованиях метод электронного спинового эха (ЭСЭ), открывший новые возможности в химии и физике свободных радикалов

Академик Ю. Д. Цветков – выдающийся радиоспектроскопист, крупный специалист в области химической физики. Фото из архива Ю. Д. Цветкова



Характеристика на работу Ю. Д. Молина и В. Е. Хмелинского «Монтаж и запуск японского спектрометра ядерного резонанса», 1964 г. Материалы Научного архива СО РАН

Академик Ю. Н. Молин – выдающийся ученый-физхимик, один из создателей спиновой химии, директор новосибирского Института химической кинетики и горения в 1971–1993 гг. 1982 г. Фото из архива Ю. Н. Молина



**«ВСЕ ВРЕМЯ КАЗАЛОСЬ: НУ ВОТ ЕЩЕ НЕМНОГО,  
ЕЩЕ ЧУТЬ-ЧУТЬ ПОДНАЖЕМ, И БУДУТ У НАС ПРИБОРЫ»**

Имя Э.И. Фебина почти неизвестно научному сообществу, как и его усилия по развитию советского научного оборудования, ради чего он пожертвовал даже собственной научной работой. Работая в Институте элементоорганических соединений, Федин занялся использованием методов магнитного резонанса для уточнения данных рентгеноструктурного анализа и быстро осознал, что хорошие результаты недостижимы без хороших приборов. Участвуя в заседаниях Комиссии по радиоспектроскопии АН СССР, он неоднократно убеждался в провале попыток разработать ЯМР-спектрометр в СКБ академического приборостроения АН СССР.

Удачей стало знакомство Фебина с инженером А.Н. Любимовым, в результате чего «был создан прибор ... превосходящий по своим данным любой заграничный спектрометр с равной рабочей частотой». Оставалось только передать эти проекты и прототипы в СКБ АП и привлечь его к разработке производственной документации, однако быстро стало ясно, что энтузиазм Фебина никто не разделял.

В 1963 г. Федин вместе с академиком А.Н. Несмеяновым, надеясь переломить ситуацию, опубликовали в «Литературной газете» статью, в которой говорили о большом спросе на ЯМР-спектрометры со стороны исследовательских и промышленных химических лабораторий и о непригодности приборов, разработанных СКБ. В публикации прозвучало и обвинение Государственному комитету по координации научно-исследовательских работ в СССР в игнорировании тревожной ситуации с развитием отечественных исследований. В ответ редакция газеты была засыпана негодующими письмами и телефонными звонками из партийных и властных структур, а Федину, как «клеветнику», пришлось давать объяснения перед специальной комиссией. Но в результате дело сдвинулось, подготовленное Фединым техническое задание было передано в СКБ, а сам он в течение следующей четверти века был вовлечен в работы по организации производства магнитно-резонансного оборудования.

Однако создать приборы для магнитного резонанса, помимо бюрократического бремени и отсутствия экономической мотивации у основного разработчика, не позволяли сильнейшие технические трудности вследствие отсутствия в СССР развитой электронной промышленности. Особую озабоченность вызывал запуск производства прототипов приборов на заводах. Несмотря на строгие правила и требования к качеству, устройства, сошедшие с конвейера, часто не соответствовали стандарту. Во время одной из своих инспекций Федин увидел, как решается задача, требующая почти ювелирной точности, — приготовление сплава для наконечников магнитов: вместо работы в халате, перчатках и со специальным инструментом рабочий соскребал что-то лопатой с земли и закидывал это в печь. В таких условиях контроль за технологическими процессами был попросту невозможен.

Все это усугублялось проблемами идеологического характера. «Делу серьезно мешала официальная установка на то, что Совет и Управление [Совет по научному приборостроению и Управление научного приборостроения. — В. П.] обязаны обеспечить соответствие разрабатываемых у нас приборов уровню лучших зарубежных аналогов. Рекомендовалось даже этот уровень превзойти. Всем было ясно <...>, что эта установка — чистая утопия, но надо было делать вид, что мы способны этого добиться» (Цит. по: Кессених, Птушенко, 2019).

Преодолеть эти трудности можно было в сотрудничестве с зарубежными компаниями, но этому мешало в первую очередь нежелание советских руководителей. В результате Федин провел множество переговоров с разработчиками



Советский физик, д-р физ.-мат. наук Э. И. Федин с 1964 г. занимался организацией создания серийных советских ЯМР-спектрометров. Председатель Комиссии по радиоспектроскопии АН СССР в 1971–1991 гг.

и производителями ЭПР- и ЯМР-спектрометров из Восточной Европы. Эти поставки, в несколько раз превышавшие отечественное производство, частично компенсировали острый дефицит МР-оборудования в СССР. Однако Фебина не устраивала такая зависимость — он мечтал сдвинуть с мертвой точки советскую индустрию магнитно-резонансного оборудования. К сожалению, несмотря на все его усилия, последнее звено цепочки (исследования и разработки — проектирование и технологическая разработка — массовое производство) оставалось неуправляемым. Результаты своей почти 30-летней деятельности по созданию советских магнитно-резонансных приборов сам Федин оценивал как полный провал: советская система на всех уровнях оказалась неспособной к такому высокотехнологичному производству



В 1971 г. по инициативе и под руководством будущего председателя СО АН СССР В. А. Коптюга (*первый справа*) в Новосибирском институте органической химии СО РАН (НИОХ) были организованы отдел физической органической химии и Научно-информационный центр по молекулярной спектроскопии. *На фото слева направо*: академик Л. В. Овсянников (Ин-т гидродинамики), академик С. С. Кутателадзе (Ин-т теплофизики), канд. экон. наук В. В. Кулешов (Ин-т экономики и организации промышленного производства), д-р хим. наук Ю. Н. Молин (Ин-т химической кинетики и горения), академик Д. К. Беляев (Ин-т цитологии и генетики), чл.-корр. Д. Г. Кнорре, заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот НИОХ. *Из архива Ю. Н. Молина*

АН СССР), где требования к качеству оборудования были еще выше, чем в случае ЭПР-спектроскопии, взялся за эту работу со всей ответственностью. Однако его поистине героические попытки наладить производство приборов для магнитно-резонансной спектроскопии в СССР потерпели неудачу.

В конце 1990-х гг., уже завершив свою приборостроительную деятельность в СССР, который также перестал существовать, Федин резюмирует: «Мудрый Л. А. Блюменфельд еще в 1970 г. предупреждал меня: “Эрлен, только не пытайтесь добиться перелома в деятельности советского научного приборостроения”. Я не внял этому предупреждению, ибо верил в людей типа Любимова [выдающийся разработчик ЯМР-спектрометров. – В. П.]. Все время казалось: ну вот еще немного, еще чуть-чуть поднажмем, и будут у нас приборы. Ведь есть же в СССР космические корабли и отличные самолеты!» (Федин, 1999).

Причин, по которым заглохло советское приборостроение в области магнитного резонанса, было много. Это и изменение общего климата в стране в 1970-х гг. по сравнению с «хрущевской оттепелью» 1960-х, и отставание от стран Запада в научно-техническом развитии, в первую очередь в области компьютерной индустрии, и даже сознательное ограничение потребностей советской науки.

Примером может служить эпизод, описанный Фе-диным, который при всей своей трагичности мог бы показаться анекдотичным: «Было совершенно ясно, что советские приборы без современной вычислительной техники, малогабаритной, быстродействующей и надежной, никогда не окажутся на уровне требований химиков и биологов. Тальрозе [В. Л. Тальрозе, бессменный глава Совета по научному приборостроению при Президиуме АН. – В. П.] провел в ГКНТ совещание по проблеме микропроцессоров. <...> Но на трибуну



поднялся один из столпов нашей электронной промышленности и, размахивая полудиограммовой платой “Электроники-60”, заявил, что мы живем при развитом социализме, для которого уровень изделия, зажатого в его руке, более чем достаточен» (Федин, 2007).

Осознав безнадежность попыток наладить производство качественных ЭПР- и особенно ЯМР-спектрометров в СССР, Федин при поддержке директора ИНЭОС А.Н. Несмеянова попытался наладить взаимодействие Академии наук с западными производителями. Он надеялся создать при институте научно-методический центр «ИНЭОС – Брукер» совместно с тогдашним лидером производства в этой области, западногерманской фирмой *Bruker*.

Позже Федин признавался, что «центр в таком виде, какой нам с Уве [Айхоффом, специалистом в области ЯМР, представителем фирмы. – В.П.] померещился в 1975 г., так и не получился» (Федин, 2007). Центр был открыт при ИХФ, при этом самого Федина не допустили к работе в нем по «анкетным данным». Однако центр все же начал работу, и в том, что представители фирмы *Bruker* в течение нескольких десятилетий помогали обеспечивать отечественную науку столь необходимой для нее научной техникой, была заслуга именно Федина.

Научно-методический центр в ИХФ посещал и сам основатель фирмы *Bruker*, немецкий физик

Организатор и будущий директор Международного томографического центра Р.З. Сагдеев (второй слева) с К.М. Салиховым, директором Казанского физико-технического института им. Е.К. Завойского, и Ю.Н. Молиным, директором Института химической кинетики и горения. 1989 г. Фото из архива Ю.Н. Молина

и предприниматель Гюнтер Лаукин, избранный в 1988 г. в иностранные члены Академии наук СССР. Во время одного такого визита в конце 1980-х с ним познакомился ученик Воеводского и Молина, Р.З. Сагдеев, который в 1987 г. стал член-корреспондентом АН СССР.

К тому времени у Сагдеева возникла идея о создании нового, негосударственного научного и медицинского центра, специализирующегося в области МРТ, и Лаукин согласился финансово ее поддержать, причем предполагалось, что все доходы нового учреждения будут идти на его же развитие. Благодаря поддержке Лаукина, а также некоторой финансовой помощи со стороны Академии наук Сагдееву удалось построить здание нового института и наполнить его оборудованием.



**М**ы проследили лишь основные звенья цепи событий, сделавшей возможным то счастливое взаимодействие новосибирской научной школы магнитной радиоспектроскопии с фирмой *Bruker*, которое положило начало созданию нынешнего Международного томографического центра СО РАН.

Ведь речь шла о явлении, совершенно необычном для науки предшествующих семидесяти лет, – создании негосударственного научного учреждения по инициативе и усилиями частного лица. В то экономически тяжелое время, когда люди часто вынуждены были бросать науку ради необходимости выжить, МТЦ удалось поддержать высококлассных специалистов новосибирской научной школы химической магнитной радиоспектроскопии.

Однако административная и финансовая жизнь негосударственного научного учреждения оказалась чрезвычайно трудной, и в конце концов оно стало частью Российской академии наук. И за десятилетия своего существования новому академическому институту удалось внести весомый вклад в российскую и мировую науку.

Современное здание Международного томографического центра – академического института, который начал свою историю в 1989 г. в составе Института химической кинетики и горения АН СССР. *Фото из архива МТЦ СО РАН*

#### Литература

Блюменфельд Л. Личные воспоминания // Дубовицкий Ф. И. Институт химической физики (Очерк истории). Черноголовка, 1992. С. 452–457.

Завойская Н. Е. История одного открытия. М.: ООО «Группа ИТД», 2007. 208 с.

Кессених А. В., Птушенко В. В. Магнитный резонанс в интерьере века: биографии и публикации. М.: Физматлит, 2019.

Птушенко В. В. Зарождение цепи // Вестн. РАН. 2019. № 89. С. 179–186.

Федин Э. Золотое клеймо неудачи (воспоминания о советском приборостроении ЯМР) // Научное сообщество физиков СССР 1950–1960-е и другие гг. Вып. 2. СПб.: РХГА, 2007. С. 366.

Ptushenko V. V., Zavoiskaya N. E. EPR in the USSR: the thorny path from birth to biological and chemical applications // *Photosynth. Res.* 2017. N. 134. P. 133–147.

Ptushenko V. V., Amiton I. P. To turn the tide in the Soviet scientific instrumentation: in memoriam Erlen I. Fedin (1926–2009) // *Struct. Chem.* 2018. N. 29. P. 1225–1234.

Ptushenko V. V. The unfinished Nobel race of Eugene Zavoisky: to the 75th anniversary of EPR discovery // *Sci. Bull.* 2019. N. 64. P. 146–148.

Ptushenko V. V., Linev V. N. A Review of the Dawn of Benchtop EPR Spectrometers-Innovation That Shaped the Future of This Technology // *Molecules.* 2022. N. 27. P. 5996.





С. Л. ВЕБЕР,  
М. Ю. ИВАНОВ,  
О. А. КРУМКАЧЕВА,  
И. В. КУРГАНСКИЙ,  
О. В. МИНАКОВА,  
Д. М. ПОЛЮХОВ,  
А. С. ПОРЫВАЕВ,  
И. О. ТИМОФЕЕВ,  
С. В. ТУМАНОВ,  
М. В. ФЕДИН



# ЭПР – всегда в резонансе

Электронный парамагнитный резонанс  
в химии, материаловедении и биологии



*Впервые сигнал ЭПР (электронного парамагнитного резонанса) наблюдал на самодельной установке 21 января 1944 г. молодой научный сотрудник Казанского государственного университета Е. К. Завойский. Когда в конце того же года он приехал в Москву представить эти результаты на семинаре в знаменитом ФИАНе (Физическом институте им. П. Н. Лебедева), то, как писал академик П. Л. Капица, «его прогнали оттуда, сказав, что этого не может быть. Тогда я предложил ему у нас сделать прибор. За неделю сделали. Потом позвали фиановцев и показали: смотрите, вот ведь, штука работает». Метод ЭПР стал первым работающим магнитно-резонансным методом в мире и остается ключевым для изучения «магнитных» веществ. Как отметил лауреат Международной премии им. Завойского, американский ученый Д. Фрид, «никто и мечтать не мог об огромной сфере применений этой техники сегодня в химии, физике, биологии, материаловедении и медицине»*

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Сотрудники лаборатории ЭПР-спектроскопии Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск): старший научный сотрудник, д-р физ.-мат. наук Сергей Леонидович ВЕБЕР; старший научный сотрудник, канд. физ.-мат. наук Михаил Юрьевич ИВАНОВ; старший научный сотрудник, канд. физ.-мат. наук Олеся Анатольевна КРУМКАЧЕВА; младшие научные сотрудники: Иван Викторович КУРГАНСКИЙ, канд. хим. наук Даниил Максимович ПОЛЮХОВ, канд. хим. наук Артем Сергеевич ПОРЫВАЕВ, Иван Олегович ТИМОФЕЕВ, Сергей Витальевич ТУМАНОВ; лаборант Ольга Владимировна МИНАКОВА; заведующий лабораторией, директор МТЦ, д-р физ.-мат. наук, профессор РАН Матвей Владимирович ФЕДИН

Коллектив лаборатории ЭПР-спектроскопии МТЦ СО РАН: слева направо, верхний ряд – О. В. Минакова, С. Л. Вебер, О. А. Крумкачева, А. А. Кужелев, М. В. Федин, И. В. Курганский, С. В. Туманов, И. О. Тимофеев; нижний ряд – Д. М. Полюхов, А. С. Порываев, М. Ю. Иванов

**Ключевые слова:** электронный парамагнитный резонанс (ЭПР), молекулярный магнетизм, ионные жидкости, металлоорганические каркасы, биополимеры.

**Key words:** electron paramagnetic resonance (EPR), molecular magnetism, ionic liquids, metal-organic frameworks, biopolymers

*Слева – «Элементарные частицы». Рис. Е. К. Завойского. Пастель. Москва, 1973–1976 гг. Из фонда музейных предметов и музейных коллекций Казанского (Приволжского) федерального университета*

© С. Л. Вебер, М. Ю. Иванов, О. А. Крумкачева, И. В. Курганский, О. В. Минакова, Д. М. Полюхов, А. С. Порываев, И. О. Тимофеев, С. В. Туманов, М. В. Федин, 2023

**АКАДЕМИК АН СССР Е. К. ЗАВОЙСКИЙ (1957):**

«Представьте себе, что вы настраиваете радиоприемник, т. е. ловите нужную вам волну. Вы вращаете ручку настройки, меняя при этом частоту приемника. Когда она совпадает с частотой работающей радиостанции, вы слышите передачу. Так и в магнитных телах. Их атомы обладают собственными частотами. Если воздействовать на атомы соответствующими радиоволнами, то они отзовутся определенными колебаниями, иначе говоря, будут резонировать.

Посредством парамагнитного резонанса оказалось возможным изучать разнообразные особенности веществ, недоступные наблюдению другими способами, даже рентгеновскими лучами и оптическими методами. Радиоспектроскопами можно исследовать вещество в дозах, исчисляемых одной стомиллионной грамма. Это примерно в тысячу раз меньше веса точки, сделанной отточенным карандашом. Наблюдая ПР, ученые исследуют ход сложных химических реакций, процессы обмена веществ в живых организмах, определяют некоторые свойства атомного ядра»

Первооткрыватель электронного парамагнитного резонанса Е. К. Завойский. Внизу – отреставрированная установка для наблюдения ЭПР, на которой ученый сделал свое открытие в 1944 г. Фото 1997 г. Из фонда музейных предметов и музейных коллекций Казанского (Приволжского) федерального университета

Магнитным резонансом называют явление резонансного поглощения энергии переменного электромагнитного поля системой, включающей в себя фрагменты, обладающие не равным нулю собственным магнитным моментом – спином. Это поглощение вызывает переходы между энергетическими уровнями, обусловленными различными пространственными ориентациями спинов. В случае ядер такое явление называют ядерным магнитным резонансом (ЯМР), электронов – электронным парамагнитным резонансом (ЭПР)



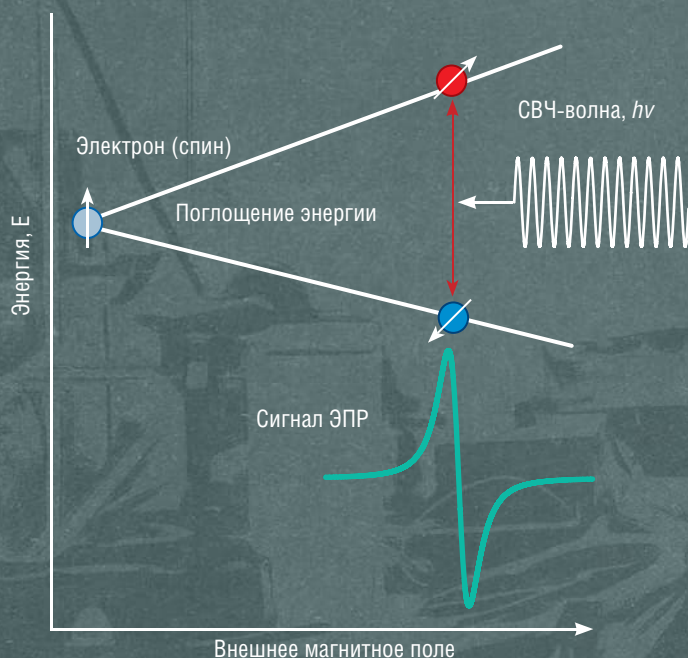
В наши дни метод *электронного парамагнитного резонанса* (ЭПР) получил гораздо меньшее распространение, чем *ядерного магнитного резонанса* (ЯМР), хотя оба метода взаимно дополняют друг друга и во многих приложениях идут бок о бок. При этом если с помощью ЯМР в основном изучают *диамагнитные* вещества, не проявляющие магнитные свойства в привычном смысле этого слова, то ЭПР позволяет изучать *парамагнитные* молекулы и материалы («магнитные» вещества), способные намагничиваться в направлении внешнего магнитного поля.

При помещении парамагнетика в такое магнитное поле уровни его энергии, связанные с собственным магнитным моментом электрона (*спином*), расщепляются. Величина этого расщепления, в частности, зависит от величины внешнего магнитного поля. Ключевой момент метода ЭПР состоит в том, что переходы между различными уровнями энергии можно вызвать, если приложить к парамагнетику дополнительное переменное, как правило, *сверхвысокочастотное* (СВЧ) электромагнитное поле. Однако это становится возможным лишь тогда, когда квант энергии переменного поля равен величине энергетического зазора между двумя спиновыми уровнями. Именно поэтому поглощение энергии в данном случае называется *резонансным*.

Как правило, когда мы изучаем новое вещество, то ничего не знаем о его магнитных свойствах. Но вот частоту приложенного СВЧ-поля мы задаем

Установка для исследований методом электронного парамагнитного резонанса в лаборатории ЭПР-спектроскопии Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск). Современный спектрометр работает не только в стационарном, но и в импульсном режиме, а диапазон магнитных полей, которые в нем используются, в разы больше, чем у «прародителя»





Как получается простейший спектр ЭПР? При помещении в сильное постоянное магнитное поле образца с неспаренными электронами (например, со спином  $S = 1/2$ ) спиновые уровни энергии расщепляются. Верхний уровень отвечает проекции спина вдоль направления внешнего магнитного поля, нижний – против. Расщепление между энергетическими уровнями увеличивается с ростом приложенного внешнего магнитного поля. Когда разница энергий совпадает с энергией подаваемой СВЧ-волны, наблюдается резонансное поглощение ( $h\nu = \Delta E$ ). Как правило, в эксперименте излучение СВЧ подают непрерывно, а мощность магнитного поля меняют так, чтобы «найти» положение резонанса. Конкретная форма спектра ЭПР связана с техническими особенностями детектирования

сами. При постепенном изменении величины внешнего магнитного поля в какой-то момент условие резонанса выполняется и СВЧ-излучение поглощается системой. Так мы получаем информацию о магнитных свойствах вещества и его электронной структуре.

С момента открытия ЭПР было создано множество различных вариантов этого метода, в которых используется постоянное или импульсное СВЧ-поле, а также комбинации с лазерным или радиочастотным излучением. В свою очередь, сами импульсные методы включают огромное число протоколов, позволяющих получать информацию не только об электронах, но и об окружающих их ядрах. В настоящее время метод ЭПР стал важным структурным методом исследования химических соединений, материалов и биомолекул. Особенно полезен он оказывается в тех случаях, когда наиболее мощные методы структурной химии – рентгеноструктурные – малоинформативны.

В принципе, с помощью ЭПР можно изучать лишь вещества с неспаренными электронами, например: стабильные радикалы, ионы переходных и редкоземельных металлов, фотовозбужденные молекулы и др. Однако даже абсолютно немагнитные вещества могут быть «помечены» с помощью свободных зондовых молекул либо спиновых меток (как правило, ковалентно «пришитых»), что еще более расширяет область применения ЭПР.

Все эти подходы можно рассмотреть на примере интересных задач, которые в последние годы решались в новосибирском Международном томографическом центре СО РАН с помощью метода ЭПР.

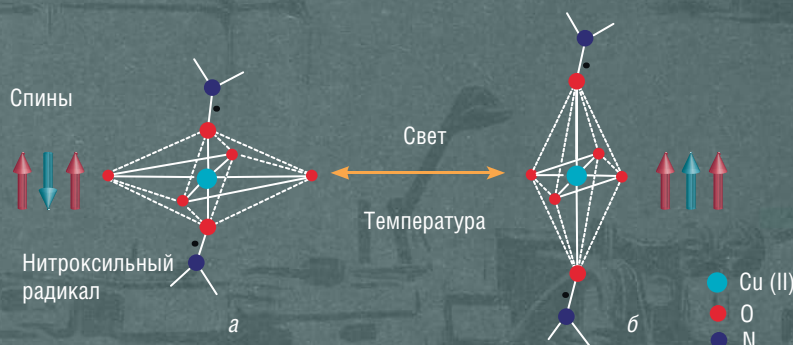
## На уровне молекул

Обычные ферромагнетики, с которыми мы сталкиваемся в повседневной жизни (к примеру, объекты из переходных металлов, таких как железо), проявляют намагниченность в отсутствие внешнего магнитного поля. При этом магнетизм у них реализуется на уровне доменов с минимальными размерами в десятки нанометров, т.е. ансамблей из миллионов отдельных атомов. В то же время для высокоплотной записи информации и устройств ее обработки требуются более миниатюрные носители магнитного момента.

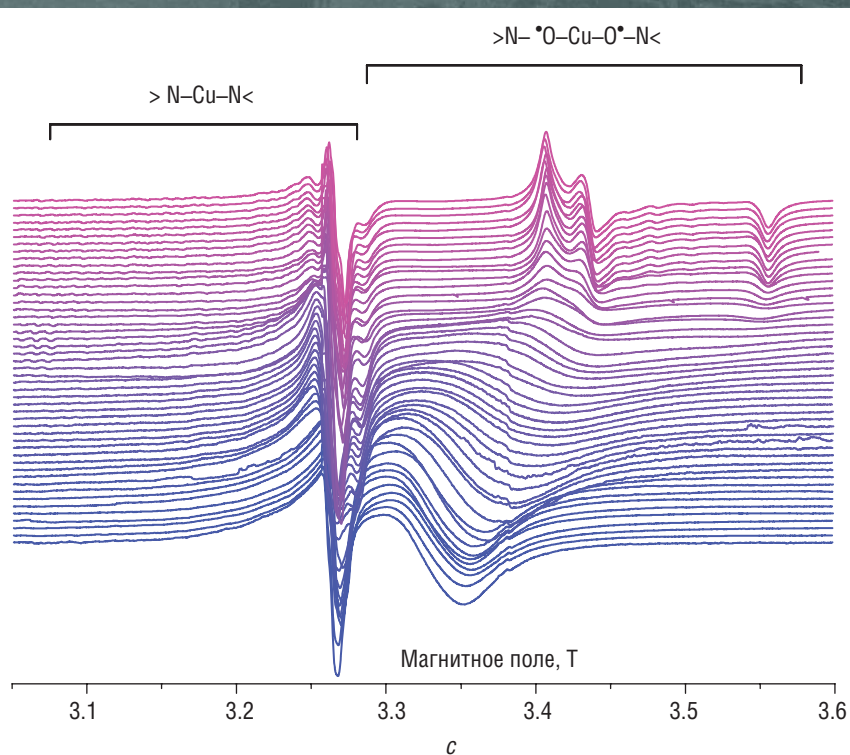
И здесь многообещающими кандидатами являются «магнитные молекулы», т.е. микроскопические объекты с типичным размером порядка нанометра, проявляющие полезные магнитные свойства – молекулярный магнетизм. К таким соединениям традиционно относят парамагнитные молекулы, содержащие один или несколько неспаренных электронов. При объединении множества таких молекул мы можем получить макрообъект с качественно другим магнетизмом, при этом магнитные свойства самих молекулярных магнетиков можно задавать посредством направленного молекулярного дизайна.

Молекулярный магнетизм представляет собой бурно развивающуюся область научного знания на стыке химических и физических наук, и в лаборатории ЭПР-спектроскопии проводятся исследования по нескольким направлениям в этой сфере.

Так, метод ЭПР оказался крайне информативным при исследовании магнитно-структурных аномалий



Фрагменты медь-нитроксильных молекулярных магнетиков – координационные октаэдры меди – в зависимости от условий могут иметь разную форму: быть вытянутыми либо перпендикулярно оси, содержащей нитроксильные радикалы (а), либо вдоль нее (б). Магнитные взаимодействия между спинами иона меди и радикалов в этих двух ситуациях отличаются, что и обуславливает «переключение» магнитных свойств. В зависимости от конфигурации октаэдра изменяется и спектр ЭПР (с). Самый верхний спектр получен при низких температурах, самый нижний – при высоких.  
По: (Fedin et al., 2015)



переходах, так и более слабые обменные взаимодействия между отдельными медь-нитроксильными кластерами. Таким образом удалось установить одномерную топологию магнитных «цепей» в кристаллах, выращенных на основе этих соединений, когда каналы, по которым распространяются магнитные взаимодействия, представляют собой однонаправленные цепочки. Наконец, с помощью лазерного возбуждения впервые было показано, что этот класс молекулярных магнетиков можно «переключать» светом, что важно для практических приложений в спинтронике.

Параллельно разрабатываются и применяются комбинированные методы ЭПР для исследования другого класса молекулярных магнетиков – *мономолекулярных магнетиков* (МММ). Явление мономолекулярного магнетизма, впервые экспериментально открытое в 1991 г., заключается в том, что вещество проявляет свойства постоянного

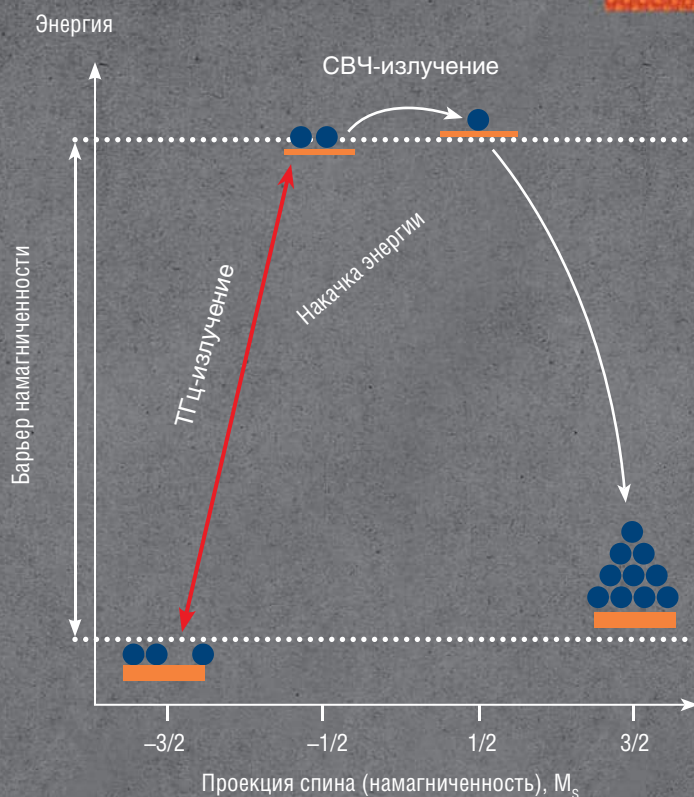
\* Подробнее в статье «Молекулярные магнетики, или Кристаллы, которые дышат, прыгают и меняют цвет. С. 100–107.

в случае молекулярных магнетиков, созданных на основе полимерных комплексов меди (II) со стабильными нитроксильными радикалами\*, которые были открыты более 15 лет назад в лаборатории многоспиновых координационных соединений МТЦ СО РАН, возглавляемой академиком В. И. Овчаренко.

Эти комплексы уникальны тем, что их магнитный момент изменяется (плавно или скачкообразно) в зависимости от температуры. Подобные проявления типичны для так называемого *спинового кроссовера*, когда под влиянием внешних воздействий в переходном металле меняется спиновая конфигурация внутренней электронной *d*-оболочки, которую занимают валентные электроны.

Однако в случае медь-нитроксильных соединений классический спиновый кроссовер невозможен, так как и радикалы, и медь(II) имеют лишь один неспаренный электрон со спином  $S = 1/2$ . Тем не менее и в этом случае может произойти изменение («переключение») полного магнитного момента всего медь-нитроксильного кластера, причем изменение магнитных свойств сопровождается и структурной трансформацией.

С помощью ЭПР в таких молекулярных магнетиках были изучены как магнитные (*обменные*) взаимодействия при «неклассических» спиновых



Каждое из спиновых состояний мономолекулярного магнетика с полным спином  $S = 3/2$  имеет свою энергию, при этом наиболее стабильными (нижними) являются энергетические уровни с проекциями спина электронов, равными  $+3/2$  и  $-3/2$ . Эти уровни отвечают намагнитченности вдоль направления внешнего магнитного поля или против него соответственно. Когда внешнего поля нет, эти уровни вырождены (*пунктирная линия*), но если его приложить, то заселится самый нижний.

Поскольку между двумя стабильными уровнями имеется барьер перемагничивания  $U$ , то при достаточно низких температурах намагнитченность будет сохраняться и после снятия внешнего поля. Однако МММ можно и «перемагнитить», т. е. перевести в состояние  $M_s = +3/2$ , для этого надо одновременно сделать накачку ТГц- и СВЧ-излучением. Таким образом можно перевалить через энергетический барьер и система сама «упадет» в другое состояние

наиболее энергетически выгодной. При этом даже магнитно-изолированная молекула будет крайне медленно терять намагнитченность, и основная причина такого поведения – *магнитная анизотропия*, под которой в общем случае понимается неодинаковость магнитных свойств тел по различным направлениям.

В случае МММ речь идет о расщеплении уровней энергий спиновой системы, что приводит к формированию энергетического барьера между состояниями с противоположной намагнитченностью. Для современных МММ этот барьер уже достаточно высок, и мы можем наблюдать МММ-поведение даже при температурах жидкого азота.

Чтобы использовать МММ в прикладных задачах, нужно научиться манипулировать их намагнитченностью, т. е. спиновым состоянием. Так, для «перемагничивания» молекулы необходимо контролируемо пройти несколько ее спиновых состояний, разделенных энергетическим барьером. Этот барьер для большинства известных МММ лежит в терагерцовой и дальней ИК-области, и чтобы индуцировать соответствующий спиновый переход, необходим именно такой квант энергии.

Это монохроматическое излучение соответствует диапазону лазера на свободных электронах (ЛСЭ) в ЦКП «Сибирский центр синхротронного и терагерцового излучения» (Новосибирск). Так родился научный проект по изучению МММ, совместный с Институтом ядерной физики СО РАН. В его рамках была создана исследовательская станция ЭПР-спектроскопии, на которой проводят уникальные эксперименты с целью научиться контролируемо «перемагничивать» МММ путем селективного возбуждения спиновых переходов лазерным излучением.

магнита в отсутствие внешнего магнитного поля уже на уровне отдельно взятой молекулы. И в этом МММ принципиально отличаются от классических ферромагнетиков, у которых намагнитченность, как уже упоминалось выше, является кооперативным свойством.

Так как МММ бистабильны, т. е. могут существовать в двух равнозначных состояниях, то одна молекула способна хранить один бит информации и служить единичным блоком устройств сверхплотного хранения информации, спиновых транзисторов и элементов квантовых компьютеров.

Как работает МММ? При помещении такой молекулы во внешнее магнитное поле спины ее неспаренных электронов ориентируются по направлению внешнего поля, поскольку именно такая ориентация является



Спиновые зонды (например, молекулы фуллеренов) в ионной жидкости могут попадать в разные микроокружения. На рисунке одна из таких зондовых молекул (отмечена зеленым цветом) окружена ароматическими фрагментами ионной жидкости, а другие (синим цветом) – преимущественно алкильными цепочками катионов. По: (Ivanov, Fedin, 2018)

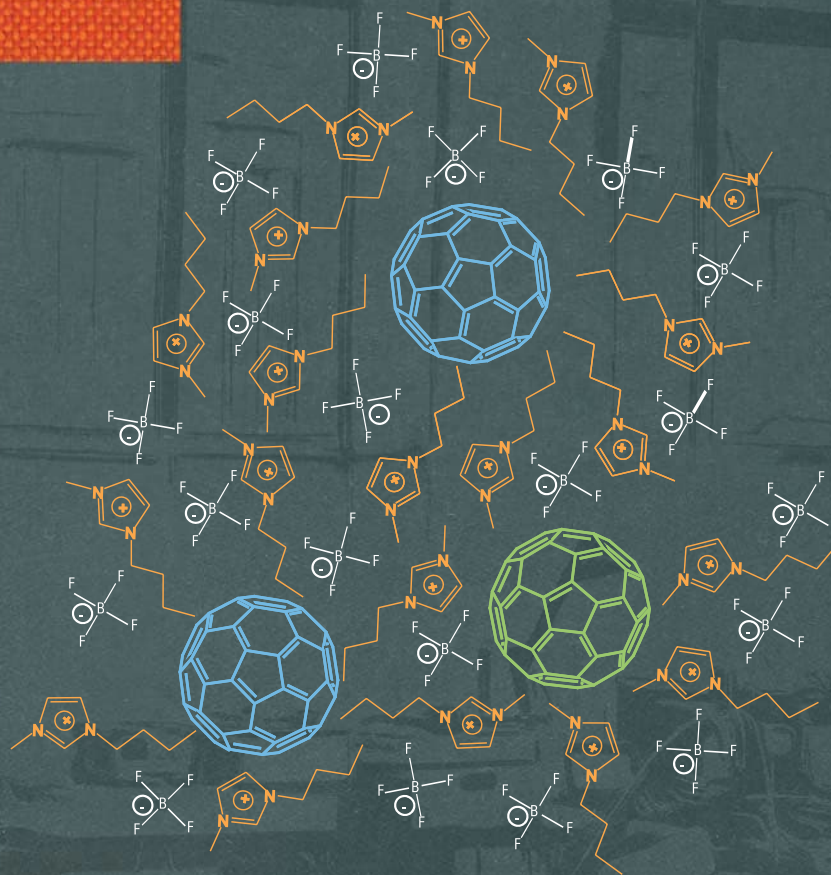
## Сам себя организовал

Ряд необычных свойств могут проявлять и так называемые *самоорганизующиеся системы*, в которых идет упорядочивание в нано- и микромасштабе.

Особое место среди них занимают *ионные жидкости* (ИЖ). В простейшем случае речь идет о расплавах солей, но в целом спектр ИЖ достаточно широк и охватывает многочисленные комбинации из органических и неорганических катионов и анионов. Разнообразен и спектр их удивительных физико-химических свойств (в первую очередь та самая нано- и микрогетерогенность), которые могут найти применение в самых разных сферах науки и промышленности: от катализа до биомедицины.

На сегодня обнаружено, в основном теоретически, множество различных типов наноструктур, формирующихся в ИЖ: ионные пары, подструктуры на основе водородных связей, ионные кластеры, мицеллоподобные наноструктуры, губкоподобные массивы наноструктур микрометрового масштаба. При этом многие из результатов теоретического моделирования достаточно трудно подтвердить экспериментально.

В большинстве случаев ИЖ являются диамагнитными, поэтому в «чистом виде» не могут быть исследованы с помощью метода ЭПР.

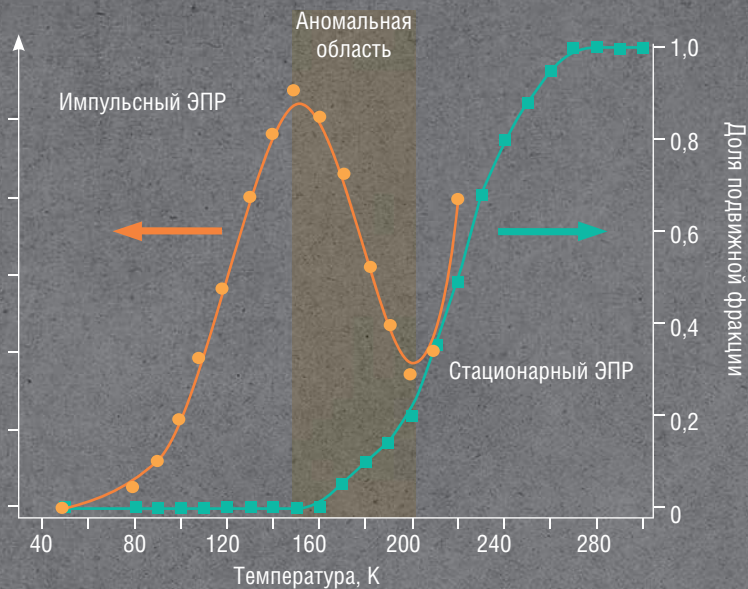
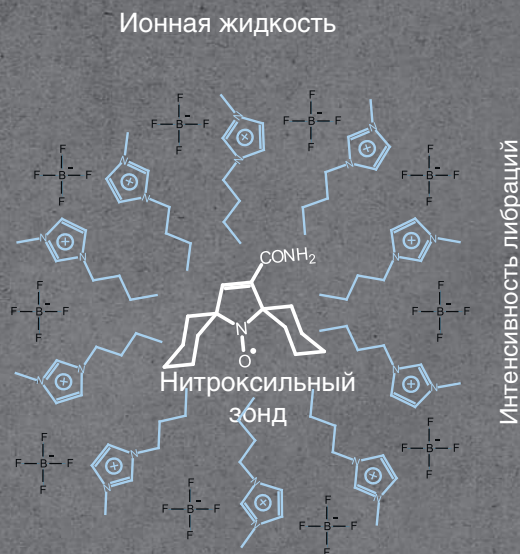


Для этого в них следует растворить (как правило, в следовых количествах) специальный парамагнитный спиновый зонд.

Такой подход имеет свои преимущества и недостатки. С одной стороны, сами зондовые молекулы, растворенные в чистой ИЖ, могут специфически взаимодействовать с растворителем. С другой стороны, если в ИЖ будут присутствовать даже следовые (десятки миллионных долей!) количества воды, то ее система водородных связей может сильно измениться, что существенно повлияет на физико-химические свойства. Кроме того, всегда возникает вопрос: присущи ли наблюдаемые неоднородности в ИЖ именно ей или они являются следствием пребывания в ней молекулы-гостя?

Однако поскольку в любом случае большинство приложений ИЖ так или иначе связано с их ролью в качестве растворителя, то взаимодействия в паре «растворитель – растворенное вещество» вполне естественны. В этом смысле применение спектроскопических методов с использованием молекул-зондов вполне оправданно, а подбирая структуру зонда, можно моделировать реальные взаимодействия ИЖ с конкретными веществами. По этой причине в лаборатории ЭПР-спектроскопии для исследования гетерогенной структуры ИЖ были применены три варианта ЭПР-методик с использованием спиновых зондов.

Методом *стационарного ЭПР* анализировались спектры зондов, в роли которых выступали стабильные радикалы. Оказалось, что для серии ИЖ в температурном диапазоне 170–270 К экспериментальному спектру соответствует суперпозиция двух разных фракций молекул спинового зонда с принципиально разной моделью движения. Одна фракция состоит из вращающихся молекул, другая – из малоподвижных. Это говорит о том, что размягчение и плавление ИЖ на молекулярном уровне является достаточно плавным процессом.



В методе ЭПР с временным разрешением в качестве спиновых зондов использовали фотовозбужденные молекулы, такие как порфирины или фуллерены. Их основное состояние является диамагнитным, однако при облучении светом они переходят в долгоживущие *триплетные состояния\**, которые можно обнаружить с помощью ЭПР.

Оказалось, что в ИЖ такие молекулы-зонды находятся в виде нескольких разных фракций с различным микроокружением и, соответственно, физическими свойствами. Можно предположить, что такая гетерогенность связана с формированием в ИЖ наноразмерных полостей, подобных мицеллам. Кроме того, было отмечено существенное увеличение времени жизни спиновой поляризации (неравновесной заселенности энергетических уровней) в ИЖ по сравнению с традиционными растворителями, что может быть полезно для некоторых приложений.

Импульсный ЭПР предполагает использование импульсного СВЧ-поля и применяется в разных вариантах, с помощью специфических импульсных последовательностей, часто в комбинации с дополнительным радиочастотным возбуждением образца. В лаборатории этим методом анализировались случайные молекулярные либрации (малоугловые «дрожания») стабильных радикалов, используемых в качестве спиновых зондов, – такие движения эффективно укорачивают время спиновой релаксации.

В частности, благодаря такому подходу была впервые обнаружена аномалия плотности для стеклообразных ИЖ. Оказалось, что в температурном диапазоне 150–200 К подвижность молекул зонда прогрессивно

Метод ЭПР с использованием нитроксильных зондов позволяет изучать проявления гетерогенности в ионных жидкостях. На рисунке показан нитроксильный спиновый зонд в «мицеллоподобном» микроокружении ИЖ, сформированном алкильными цепями ее катионов. Соответствующие результаты ЭПР получены с помощью двух методов: импульсного (измеряется интенсивность либраций (дрожаний) зондов-радикалов) и стационарного (рассчитывается доля их подвижной фракции). В аномальной области интенсивность либраций падает с ростом температуры

уменьшается с ростом температуры, что противоречит всем известным тенденциям.

Такое поведение можно описать наноразмерными структурными перестройками, в ходе которых ансамбль радикалов в матрице ИЖ распадается на две подгруппы. Радикалы, расположенные в области пониженной плотности матрицы ИЖ, начинают испытывать диффузионное вращение, которое детектируется с помощью стационарного ЭПР, а локализованные в других областях, с повышенной плотностью, – посредством импульсного ЭПР. И хотя средняя плотность ИЖ при этом остается постоянной, благодаря селективности методик удается обнаружить локальные неоднородности плотности, которые меняются с изменением температуры вплоть до фазового перехода в точке стеклования.

\* Подробнее в статье «Хрусталик: солнечное затмение». С. 92–99.

Интересно, что подобные аномалии наблюдаются не только в чистых ИЖ, но и в их смесях с водой, что может быть важно, к примеру, при разработке новых типов криопротекторов.

## В порах и каркасах

Пористые среды, такие как цеолиты, сегодня активно используются в различных областях химии, особенно в гетерогенном катализе. В последние два десятилетия умы исследователей занимает новый тип пористых сред – *металлоорганические каркасы* (МОК), способные удерживать внутри своей структуры атомы и молекулы различных веществ.

МОК могут быть легко получены на основе координационных соединений, которые образуются путем самоорганизации ионов металлов и органических лигандов. Этот класс материалов обладает широкими возможностями «тонкой настройки» структуры и функций каркаса под конкретную задачу путем изменения размера пор и структуры активного металлоцентра. Эти потенциальные «материалы будущего» можно использовать для связывания и хранения углекислого и других газов, улавливания вредных примесей из воздуха и воды, преобразования солнечной энергии и даже «адресной» доставки лекарственных препаратов в организме.

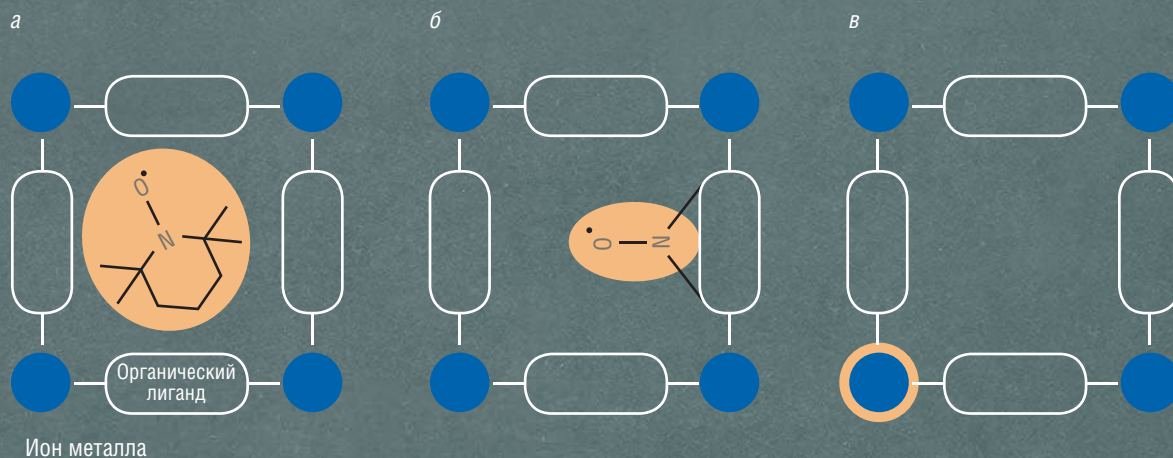
С этой точки зрения дизайн МОК выглядит крайне привлекательным, однако с его реализацией дело обстоит не так просто. Наиболее трудно определить, как те или иные изменения в процессе «настройки» МОК повлияют на его свойства.

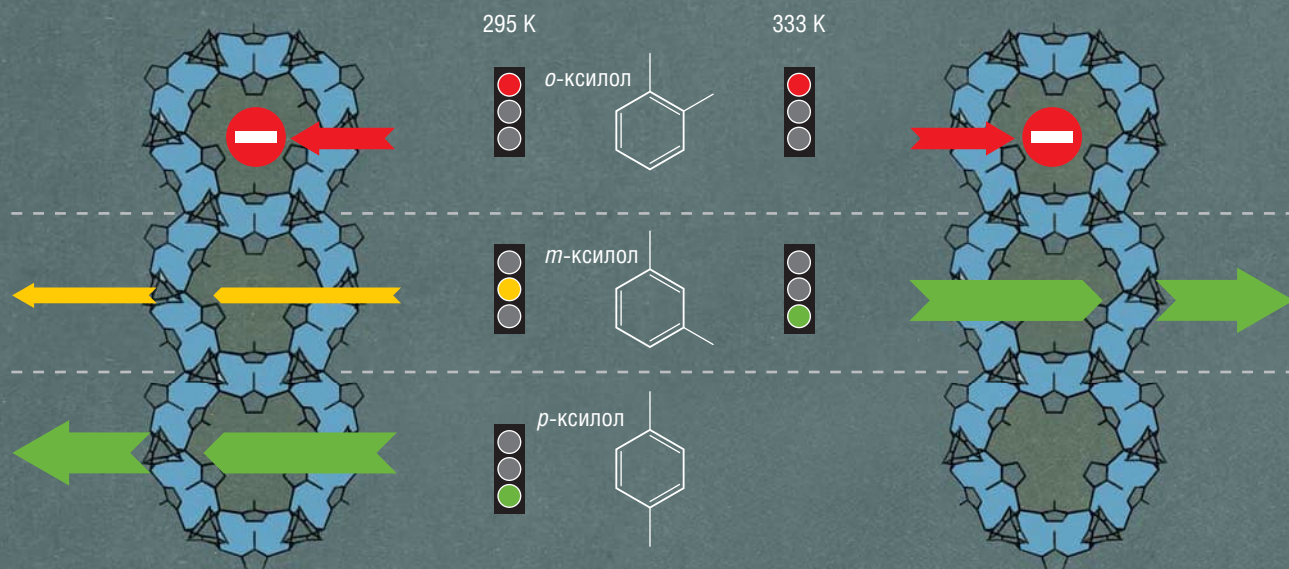
Особенно сложно учесть влияние степени подвижности («гибкости») структурных элементов каркаса на его способность поглощать различные молекулы. Представьте, что мы проектируем гараж для транспортного средства и выбираем размеры балок и ворот таким образом, чтобы машину было удобно парковать. И вдруг выясняется, что в зависимости от температуры воздуха размер дверного проема может уменьшаться чуть ли не вдвое. Разумеется, в таком случае нам совершенно необходимо точно знать, как именно размер проема зависит от внешних условий. Аналогичные ситуации часто встречаются при практических приложениях гибких МОК.

Большинство МОК являются диамагнитными, поэтому, как и в случае ИЖ, при их изучении с помощью ЭПР возникает необходимость использования парамагнитных спиновых зондов. Ими могут быть такие молекулы, которые способны поместиться внутри каркасной структуры, не внося в нее существенных возмущений (например, органический радикал или ион парамагнитного металла).

Недавно в лаборатории ЭПР-спектроскопии был разработан способ введения парамагнитного спинового зонда в полость гибкого МОК ZIF-8. Этот широко известный среди специалистов каркас состоит из больших полостей, соединенных «окнами» меньшего размера, и благодаря набору уникальных свойств является перспективным материалом для сорбции и разделения

Типичные структуры металлоорганических каркасов: с парамагнитным зондом-гостем (а), лигандом (б) и с ионом металла (в) (подсвечены оранжевым фоном)





различных веществ. Пример – разделение смеси пропана и пропилена, что является важной технологической задачей, так как пропилен используют для производства широко востребованного полиэтилена. Высокая эффективность такого разделения обеспечивается тонкой подстройкой размера окон полости ZIF-8. Однако о реальном «действующем» размере этих окон полости до недавних пор было известно немного.

При анализе спектров ЭПР спинового зонда, находящегося внутри полости ZIF-8, выяснилось, что он крайне чувствителен к кислороду воздуха, заполняющему поры. Погружая каркас в жидкость, можно наблюдать, как происходит его заполнение, а варьируя растворители – определить, какие из них входят в полости, а какие – нет. Кроме того, на основе данных о скорости заполнения полостей можно оценить скорости диффузии молекул внутрь каркаса.

В результате с использованием серии растворителей удалось определить реальный размер окон полости ZIF-8 и к тому же выяснить, что он довольно сильно зависит от температуры. При температурах около 90 °С размер окон резко увеличивается, что принципиально меняет проницаемость этого МОК для молекул.

В результате на примере разделения смеси трех ксилолов (важной технологической задачи, поскольку один из ксилолов является исходным мономером для производства полиэтилентерефталата (ПЭТ) – популярного термопластика) был разработан подход, позволяющий выделить каждый из компонентов смеси, варьируя температуру сорбента.

Металлоорганические каркасы можно использовать для эффективного разделения веществ. Пример – разделение ксилолов с помощью МОК ZIF-8. При комнатной температуре (295 K) сквозь «окна» каркаса хорошо проходит только один изомер – p-ксилол. Диффузия m-ксилола очень замедлена, а o-ксилола – вообще запрещена. Однако при температуре 60 °С (333 K) окна МОК слегка расширяются и m-ксилол также начинает эффективно проходить сквозь них, в то время как o-ксилол все еще задерживается. Последовательным пропусканием смеси трех изомеров ксилола через МОК при двух разных температурных условиях можно сначала выделить наиболее ценный p-ксилол, а затем, повысив температуру, разделить оставшиеся два компонента. По: (Polyukhov et al. 2019)

В случае МОК встречаются ситуации, когда один из его структурных элементов (ион металла либо лиганд) сам является парамагнитным. Тогда метод ЭПР может быть применен к изучению его свойств напрямую.

Так, в случае парамагнитного лиганда можно изучить взаимодействия «гостевых» молекул с самим каркасом, а парамагнитного металла – геометрию его локального окружения в каркасе, а также провести идентификацию и измерить расстояния до соседних атомов. Такой подход одинаково эффективен как для изучения изменения структуры МОК при внешних воздействиях, так и для оценки эффективности адсорбции промышленно важных газов (водорода, диоксида углерода и т. д.).

## Метки для белка и ДНК

ЭПР является мощным экспериментальным методом для исследования структуры и функциональных свойств биомолекул. Большинство биополимеров также диамагнитны, поэтому в них требуется селективно (т.е. в четко заданную позицию) ввести спиновую метку с ненулевым магнитным моментом, например тот же нитроксильный радикал. Если таких меток будет две, то между спинами возникнет диполь-дипольное взаимодействие, величина которого определяется расстоянием между метками, и его можно измерить с использованием импульсных методов ЭПР.

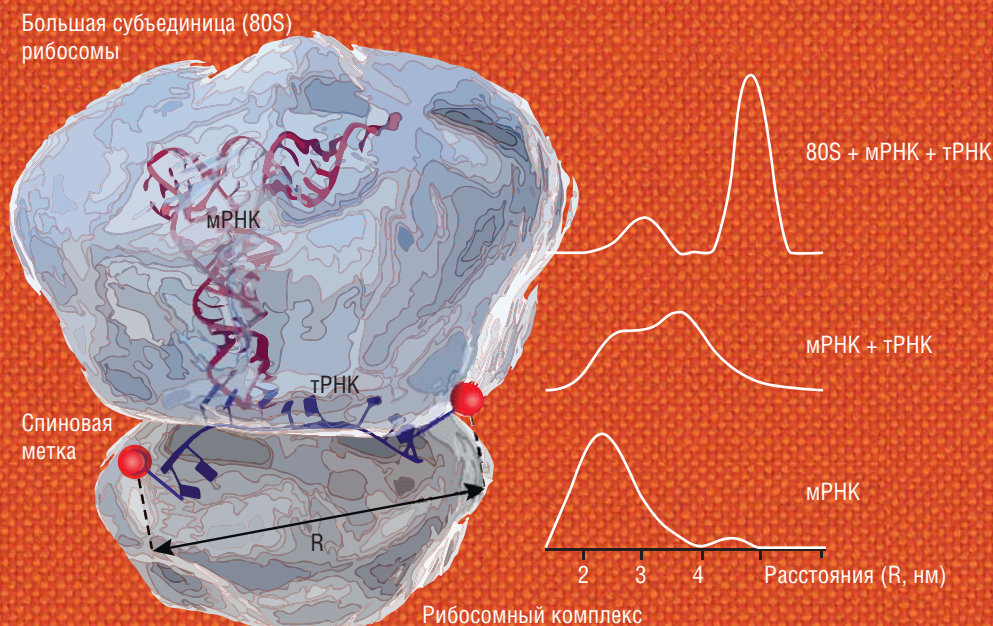
В отличие от широко применяемого рентгеноструктурного анализа, ЭПР-спектроскопия не требует кристаллизации исследуемого объекта, поэтому биомолекулы можно изучать в их естественном состоянии. Поскольку такой метод позволяет получить информацию не только о среднем расстоянии между метками, но и о точном характере распределения этого параметра, можно исследовать системы с «подвижной» пространственной конфигурацией и отслеживать структурные переходы, возникающие в ней в зависимости от тех или иных условий.

Структурные ЭПР-исследования сложных биомолекул удалось провести благодаря тесному сотрудничеству лаборатории с другими институтами СО РАН: Новосибирским институтом органической химии им. Н. Н. Ворожцова и Институтом химической биологии и фундаментальной медицины.

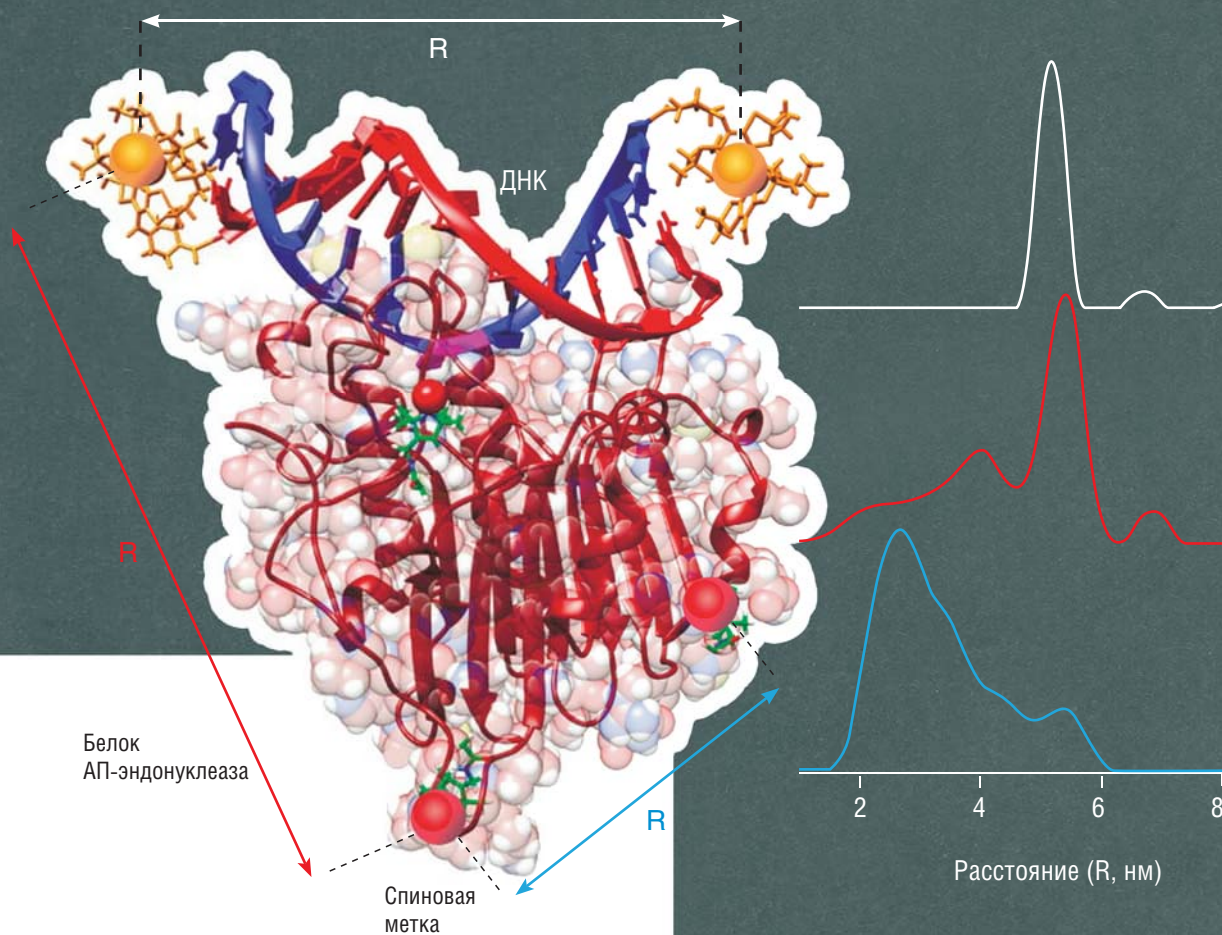
Примером таких работ может служить задача исследования конформационных перестроек, происходящих при связывании регуляторного участка РНК (IRES) вируса гепатита С с *рибосомой* («белковой фабрикой») зараженной клетки человека.

Все известные к тому времени методы введения спиновых меток в нужное место на цепочке РНК были неприменимы к длинным природным молекулам РНК. По этой причине в ИХБФМ СО РАН был разработан оригинальный подход для поиска и «распознавания» целевого участка молекулы, основанный на принципе *комплементарности*, как и в случае формирования двойной спирали ДНК. Так впервые удалось измерить расстояния между спиновыми метками в участке IRES вирусной РНК, которая включает более 330 нуклеотидов и имеет сложную вторичную и третичную структуру.

С помощью ЭПР можно исследовать биополимеры любого размера, а также структурные ансамбли, которые могут быстро изменяться, как, например, комплексы человеческих рибосом с двумя молекулами РНК: *матричной*, по которой собирается белок, и *транспортной*, доставляющей на «фабрику» отдельные аминокислоты. Исследования с помощью ЭПР таких ансамблей, моделирующих этапы синтеза белков у млекопитающих, выявили высокую лабильность комплексов матричной РНК с рибосомами, которые легко распадаются и поэтому не могут быть визуализированы методами рентгеноструктурного анализа и криоэлектронной микроскопии.



Методами импульсного ЭПР с использованием спиновых меток можно отслеживать структурные перестройки в биомолекулах и их многокомпонентных комплексах. Примером может служить измерение распределения расстояний в сложном комплексе из большой субъединицы рибосомы и транспортной и матричной РНК, которые взаимодействуют в процессе синтеза белка



С помощью двух различных спиновых меток можно одновременно измерять сразу три расстояния между разными частями биомолекул, как в этом комплексе ДНК с ферментом АП-эндонуклеазой, участвующей в репарации («ремонте») ДНК.  
 По: (Krumkacheva et al., 2019)

Использование *ортогональных* меток (меток различной природы, например, радикалов с разными магнитно-резонансными параметрами) позволяет одновременно измерять несколько расстояний в одном и том же спин-меченом объекте.

Этот подход применим к сложным многокомпонентным биологическим комплексам, где важно отслеживать структурные перестройки как отдельных частей, так и всего ансамбля в целом. Его перспективность доказало исследование структурных особенностей сложного белково-нуклеинового комплекса, участвующего в *репарации* («ремонте») ДНК. Введение ортогональных меток позволило одновременно отслеживать изменения структуры ДНК при ее связывании с белком и перестройки внутри самого белка, сопровождающие образование комплекса, а также определять степень связывания и взаимное расположение белка и ДНК.

Методология спектроскопии ЭПР в приложении к биополимерам продолжает развиваться, в том числе в направлении преодоления существующих ограничений метода. Так, до последнего времени в исследуемые объекты вводились пары спиновых меток на основе

нитроксильных радикалов, с относительно невысокой стоимостью и высокой стабильностью – для них разработано множество схем селективного введения в биополимеры. Однако нитроксильные радикалы имеют ряд недостатков, и один из самых важных – это не слишком высокая чувствительность метода из-за достаточно большой ширины спектра ЭПР.

Увеличить этот параметр удалось благодаря использованию спиновых меток на основе *триарилметильных радикалов* (ТАМ). ТАМ-метки имеют микросекундные времена релаксации в широком температурном диапазоне, «компактный» интенсивный спектр ЭПР и высокую химическую стабильность даже в живых клетках, что делает эти парамагнитные соединения крайне перспективными для изучения биологических систем

в естественных условиях. К примеру, в лаборатории ЭПР-спектроскопии с использованием ТАМ-меток удалось впервые провести измерение расстояния в двойной спирали ДНК при физиологической температуре (37 °С), рекордно высокой для подобных исследований.

Принципиально новым направлением в области ЭПР биологических систем является идея использовать в качестве спиновой метки долгоживущие фотовозбужденные молекулы, которые, как упоминалось выше, уже применяются в качестве спиновых зондов.

В основном состоянии эти молекулы диамагнитны и обладают нулевым спином  $S = 0$ , но под воздействием лазерного импульса могут эффективно переключаться в возбужденное триплетное состояние со спином  $S = 1$ . В такой молекуле наблюдается неравновесная поляризация электронных уровней, причем разница в их заселенности на один-два порядка превышает таковую в случае стандартных нитроксильных радикалов. В результате при использовании таких фотоиндуцированных ЭПР молекул интенсивность регистрируемого сигнала ЭПР многократно выше.

К примеру, с помощью фотовозбужденной фуллереновой метки можно почти в 1000 раз ускорить измерение расстояний методом ЭПР по сравнению с типичными нитроксильными радикалами, что позволяет достичь рекордно высокой чувствительности.

**В** наши дни ЭПР-спектроскопия является динамично развивающимся методом как в идейном плане (развитие новых методологий), в том числе в направлении преодоления существующих ограничений метода, так и в технологическом (разработка новых технических решений для повышения чувствительности).

Постоянно расширяется и круг задач, к решению которых может быть привлечен метод ЭПР в качестве основного или вспомогательного метода. Перечисленные в публикации примеры являются далеко не полным перечнем исследований, которые проводят ЭПР-спектроскописты новосибирского МТЦ СО РАН. Диапазон задач, решаемых с помощью ЭПР в мире, гораздо шире.

Развитие новых областей применения ЭПР требует смелости и новаторских подходов. При этом, как и повсеместно в современной науке, значимые прорывы часто возникают на пересечении разных научных областей, поэтому в обозримом будущем этот метод не только останется востребованным, но и будет активно применяться для решения все более широкого круга задач. ЭПР *forever*...

#### Литература

Babaylova E. S., Malygin A. A., Lomzov A. A. et al. Complementary-addressed site-directed spin labeling of long natural RNAs // *Nucleic Acids Reseach*. 2016. V. 44. P. 7935–7943.

Ivanov M. Yu., Fedin M. V. Nanoscale heterogeneities in ionic liquids: insights from EPR of spin probes // *Mendeleev Commun*. 2018. V. 28. P. 565–573.

Krumkacheva O. A., Shevelev G. Yu., Lomzov A. A. et al. DNA complexes with human purinic/apurimidine endonuclease 1: structural insights revealed by pulsed dipolar EPR with orthogonal spin labeling // *Nucleic Acids Research*. 2019. V. 47. P. 7767–7780.

Krumkacheva O. A., Timofeev I. O., Politanskaya L. V. et al. Triplet Fullerenes as Prospective Spin Labels for Nanoscale Distance Measurements by Pulsed Dipolar EPR // *Angew. Chem. Int. Ed*. 2019. V. 58. P. 13271–13275.

Malygin A. A., Graifer D. M., Meschaninova M. I. et al. Structural rearrangements in mRNA upon its binding to human 80S ribosomes revealed by EPR spectroscopy // *Nucleic Acids Res*. 2018. V. 46. P. 897–904.

Polyukhov D. M., Poryaev A. S., Gromilov S. A., Fedin M. V. Precise Measurement and Controlled Tuning of Effective Window Sizes in ZIF-8 Framework for Efficient Separation of Xylenes // *Nano Letters*. 2019. V. 19. P. 6506–6510.

Poryaev A. S., Polyukhov D. M., Gjuzi E. et al. Radical-Doped Metal–Organic Framework: Route to Nanoscale Defects and Magnetostructural Functionalities // *Inorg. Chem*. 2019. V. 58. P. 8471–8479.

Shevelev G. Yu., Krumkacheva O. A., Kuzhelev A. A. et al. Physiological-Temperature Distance Measurement in Nucleic Acid using Triarylmethyl-Based Spin Labels and Pulsed Dipolar EPR Spectroscopy // *J. Amer. Chem. Soc*. 2014. V. 136. P. 9874–9877.

Fedin M. V., Veber S. L., Bagryanskaya E. G., Ovcharenko V. I. Electron paramagnetic resonance of switchable copper-nitroxide-based molecular magnets: An indispensable tool for intriguing systems // *Coord. Chem. Rev*. 2015. V. 289–290. P. 341–356.

Veber S. L., Tumanov S. V., Fursova E. Yu. et al. X-band EPR setup with THz light excitation of Novosibirsk Free Electron Laser: goals, means, useful extras // *J. Magn. Reson*. 2018. V. 288. P. 11–22.

Автор и редакция благодарят Казанский (Приволжский) федеральный университет и лично Ф. Р. Вагапову за предоставленные фотоматериалы из архива Е. К. Завойского



# ЯМР:

## раздвигая границы возможного







*Ядерный магнитный резонанс является одним из основных спектроскопических методов в физической химии, ЯМР-спектроскопия уже давно превратилась в один из рутинных инструментов исследований в области химии, биологии, фармакологии, материаловедения и других дисциплин, а магнитно-резонансная томография стала неотъемлемой составляющей современной медицинской диагностики.*

*Наметившаяся в последнее время тенденция к стиранию границ в магнитном резонансе, связанная с перекрестным использованием методик ЯМР жидкости, твердого тела и томографии, приводит к новым открытиям и новым научным проблемам*

Одним из ведущих спектроскопических методов в химии является **ядерный магнитный резонанс**. ЯМР-спектроскопия растворов широко применяется при исследовании динамических процессов, включая разнообразные химические и биохимические реакции, конформационные превращения биомолекул, процессы формирования третичной структуры белков, взаимодействие биомолекул с другими молекулами и др. За развитие методов ЯМР для определения трехмерной структуры биомолекул в жидкости присуждена Нобелевская премия по химии (Курт Вютрих, 2002). ЯМР твердого тела нашел широкое применение при

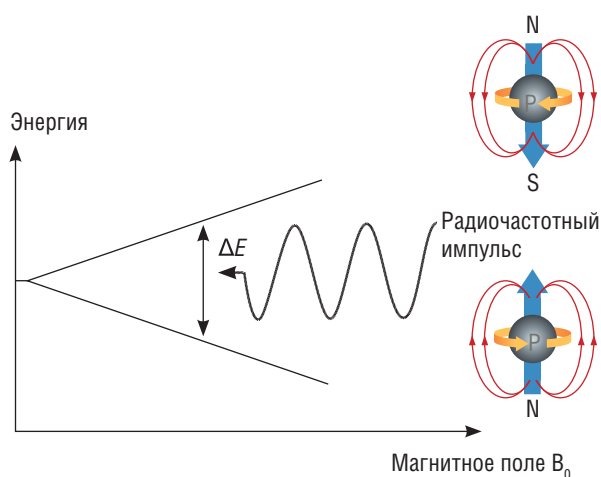
КОПТЮГ Игорь Валентинович – доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель научного направления «Магнитно-резонансная микротомография» МТЦ СО РАН. Автор и соавтор более 200 научных работ и 12 монографий и сборников

© И. В. Коптюг, 2023

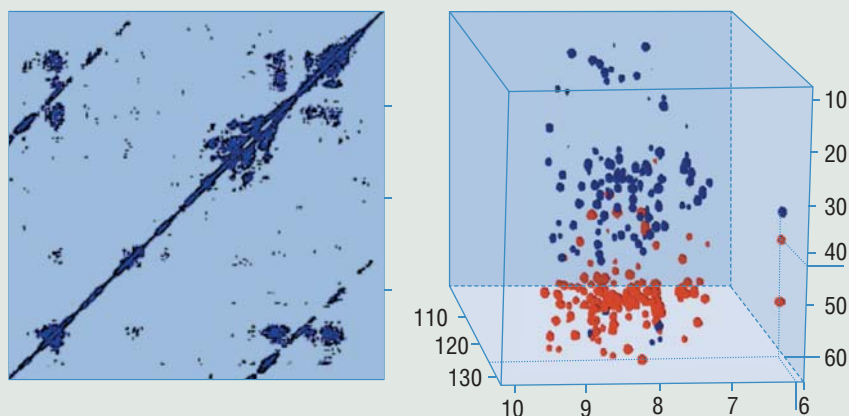
**Ядерный магнитный резонанс основан на эффекте поглощения радиочастотной энергии веществом во внешнем магнитном поле. Этот процесс сопровождается изменением ориентации магнитных моментов (спинов) ядер. Отличие от сигнала эталонного вещества называется химическим сдвигом, который напрямую зависит от строения изучаемого соединения. Химический сдвиг обычно крайне мал и потому измеряется в миллионных долях (1 м. д. = 0,0001%). Современная ЯМР-спектроскопия устремлена во все более высокие магнитные поля, и к настоящему времени уже созданы приборы с частотой протонного ЯМР в 1000 МГц. Такое стремление объясняется тем, что отношение сигнал/шум в экспериментальном спектре ЯМР определяется энергией взаимодействия ядерных спинов с магнитным полем, пропорциональной величине этого поля. Спектральное разрешение также выше в более высоких полях**

**Ключевые слова:** ЯМР-спектроскопия, магнитно-резонансная томография, МРТ, ЯМР-мышь, «ЯМР наизнанку», параводород, поляризация ядер.

**Key words:** NMR spectroscopy, magnetic resonance imaging, MRI, inside-out NMR, parahydrogen, nuclear spin polarization



Величина энергии  $\Delta E$ , необходимой для переориентации спина ядра, меняется в зависимости от его химического окружения. Так, ядра атомов одного сорта в различных окружениях в молекуле дают различные сигналы ЯМР



Многомерный ЯМР позволяет решать задачи, перед которыми «пасует» одномерная ЯМР-спектроскопия. Двумерный (слева) и трехмерный (справа) спектры ЯМР помогают решать проблему перекрытия линий в одномерном спектре ЯМР, возникающую в белковых молекулах вследствие большего числа атомов в сравнении с простым органическим соединением

исследовании состава и структуры различных материалов, их физико-химических превращений, химических реакций на поверхности гетерогенных катализаторов и многого другого. Такой раздел ЯМР, как *магнитно-резонансная томография*, позволяет неразрушающим и безвредным образом изучать морфологию и свойства живых объектов и протекающие в них сложные биопроцессы, включая течение крови, развитие различных патологий тканей, функциональную активность головного мозга и т. п.

Чтобы подчеркнуть полную безопасность исследования для пациентов, ЯМР-томографии пришлось потерять в своем названии букву «Я» и назваться «МРТ». За создание метода МРТ Нобелевская премия была присуждена по физиологии/медицине (Пол Лаутербур и сэр Питер Мансфилд, 2003).

Однако существуют факторы, которые сдерживают более широкое развитие и применение ЯМР в науке и практике. К ним относятся высокая стоимость современного оборудования, необходимость размещения объекта исследования в буквальном смысле внутри прибора и ряд других факторов. В результате современные приборы для ЯМР и МРТ практически невозможно использовать, например, в условиях промышленного производства.

Тем не менее потенциал применения ЯМР на производстве весьма велик. Заманчивой является возможность определения химического состава различных смесей с непрерывным отбором проб из реактора или даже непосредственно внутри технологического трубопровода; свойств полимеров и эластомеров в условиях технологической линии; степени гидратации бетонных изделий и т. п. К сожалению, многие материалы технологических линий и процессов делают их несовместимыми с исследованиями методом ЯМР.

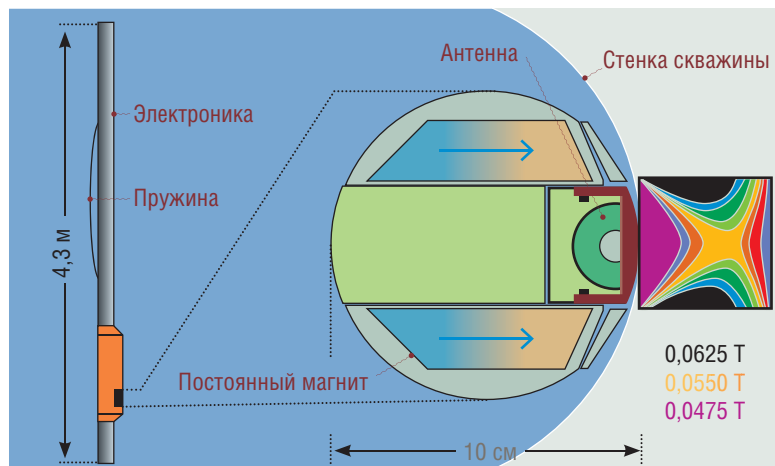
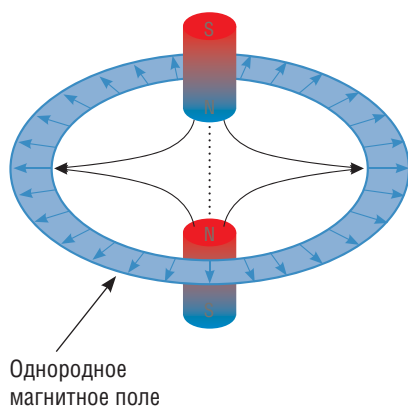
В частности, высокочастотное электромагнитное поле почти не проникает внутрь проводников, что не позволяет получать сигнал ЯМР от веществ в металлических контейнерах и трубопроводах. Значительные количества ионов железа в обычном цементе и различных парамагнитных ионов в горных породах негативным образом отражаются на величине регистрируемого сигнала.

Таким образом, лишь условия лаборатории (клиники) являются оптимальными для работы современных ЯМР-спектрометров и томографов, а за их пределами они, на первый взгляд, оказываются практически бесполезными. К счастью, это не так.

## Непривычный ЯМР

В последние годы в ЯМР наметился ряд новых тенденций, направленных на преодоление имеющихся ограничений. Примечательно, что порой это приводит к опровержению некоторых «непреложных истин». Так, в традиционном ЯМР дорогостоящий прибор в некотором смысле является «центром вселенной», вокруг которого «вращаются» и которому подчиняются объекты исследования. И если объект или процесс по характеристикам (форме, размеру, составу, температуре, давлению и т. п.) не удастся вписать в условия, диктуемые прибором, то его исследование методом ЯМР невозможно.

Создание открытых и мобильных систем для ЯМР и МРТ привело в некотором смысле к смене основной парадигмы, в результате чего в центре оказался объект исследования. Для решения широкого спектра задач за пределами исследовательской лаборатории в большинстве случаев приходится отказаться от применения высокопольных сверхпроводящих магнитов.



Основной принцип «ЯМР наизнанку» состоит в том, что геометрия магнитов и конфигурация их взаимного расположения выбираются таким образом, чтобы область однородности постоянного магнитного поля размещалась вне устройства. Молекулы, находящиеся именно в этой области, и дают сигнал ЯМР, регистрируемый в эксперименте. Например, конфигурация постоянного и переменного магнитных полей датчика, используемого для ЯМР-каротажа буровых скважин, такова, что объем, в пределах которого выполнены условия резонансного поглощения энергии ядерными спинами молекул, расположен внутри горной породы, образующей стенки скважины.  
*По: (Jackson et al., 1980; Kleinberg et al., 1992)*

Использование постоянных магнитов позволяет создавать относительно недорогие специализированные устройства, предназначенные для исследования конкретного объекта и оптимизированные для решения той или иной конкретной задачи. Сегодня достигнут значительный прогресс на пути создания переносных (до 10–20 кг) и мобильных (несколько десятков кг) систем.

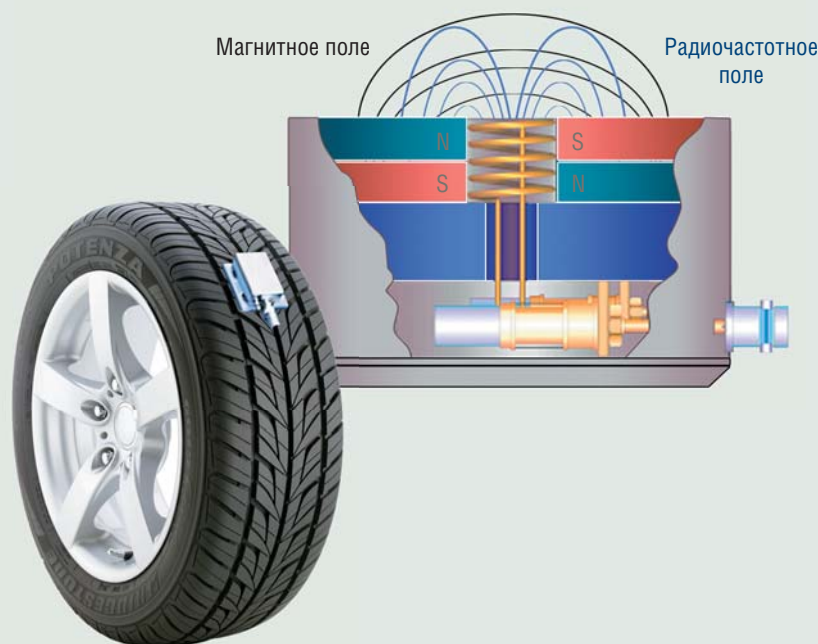
Другая важная концепция – «ЯМР наизнанку» – позволяет отказаться от необходимости размещения объекта исследования внутри датчика (магнита). Для этого применяются магниты и радиочастотные катушки, которые создают соответствующую чувствительную область хоть и вблизи устройства, но за его пределами. Отказ от использования сверхвысоких полей, на первый взгляд, противоречит присущему ЯМР стремлению во все более высокие поля для повышения чувствительности и спектрального разрешения, однако преимущества, связанные с мобильностью устройства и отсутствием ограничений на размер и форму исследуемого объекта, могут в ряде случаев оказаться куда важнее.

Двигателем прогресса в области «ЯМР наизнанку» стали нефтедобыча и нефтеразведка. Именно для ЯМР-каротажа нефтяных скважин впервые было создано устройство, опускаемое в буровую скважину на глубину до 10 км для изучения наличия и свойств жидкой фазы (нефти и воды) в породе, характеристик порового пространства стенок скважины и взаимодействия жидкости с поверхностью пор.

На основе этой концепции создан также и ЯМР-эндоскоп, который имеет внешний диаметр 1,7 мм (!) и может вводиться в крупные сосуды человека для диагностики их состояния.

Одной из наиболее успешных разработок мобильного ЯМР стала ЯМР-мышь – портативный датчик, первоначально предназначавшийся для исследования свойств резинотехнических изделий. С его помощью можно определять состояние покрышки автомобиля без демонтажа колеса, степень поперечного сшивания цепей полимера, исследовать процессы вулканизации, старения полимеров и их набухания в растворителе.

ЯМР-мышь характеризуется значительной неоднородностью приложенного постоянного магнитного поля, что в традиционном ЯМР считается большим недостатком. Однако именно большой градиент магнитного поля устройства позволяет исследовать такие нетрадиционные объекты, как



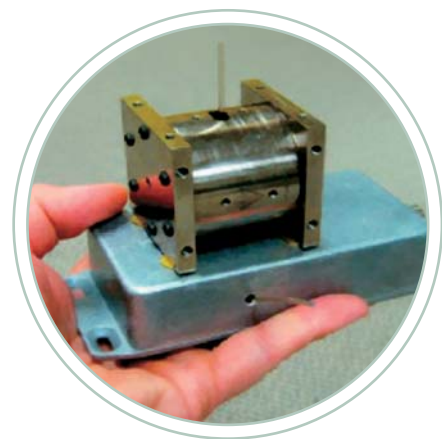
Устройство ЯМР-мышь имеет датчик размером с ладонь. П-образный магнит создает постоянное магнитное поле, которое быстро уменьшается по направлению от поверхности датчика. Значительный градиент магнитного поля в комбинации с переменным магнитным полем определяет в пространстве небольшую область чувствительности датчика, которая находится за его пределами. Изменение частоты переменного поля позволяет перемещать чувствительную область вглубь исследуемого объекта. Значительная величина градиента постоянного поля полезна и для МРТ-исследований твердых материалов с пространственным разрешением в десятки микрон.  
 По: (Blumich et al., 2008)

армированные стальным кордом покрышки, железобетонные конструкции, конвейерные ленты и т. п. Ведь многие исследования невозможно выполнить с использованием традиционного ЯМР в однородном поле – изучить, скажем, состояние знаменитой Моны Лизы, так как для этого потребуется отделить от объекта исследования небольшой фрагмент. Бесконтактные измерения с помощью устройств типа ЯМР-мышь переводят такие исследования в разряд возможных.

## Игра на магнитном поле

Обычно для получения высокого спектрального разрешения в ЯМР-спектроскопии требуется максимально однородное магнитное поле. Таким образом, может показаться, что устройства типа ЯМР-мышь с однородностью поля в десятки и сотни миллионных долей неприменимы для ЯМР-спектроскопии. Но и это препятствие преодолимо, причем как за счет создания устройств с более однородными магнитными полями, так и за счет развития и применения новых методов регистрации сигнала в существенно неоднородных магнитных полях. Поэтому в настоящее время развитие методов спектроскопии ЯМР в неоднородных магнитных полях занимает важное место в магнитном резонансе.

Достижения современного ЯМР способны обеспечить приемлемую чувствительность даже в слабых и сверхслабых магнитных полях, включая ЯМР в магнитном поле Земли (0,00005 Тл). Именно на пути в слабые и сверхслабые магнитные поля специалистов поджидал один из сюрпризов. До недавнего времени считалось, что такие поля бесполезны для спектроскопических приложений ЯМР. Действительно, различия в химических сдвигах ядер в низких полях наблюдать не удастся. Но было экспериментально установлено, что спин-спиновые взаимодействия ядер



Этот миниатюрный спектрометр ЯМР с полем 2 Тл позволяет, например, измерить спектр ЯМР  $^1\text{H}$  этанола на частоте 44,2 МГц. Сорок лет назад спектры такого качества можно было получить только с помощью ЯМР высокого разрешения. Однородность постоянного магнитного поля достаточна для различения сигналов от трех групп молекулы.  
 По: (Blumich et al., 2008)

обеспечивают достаточное количество спектральной информации для интерпретации спектров ЯМР, регистрируемых в полях порядка 0,01 Тл.

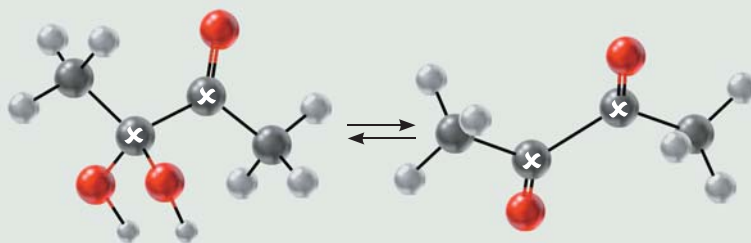
Развитие приложений в слабых полях позволяет преодолеть и еще одно ограничение ЯМР, казавшееся неизбежным, а именно невозможность регистрации сигнала ЯМР от объекта, заключенного в металлический контейнер.

## Спиновые долгожители

При нормальных условиях для протонов в жидкости времена *ядерной спиновой релаксации* обычно лежат в секундном диапазоне. Это означает, что спиновая система полностью «забывает» о любом внешнем воздействии через несколько секунд. Однако многие современные ЯМР- и МРТ-эксперименты построены на том, что регистрация сигнала происходит не сразу, а спустя определенное время после исходного возбуждения спиновой системы. Из-за «забывчивости» спиновой системы не удается измерять низкие скорости течения жидкостей и газов, малые коэффициенты диффузии молекул, слабые межспиновые взаимодействия и многое другое. И до недавнего времени казалось, что это серьезное ограничение обойти уж точно невозможно.

Неожиданный, но приятный сюрприз нашелся и здесь. Оказалось, что даже в жидкости при нормальных условиях спиновая система может «помнить» о своей предистории многократно дольше, чем это диктуется временами релаксации ядерных спинов. Это связано с существованием так называемых *долгоживущих состояний* спиновых систем, времена жизни которых могут превышать времена обычной релаксации на порядок и более.

Надо сказать, что в настоящее время удивление вызывает не сам



Манипулировать долгоживущими состояниями можно с помощью химической реакции. В исходной молекуле диацетила  $\text{CH}_3^{13}\text{C}(=\text{O})^{13}\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$  с карбонильными группами, мечеными изотопом  $^{13}\text{C}$ , два атома  $^{13}\text{C}$  являются эквивалентными и формируют долгоживущее состояние с  $I = 0$ .

При добавлении воды образуется моногидрат  $\text{CH}_3^{13}\text{C}(=\text{O})^{13}\text{C}(\text{OH})_2\text{CH}_3$ , в котором два атома  $^{13}\text{C}$  становятся неэквивалентными. Это позволяет манипулировать состояниями спинов этих ядер и регистрировать их сигнал ЯМР. Добавление ацетона вновь сдвигает равновесие в сторону диацетила и воссоздает долгоживущее состояние с  $I = 0$ .

По: (Warren et al., 2009)

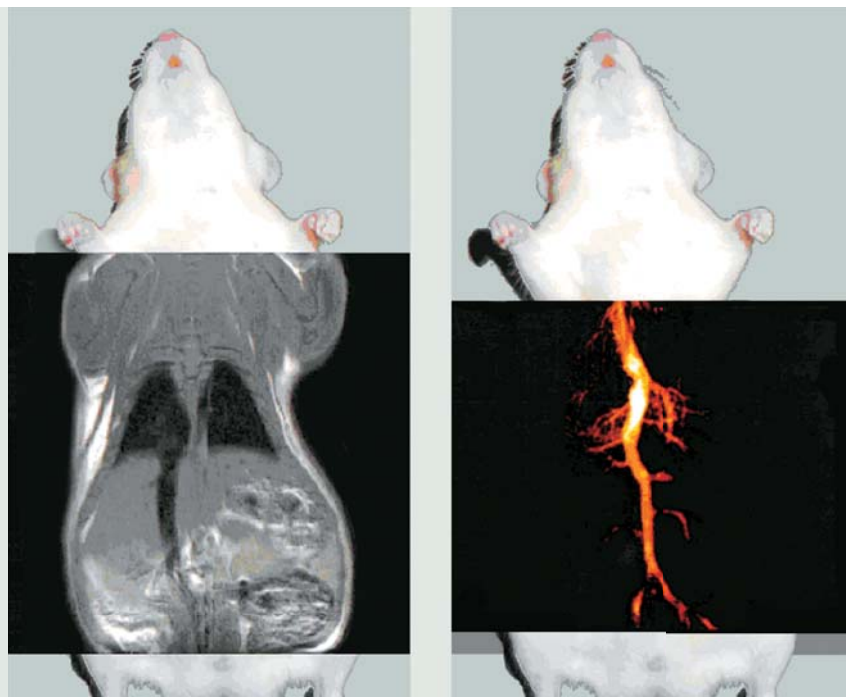
факт существования таких состояний, а то, каким же образом сообществу специалистов в области ЯМР удавалось не замечать этого на протяжении многих лет. Ведь объяснение природы таких состояний достаточно очевидно: это ядерные спиновые состояния групп эквивалентных атомов с нулевым полным суммарным спином. А если нет спина, то нет и ядерной спиновой релаксации.

В результате время жизни такого состояния может на порядки превышать времена спиновой релаксации, что можно использовать для значительного расширения применимости ЯМР к исследованию медленных физических и химических процессов. Однако не все так просто, поскольку состояние с нулевым спином не регистрируется в ЯМР-эксперименте. Трюк состоит в том, чтобы на время приложения импульсной последовательности и регистрации сигнала сделать ядра неэквивалентными, а в промежутке между различными интервалами эволюции спиновой системы эту эквивалентность восстановить.

Такая операция возможна благодаря, например, воздействию постоянного и переменного магнитных полей, обратимых химических превращений и др. Интересные примеры использования долгоживущих состояний включают исследование медленных диффузионных процессов и динамики медленных химических превращений. Однако это лишь первые шаги, и научное сообщество ожидает новые достижения и сюрпризы.

## Параводородный усилитель

Другим примером долгоживущего спинового состояния является *параводород* – ядерный спиновый изомер молекулы  $\text{H}_2$  с нулевым суммарным спином. Для использования особых свойств параводорода также необходимо сделать два атома водорода неэквивалентными. Так, еще в 1987 г.



Магнитно-резонансная томография позволяет по сигналу ЯМР  $^1\text{H}$  получить анатомическое изображение мыши (слева) и ангиографическое изображение кровеносных сосудов по сигналу ЯМР  $^{13}\text{C}$  после внутривенного введения гиперполяризованного контрастного агента (справа). Ангиографическое изображение получено за 0,9 с благодаря огромному усилению сигнала ЯМР в результате эффекта ИППЯ для диметилового эфира малеиновой кислоты, возникающего при гидрировании соединения-предшественника параводородом.

По: (Golman et al., 2001)

было показано, что использование параводорода в гомогенных каталитических реакциях гидрирования непредельных соединений приводит к значительному усилению сигнала ЯМР в продуктах реакции – так называемой *индуцированной параводородом поляризации ядер* (ИППЯ). Это усиление может составлять порядка 10 000 в магнитных полях современных ЯМР-спектрометров.

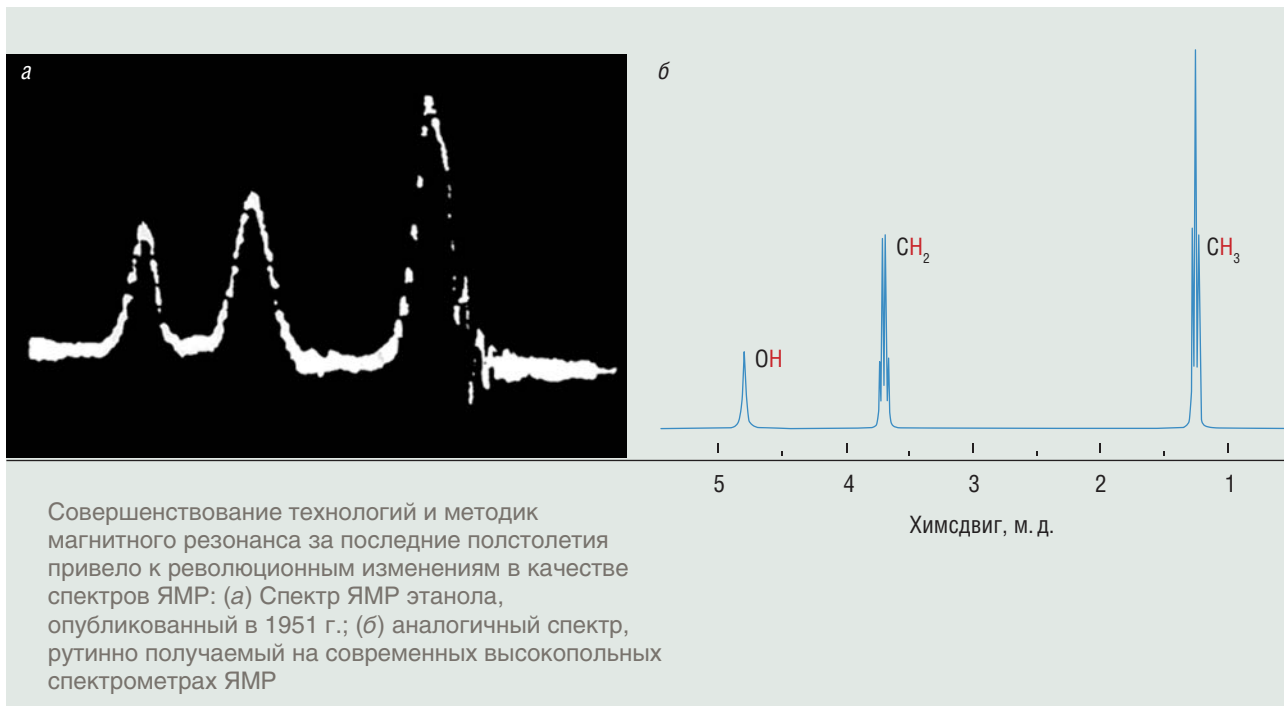
Такое огромное усиление сигнала значительно расширяет возможности применения ЯМР в гомогенном катализе, позволяя более детально исследовать механизмы гомогенных каталитических процессов, регистрировать методом ЯМР короткоживущие промежуточные состояния и т. п. Более того, усиление сигнала ЯМР на несколько порядков имеет серьезные последствия и для МРТ. Так, в настоящее время ведутся работы по исследованию методами ЯМР/МРТ процессов метаболизма *in vivo*, когда введенное в живой организм поляризованное вещество претерпевает там биохимические превращения, позволяя усилить сигнал ЯМР продуктов этих превращений. Для этих же целей используются и другие методы гиперполяризации ядерных спинов.

В то же время в гетерогенных каталитических процессах получение ИППЯ до недавнего времени считалось невозможным, поскольку гетерогенным катализаторам промышленного гидрирования присущ совершенно иной механизм реакции, который, казалось, не дает шансов для наблюдения ИППЯ. Однако и на этом

направлении у «невозможного» удалось отбить новые территории для научных исследований и практических приложений магнитного резонанса. Оказалось, что для ряда гетерогенных катализаторов гидрирования можно наблюдать усиление сигнала ЯМР продукта при использовании в реакции параводорода.

Этот примечательный факт делает возможным разработку новых высокочувствительных методов ЯМР для каталитических исследований, а также создание высокоэффективных процессов для получения гиперполяризованных чистых жидкостей и газов, на основе которых можно развивать новейшие биомедицинские и технические приложения метода ЯМР/МРТ. Развитие методов гиперполяризации ядерных спинов имеет особую актуальность в контексте упомянутых выше исследований и приложений в слабых и сверхслабых магнитных полях, где вопросы чувствительности имеют первоочередное значение, а получаемые коэффициенты усиления сигнала еще выше.

Итак, магнитный резонанс преодолел очередной виток спирали своего развития. В результате мы получили возможность регистрировать в слабых и неоднородных магнитных полях спектры примерно такого же качества, которое в ЯМР высокого разрешения было доступно полвека назад. Возникает вопрос: а является ли такое «развитие» движением вперед? Без сомнения, да. Технологии и методики постоянно совершенствуются, и еще через некоторое



время качество спектров в низких и неоднородных полях приблизится к тому, которое доступно сегодня при использовании высокопольных спектрометров ЯМР.

Однако наиболее важным аспектом здесь является то, что делается это отнюдь не как альтернатива высокопольной ЯМР-спектроскопии и томографии, а как развитие метода с целью его распространения на огромный круг существенно иных задач, которые по-прежнему не могут быть решены с помощью суперсовременного и супердорогого высокопольного оборудования. В результате такой диверсификации направлений развития метода ЯМР и доступных приложений границы возможного в магнитном резонансе удалось существенно раздвинуть. И это еще далеко не предел.

Редакция благодарит  
к. х. н. Н. И. Сорокина  
и к. г.-м. н. В. Д. Ермикова  
за помощь в подготовке  
статьи

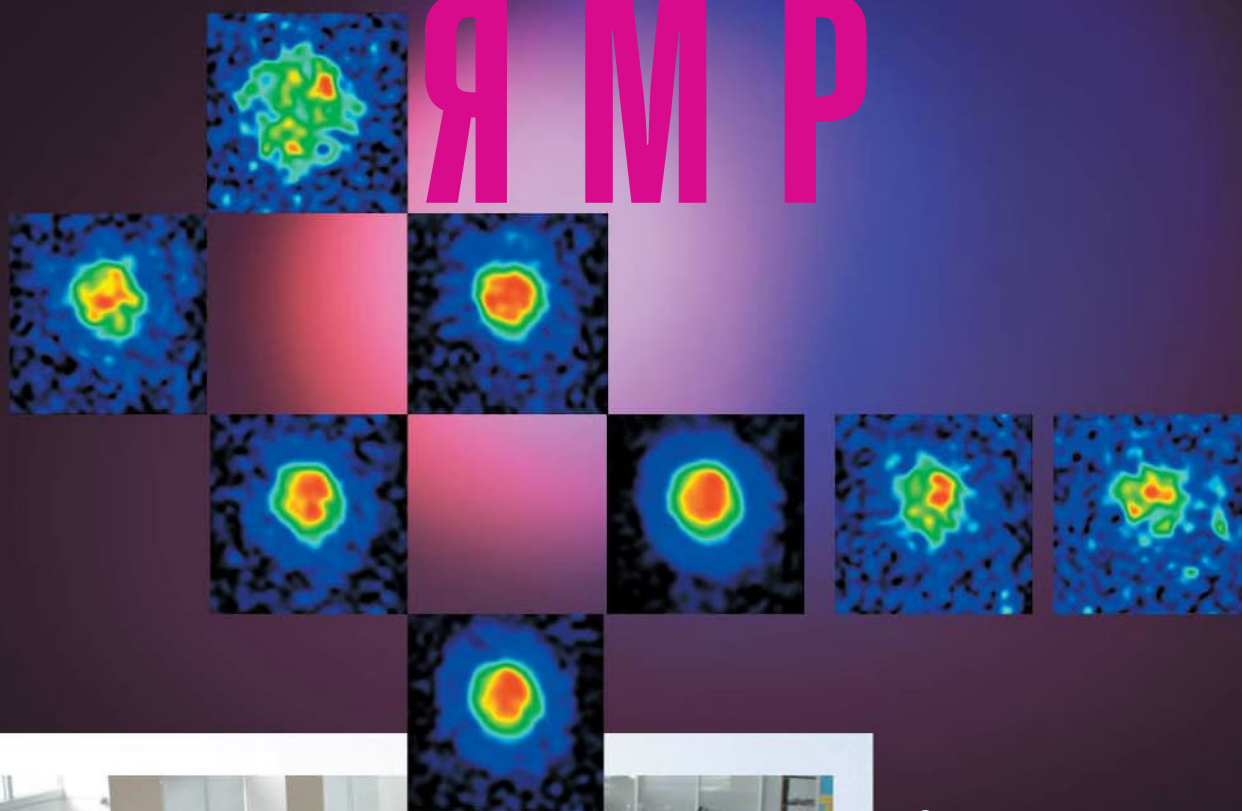
#### Литература

- Blumich B., Perlo J., Casanova F. *Mobile single-sided NMR* // *Progr. NMR Spectr.* 2008. V. 52. P. 197–269.
- Blumich B., Anferova S., Kremer K., et al. *Unilateral NMR for quality control: The NMR-MOUSE* // *Spectroscopy*. 2003. V. 18. P. 18–32.
- Blumich B., Casanova F., Appelt S. *NMR at low magnetic fields* // *Chem. Phys. Lett.* 2009. V. 477. P. 231–240.
- Blumich B., Casanova F., Dabrowski M., et al. *Small-scale instrumentation for nuclear magnetic resonance of porous media* // *New J. Phys.* 2011. V. 13. 015003.
- Kleinberg R.L., Sezginer A., Griffin D.D., Fukuhara M. *Novel NMR apparatus for investigating an external sample* // *J. Magn. Reson.* 1992. V. 97. P. 466–485.
- Koptyug I. V., Kovtunov K. V., Burt S. R., Anwar M. S., et al. *Para-Hydrogen-induced polarization in heterogeneous hydrogenation reactions* // *J. Amer. Chem. Soc.* 2007. V. 129. P. 5580–5586.
- Kovtunov K. V., Beck I. E., Bukhtiyarov V. I., Koptyug I. V. *Observation of parahydrogen-induced polarization in heterogeneous hydrogenation on supported metal catalysts* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008. V. 47. P. 1492–1495.
- Pileio G., Carravetta M., Hughes E., Levitt M. H. *The long-lived nuclear singlet state of  $^{15}\text{N}$ -nitrous oxide in solution* // *J. Amer. Chem. Soc.* 2008. V. 130. P. 12582–12583.
- Sarkar R., Vasos P. R., Bodenhausen G. *Singlet-state exchange NMR spectroscopy for the study of very slow dynamic processes* // *J. Amer. Chem. Soc.* 2007. V. 129. P. 328–334.
- Warren W. S., Jenista E., Branca R. T., Chen X. *Increasing hyperpolarized spin lifetimes through true singlet eigenstates* // *Science*. 2009. V. 323. P. 1711–1714.



# Такой чувствительный Я М Р

П. С. ШЕРИН,  
О. Б. МОРОЗОВА,  
К. В. КОВТУНОВ,  
И. В. КОПТЮГ,  
К. Л. ИВАНОВ,  
Н. А. КУЗНЕЦОВ,  
Д. А. БАРСКИЙ,  
Е. С. ДЬЯКОНОВА,  
Л. В. ЯНЬШОЛЕ,  
А. В. ЮРКОВСКАЯ,  
О. С. ФЕДОРОВА



*Слева* – новые мощные ЯМР-спектрометры в Международном томографическом центре СО РАН (Новосибирск), один из которых (с рабочей частотой 700 МГц) приобретен на средства мегагранта; *слева вверху* – МРТ-изображение фантома, наполненного гиперполяризованным пропаном, и шара с водой





Сотрудники лаборатории применения магнитного резонанса Новосибирского государственного университета:

*слева направо верхний ряд* – канд. физ.-мат. наук П. С. ШЕРИН, канд. хим. наук О. Б. МОРОЗОВА, д-р хим. наук К. В. КОВТУНОВ, д-р хим. наук, чл.-корр. РАН И. В. КОПТЮГ и д-р физ.-мат. наук К. Л. ИВАНОВ (Международный томографический центр СО РАН, Новосибирск), д-р хим. наук Н. А. КУЗНЕЦОВ (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск), канд. хим. наук Д. А. БАРСКИЙ (МТЦ СО РАН);  
*нижний ряд* – канд. хим. наук Е. С. ДЬЯКОНОВА (ИХБФМ СО РАН), канд. хим. наук Л. В. ЯНЬШОЛЕ, д-р физ.-мат. наук А. В. ЮРКОВСКАЯ (МТЦ СО РАН), д-р хим. наук О. С. ФЕДОРОВА (ИХБФМ СО РАН)

**Ключевые слова:** ядерный магнитный резонанс, магнитно-резонансная томография, спиновая гиперполяризация ядер, свободные радикалы, параводород, перенос поляризации, репарация ДНК, катаракта.

**Key words:** nuclear magnetic resonance, magnetic resonance imaging, spin hyper-polarization, para-hydrogen, polarization transfer, DNA repair, cataract

© П. С. Шерин, О. Б. Морозова, К. В. Ковтунов, И. В. Коптюг, К. Л. Иванов, Н. А. Кузнецов, Д. А. Барский, Е. С. Дьяконова, Л. В. Яньшолле, А. В. Юрковская, О. С. Федорова, 2023

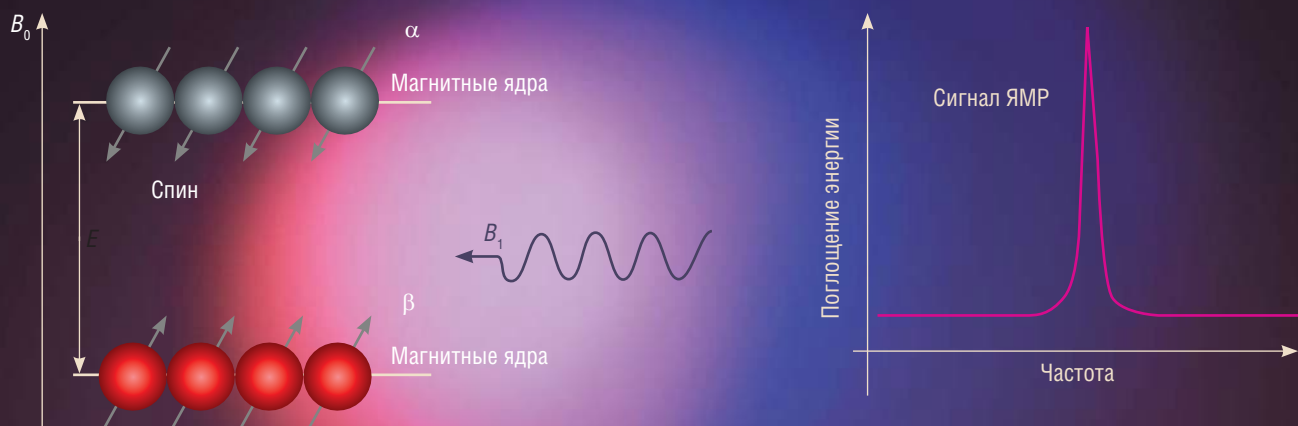
*В 2011 г. в Новосибирском государственном университете на грант Правительства РФ была создана лаборатория применения магнитного резонанса под руководством проф. Р. Каптейна (Университет Утрехта, Нидерланды). В рамках лаборатории были разработаны новые подходы для значительного повышения чувствительности ЯМР-спектроскопии и томографии, которые открывают новые возможности для исследования быстропротекающих химических реакций в биологических системах, белково-нуклеиновых взаимодействий, а также для дальнейшего развития медицинских приложений, таких как томографическое исследование легких, которое практически невозможно провести с помощью традиционного метода*

Один из наиболее эффективных современных методов анализа структуры соединений на молекулярном уровне основывается на явлении *ядерного магнитного резонанса (ЯМР)*, которое возникает при взаимодействии магнитных ядер с внешним магнитным полем. Само явление было официально открыто американскими учеными Ф. Блохом и Э. М. Парселлом в 1946 г., хотя теоретически оно было предсказано ранее; для электронов же явление магнитного резонанса впервые экспериментально наблюдалось русским исследователем Е. Завойским еще в 1944 г.

В первых ЯМР-спектрометрах на образец, помещенный в постоянное магнитное поле, непрерывно подавалось переменное радиочастотное излучение. Сегодня для получения отклика спиновой системы используют короткие радиочастотные импульсы; получили широкое развитие и многоимпульсные методы ЯМР. Таким образом стало возможным получение не только одномерных (т.е. на одной частоте) спектров ЯМР, но и двумерных, трехмерных и даже многомерных. Анализ таких спектров позволяет получить самую

разнообразную и очень детальную информацию о молекулах, включая их ориентацию, пространственную структуру, межмолекулярные взаимодействия и т.п.

В результате современная ЯМР-спектроскопия стала мощным исследовательским инструментом не только в неорганической химии, но и в исследовании биологических макромолекул, таких как белки и нуклеиновые кислоты. Сложно переоценить и важность использования в медицине такого неинвазивного диагностического метода, как *магнитно-резонансная томография*



При помещении в сильное постоянное магнитное поле ( $B_0$ ) образца, имеющего магнитные ядра, происходит расщепление их спиновых уровней энергии: ядра со спинами, направленными вдоль поля (состояние  $\beta$ ), имеют меньшую (на величину  $E$ ) энергию, чем с направленными против поля (состояние  $\alpha$ ). Приложение радиочастотного магнитного поля  $B_1$  в направлении, перпендикулярном  $B_0$ , вызовет переходы между спиновыми состояниями, если будет выполнено условие резонанса:  $h\nu = E$ . При этом в спектре ЯМР (справа) на частоте  $\nu$  появится линия резонансного поглощения энергии

### ЧТО ТАКОЕ ЯМР?

Метод ядерного магнитного резонанса основан на эффекте резонансного поглощения электромагнитных волн веществами, имеющими ядра с не равным нулю собственным моментом импульса – *спином*. Благодаря квантовой природе спин может принимать лишь дискретные, строго определенные значения, представляющие собой произведение целого либо полуцелого числа и постоянной Планка.

Ненулевым спином обладают многие элементарные частицы (например, спин электрона и протона равен  $1/2$ ), а спин ядра дейтерия равен 1. Для ЯМР-экспериментов наиболее удобными являются ядра со спином  $1/2$ , например,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ . «Нужные» изотопы некоторых элементов встречаются в природе в достаточной концентрации, для других требуется изотопное обогащение образца.

Для регистрации спектров ЯМР образец помещают в сильное магнитное поле: чем сильнее будет поле, тем выше чувствительность и спектральное разрешение. При этом, в соответствии с законами квантовой механики, магнитное ядро со спином  $1/2$  будет находиться в одном из двух

состояний: со спином, направленным вдоль либо против направления поля.

Расщепление энергетических спиновых уровней в магнитном поле будет прямо пропорционально его величине. Часто, используя связь энергии  $E$  и частоты  $\nu$ , задаваемую знаменитой *формулой Планка* ( $E = h\nu$ ), расстояние между энергетическими уровнями измеряют не в энергетических, а в частотных единицах. Например, в магнитном поле с индукцией 7 Тл расщепление энергетических уровней протонов соответствует частоте 300 МГц, а ядер  $^{13}\text{C}$  – примерно 75 МГц. Таким образом, характерные частоты поглощения попадают в радиодиапазон электромагнитных волн.

Для наблюдения эффекта ЯМР требуется, помимо приложения сильного постоянного магнитного поля, еще и переменное радиочастотное поле с частотой, равной  $E/h$ . Тогда спины образца начинают резонировать, «чувствовать» воздействие электромагнитного излучения, и он начинает поглощать энергию. В ином случае образец останется «прозрачным» для электромагнитной волны

(МРТ). Поэтому так востребованы и значимы разработки, связанные с повышением чувствительности ЯМР.

## К неравновесной поляризации

Несмотря на многочисленные достоинства, ЯМР-спектроскопия обладает одним существенным недостатком – относительно низкой чувствительностью. Это связано, во-первых, с трудностью регистрации квантов электромагнитной волны с низкой энергией, которые поглощаются либо излучаются спиновой системой, а во-вторых, со слабой «поляризацией» спиновой системы, на чем остановимся подробнее.

Дело в том, что даже в самых мощных доступных магнитных полях энергия резонансного поглощения существенно меньше энергии теплового движения частиц. В результате в равновесных условиях вследствие бoльцмановского распределения по энергиям населенность состояний «спин вдоль поля» и «спин против поля» практически совпадает: разность между ними составляет не более 0,01% от общей суммы населенностей.

Другими словами, в обычных условиях при взаимодействии с электромагнитной волной спиновая система излучает и поглощает практически одинаковое число квантов: фактически лишь 0,01% всех спинов в образце дают вклад в наблюдаемый сигнал ЯМР! В то же время, если каким-либо образом повысить степень поляризации спиновой системы, то сигнал ЯМР пропорционально возрастет. Максимальное возможное усиление сигнала будет соответствовать ситуации, когда все спины будут находиться в одном и том же состоянии.

Даже относительно небольшой сдвиг в состоянии равновесной поляризации позволяет значительно



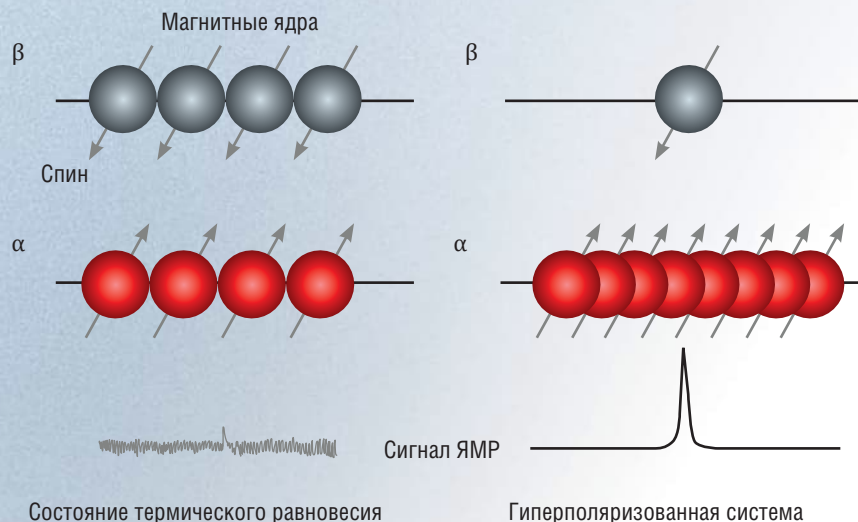
### РОБЕРТ КАПТЕЙН – ОДИН ИЗ ОСНОВАТЕЛЕЙ СПИНОВОЙ ХИМИИ

Известный голландский ученый, проф. Р. Каптейн в 1969 г., будучи еще аспирантом, предложил объяснение эффекта *химической поляризации ядер* – возможно, наиболее яркого проявления влияния спиновых степеней свободы на реакционную способность молекул, став одним из основателей нового направления в химии.

В дальнейшем научные интересы Каптейна сместились в сторону биологических приложений спектроскопии ядерного магнитного резонанса, и в 1975 г. он возглавил национальный центр ЯМР-исследований биомолекул при Университете Гронингена (Нидерланды), который приобрел ЯМР-спектрометр, работавший на самой высокой в то время частоте (360 МГц). Затем ученый стал работать в университете Утрехта, где в распоряжении группы Каптейна оказалось лучшее научное оборудование. Сейчас там имеется девять ЯМР-спектрометров, охватывающих диапазон электромагнитных частот от 360 до 900 МГц. Кроме того, там был создан мощный вычислительный кластер и химическая лаборатория для синтеза белков, в том числе изотопно-замещенных.

Уже в 1990-е гг. группа Каптейна стала не только национальным исследовательским центром, но и одной из ведущих био-ЯМР лабораторий в мире, а также одной из трех ЯМР-лабораторий, финансируемых ЕС. Ученые достигли значительного прогресса в изучении белков, участвующих в регуляторных генных процессах, в том числе были установлены структуры генно-регуляторных белков, глюкокортикоидных рецепторов и т. д., а также исследована система контроля синтеза и специфичность действия белка-репрессора лактозы.

Основой организации новосибирской лаборатории в рамках правительственной программы «мегагрантов» стали давние прочные связи Каптейна с Новосибирским научным центром, в частности с тогдашним директором Международного томографического центра (МТЦ) СО РАН академиком Р. З. Сагдеевым, который на момент знакомства с Каптейном в 1970-х гг. был заведующим лабораторией в Институте химической кинетики и горения СО РАН. С момента основания МТЦ в институте сформировался сильный научный коллектив, активно работающий в области спектроскопии и томографии магнитного резонанса, спиновой химии и химической кинетики. Совместно с сотрудниками лаборатории исследования модификации биополимеров Института химической биологии и фундаментальной медицины они и составили костяк лаборатории по применению магнитного резонанса под руководством Р. Каптейна



В равновесных условиях число спинов магнитных ядер, находящихся в  $\alpha$ - и  $\beta$ -состоянии, отличается очень незначительно. Для сильно поляризованной системы разность населенностей состояний значительна: в данном примере почти все спины находятся в одном состоянии. В результате при проведении ЯМР-исследования этого образца отношение сигнал/шум в спектре будет значительно больше, что означает значительное увеличение чувствительности метода

расширить возможности ЯМР-методов, не прибегая ко множеству повторений обычных экспериментов, достаточно медленных.

Хотя в настоящее время имеется целый ряд методов создания спиновой гиперполяризации, упомянем только два из них, которые используют химические реакции для создания «гиперполяризованных» спинов: *химическая поляризация ядер (ХПЯ)* и *индуцируемая параводородом поляризация ядер (ИППЯ)*.

## Метод поляризации ядер

В методе ХПЯ поляризация ядерных спинов создается в результате реакции пар радикалов (частиц с неспаренным электроном) в постоянном магнитном поле. Эта реакция идет успешно в том случае, когда электронные спины находятся в строго определенном положении, а именно – антипараллельно. В ином случае первым этапом реакции станет электронная спиновая конверсия, скорость которой будет определяться так называемым *сверхтонким взаимодействием* электронных и ядерных спинов. Получившиеся в конечном итоге продукты реакции оказываются обогащенными определенными спиновыми состояниями магнитных ядер, т. е. неравновесно поляризованными (Salikhov, Molin, Sagdeev, *et al.*, 1984).

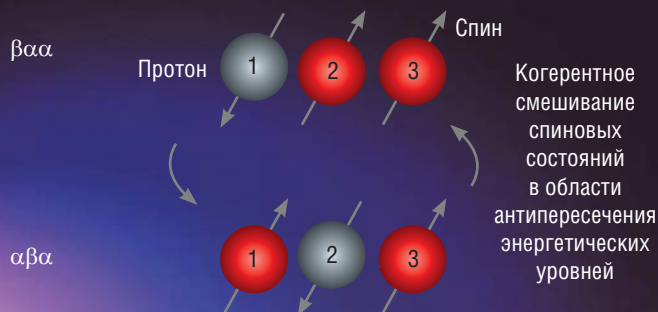
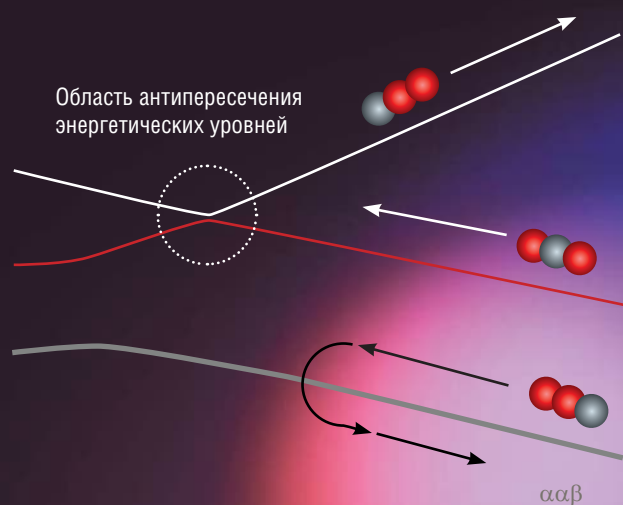
В методе ИППЯ для поляризации ядерных спинов используют молекулы параводорода. Дело в том, что пара ядер молекулы водорода  $H_2$  может находиться в двух разных спиновых состояниях: в триплетном, когда спины ядер сонаправлены (*ортоводород*), и в *синглетном*, если спины направлены противоположно друг другу (*параводород*). В равновесных условиях при комнатной температуре орто- и параводород присутствуют

в газовой фазе в соотношении 3:1, однако это соотношение относительно несложно изменить в пользу параводорода и таким образом поляризовать спиновую систему. Однако здесь есть один нюанс: законы квантовой механики (*правила запрета*) не позволяют воздействовать на синглетное состояние двух спинов при помощи резонансного излучения, поэтому обогащение молекулярного водорода параводородом приведет лишь к падению сигнала от молекулы  $H_2$ .

Запрет можно обойти, если с помощью каталитического гидрирования присоединить два водородных атома к молекуле-субстрату таким образом, чтобы у них появилось разное химическое окружение. Это позволит получить от продукта реакции сигналы ЯМР весьма высокой интенсивности (Natterer, Bargon, 1997).

Итак, создать неравновесную поляризацию спинов можно в ходе химических реакций. Но на это обстоятельство можно посмотреть и с другой стороны: спиновая гиперполяризация несет информацию о химических процессах, которые привели к ее формированию. Быстрые же реакции с участием радикальных частиц играют важную роль во многих химических и биологических процессах, и тот же метод ХПЯ является крайне полезным, а в некоторых случаях и единственным инструментом для их изучения.

Как правило, химическая поляризация ядер сохраняется в продуктах реакции в течение нескольких секунд и несет информацию о частицах, реагирующих в интервале от нано- до микросекунд. При этом в спектре ЯМР можно выделить сигналы отдельных атомов в молекуле и анализировать поляризацию каждого из них, что дает возможность устанавливать тонкие детали строения короткоживущих радикалов и определять скорости и пути радикальных реакций.



В спиновой системе  $\alpha$ -CH и  $\beta$ -CH<sub>2</sub> протонов ряда природных аминокислот происходит перенос спиновой поляризации за счет смешивания состояний в области антипересечения уровней. Смешивание происходит для состояний  $\alpha\beta\alpha$  и  $\beta\alpha\alpha$ , в результате чего спины 1 и 2 синхронно переворачиваются и обмениваются поляризацией

### УРОВНИ ДОЛЖНЫ БЫТЬ АНТИПЕРЕСЕЧЕННЫМИ!

За последние десять лет в области спиновой гиперполяризации были достигнуты большие успехи, но применение неравновесно поляризованных спинов по-прежнему сталкивается с рядом трудностей. Актуальной проблемой является перенос поляризации со спинов, поляризованных непосредственно в процессе приготовления неравновесной спиновой системы, на другие ядра, более удобные для регистрации ЯМР-сигналов. Например, в случае ИППЯ (индуцируемой параводородом поляризации ядер) поляризация создается только между протонами <sup>1</sup>H, в то время как для наблюдения часто предпочтительнее ядра <sup>13</sup>C. В рамках работ по мегагранту был достигнут значительный прогресс в развитии методов переноса неравновесной спиновой поляризации на основе концепции так называемых *антипересечений уровней спиновой системы*. Ю. Вигнер и Дж. фон Нейман еще в 1929 г. установили, что подобное явление в квантовомеханической системе возникает, когда энергетические уровни ее элементов в первом приближении совпадают («пересекаются»). Однако в присутствии

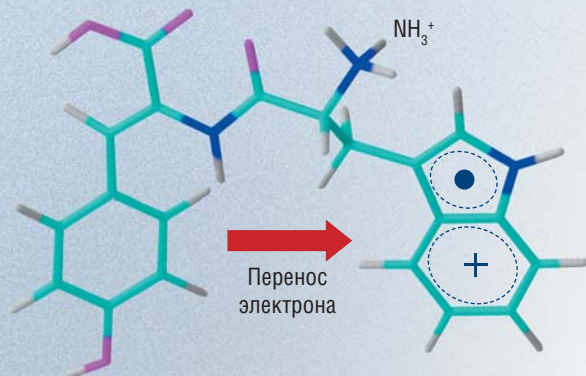
возмущения (в нашем случае – взаимодействия между спинами), которое смешивает исходные состояния, условие пересечения уровней выполнить невозможно: происходит их своеобразное «расталкивание» (антипересечение). Важно, что в областях антипересечения уровней происходит эффективное смешивание исходных состояний системы, поэтому последние можно определенным образом менять, т. е. переносить спиновую поляризацию.

В Новосибирске было разработано несколько схем экспериментов по переносу спиновой гиперполяризации. Для выполнения условий пересечения уровней либо переключалось внешнее магнитное поле (для чего была создана уникальная установка ЯМР с переключением поля), либо включались радиочастотные поля со строго определенными параметрами. Все это позволило сформулировать весьма простые правила наиболее эффективного переноса поляризации и определить его пути (Ivanov, Pravdivtsev, Yurkovskaya *et al.*, 2014).

Примером служит проведенное в Новосибирске исследование внутримолекулярного переноса электрона в окисленных дипептидах, содержащих аминокислоты тирозин, триптофан и глицин. Для изучения реакций радикалов тирозина и триптофана из-за их короткого времени жизни традиционные методы (например, регистрация сигналов магнитного резонанса их неспаренных электронов), как правило, непригодны. Методы же оптической спектроскопии, обладая хорошим

временным разрешением, не позволяют различить формы радикальных частиц.

С помощью ХПЯ удалось выяснить, что скорость переноса электрона с остатка тирозина на радикал триптофана изменяется на два порядка в зависимости от заряда и положения концевой аминогруппы. В то же время для рН-зависимой скорости переноса электрона в обратном направлении разница не столь существенна: максимальная и минимальная константы скорости



Дипептид триптофан-тирозин



Дипептид тирозин-триптофан

С помощью метода химической поляризации ядер установлены особенности внутримолекулярного переноса электрона в пептидах, содержащих важнейшие аминокислоты триптофан и тирозин, в кислотных водных растворах. Оказалось, что перенос не определяется окислительно-восстановительными потенциалами аминокислотных остатков, а всегда происходит в направлении положительно заряженной аминогруппы

при фиксированном значении рН различаются только в 4 раза. Полученные результаты объясняются более существенным дестабилизирующим влиянием положительного заряда аминогруппы на радикал триптофана, чем на радикал тирозина. Кроме того, было обнаружено, что наличие глицинового разделителя уменьшает разность окислительно-восстановительных потенциалов триптофана и тирозина. Следовательно, все эти факторы могут влиять на выбор пути при миграции электрона в белковых молекулах, находящихся в определенных функциональных состояниях, т. е., другими словами, влиять на работу фермента.

## МРТ на пропане

Существенным прорывом новосибирских исследователей стало развитие подхода, позволяющего использовать метод ИППЯ для получения поляризованных «неблагородных» газов и их применения в МРТ.

Говоря о медицинской МРТ, необходимо упомянуть, что магнитно-резонансная томографическая диагностика традиционно ориентирована на использование сигнала ЯМР протонов, в составе воды и жиров широко присутствующих в тканях живого организма. Однако легкие, например, имеют низкую концентрацию атомов водорода, поскольку большая часть их объема занята воздухом, и, соответственно, чувствительность традиционного МРТ будет очень низкой.

В этом случае для усиления сигнала МРТ обычно используют контрастные агенты – благородные газы  $^{129}\text{Xe}$  и  $^3\text{He}$ . Однако их перевод в гиперполяризованное состояние осуществляется путем дорогостоящей процедуры

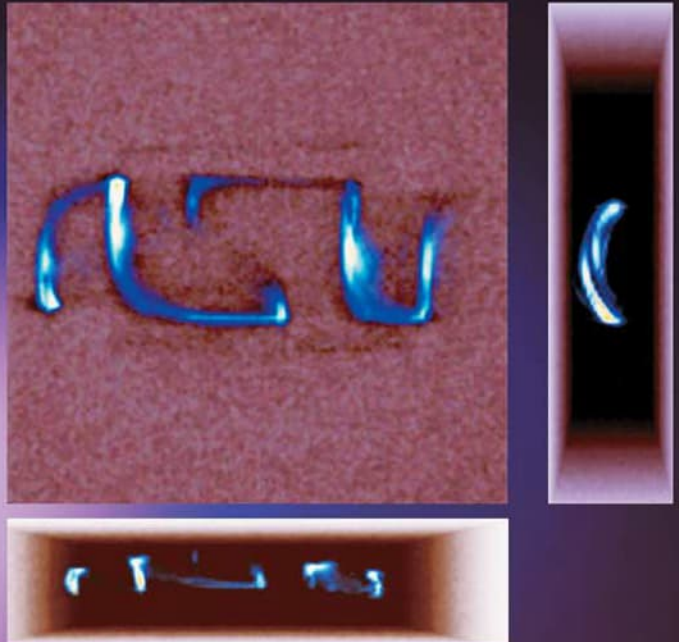
оптической накачки, причем число позволяющих это сделать установок в мире меньше сотни. Важно и то, что большинство клинических МРТ-томографов в принципе не способны детектировать сигналы ядер гелия и ксенона. Поэтому использование других гиперполяризованных газов, таких как пропан, не только открывает путь к разработке новых приложений, но и делает такие прикладные исследования существенно дешевле.

Новосибирским исследователям удалось с помощью уже упомянутого метода ИППЯ (индуцируемой параводородом поляризации ядер) получить такие гиперполяризованные контрастные газовые агенты, с помощью которых была успешно проведена МРТ-визуализация различных объектов. Для сравнения была осуществлена визуализация тех же объектов, но заполненных не газом, а водой. Нужно отметить, что сигнал пропана оказался всего лишь в 1,5–2,0 раза ниже, чем сигнал воды, хотя концентрация молекул пропана была в тысячи раз меньше!

При этом в клиническом томографе с сильным (4,7 Тл) магнитным полем были получены трехмерные МРТ-изображения объектов, заполненных поляризованным пропаном, с очень высоким пространственным разрешением. Это достижение, не имеющее аналогов в мировой практике, свидетельствует, что полученный в результате гидрирования параводородом пропан может быть успешно использован для трехмерной МРТ-визуализации человеческого легкого, что намного более информативно, чем флюорография.

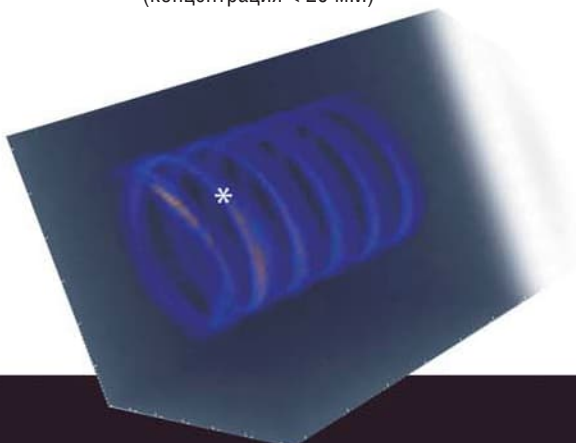
Были также проведены эксперименты с томографией газов в низких магнитных полях. И в этом случае сигнал гиперполяризованного пропана оказался даже выше,

В высоком (4,7 Тесла) магнитном поле клинического томографа были впервые в мире получены трехмерные МРТ-изображения объектов, заполненных поляризованным пропаном, с очень высоким пространственным разрешением. Слева – МРТ-изображение газового фантома NSU (НГУ – Новосибирский государственный университет)

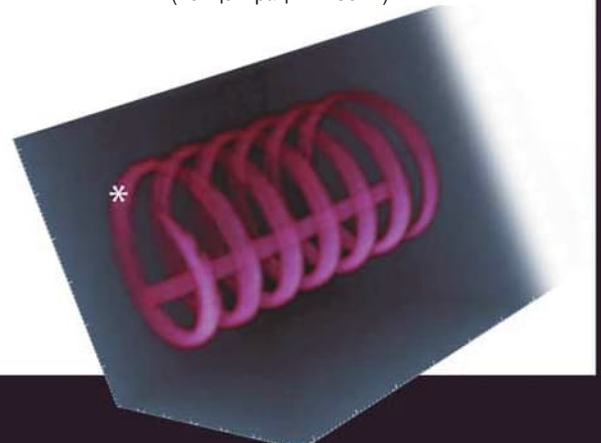


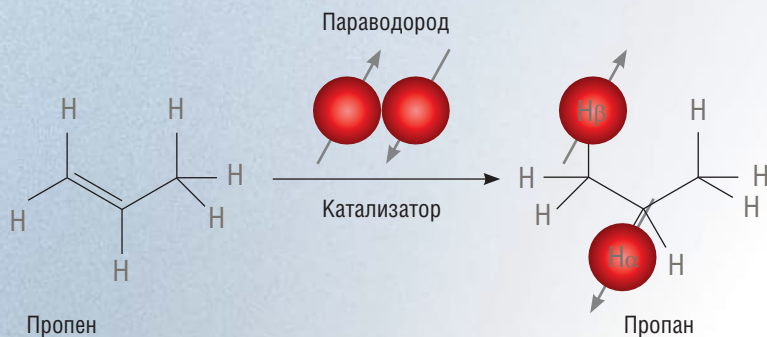
Для проверки эффективности МРТ с использованием гиперполяризованных газов на клиническом томографе были проведены сравнительные томографические исследования различных полостей-фантомов (слева), наполненных поляризованным пропаном и водой. Внизу – МРТ-изображения трубки, скрученной в спираль, через которую пропускали поляризованный пропан или жидкую воду

Гиперполяризованный пропан  
(концентрация < 20 мМ)



Вода  
(концентрация ≈ 56 М)



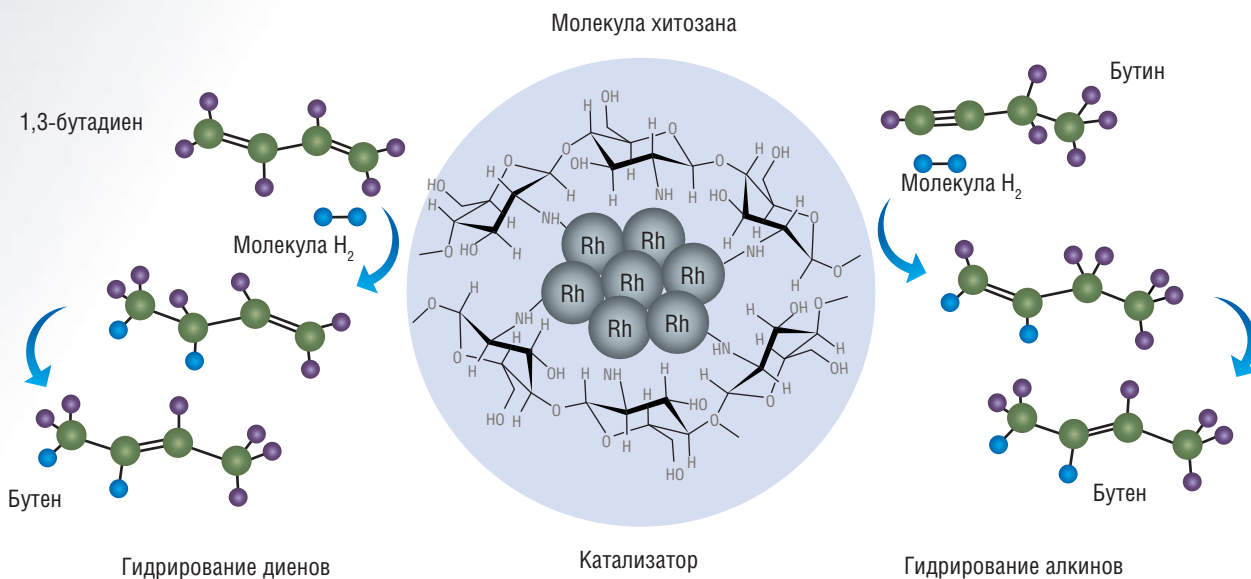


Контрастные газовые агенты для МРТ можно получить методом ИППЯ (индуцируемой параводородом поляризации ядер) в результате каталитического гидрирования параводородом доступных и дешевых непредельных углеводородов, таких как пропен (слева). При этом происходит перенос поляризации с протонов на атомы углерода

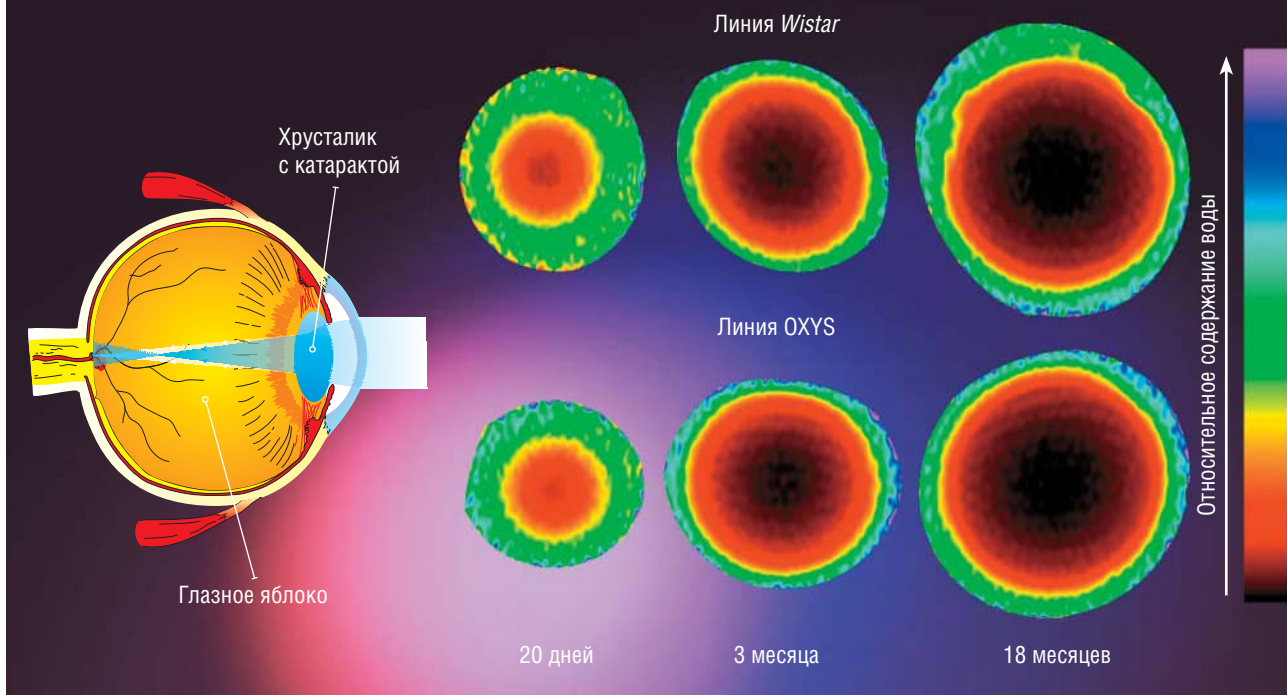
чем сигнал воды! Причина заключается в том, что гиперполяризация газа, полученная методом каталитического гидрирования, не зависит от величины приложенного магнитного поля, сигнал же воды зависит от него линейно. Поэтому в случае применения для МРТ гиперполяризованных газов выгодно использовать слабые поля, к тому же низкочастотные томографы могут быть очень дешевыми, поскольку им не требуются сверхпроводящие магниты.

Развитие новых методов получения гиперполяризованных газов стало возможным благодаря созданию принципиально новых каталитических систем, позволяющих получать непрерывный поток поляризованных флюидов. Здесь нужно отметить, что именно в МТЦ СО РАН впервые в мировой практике была продемонстрирована возможность наблюдения эффектов ИППЯ при использовании гетерогенных катализаторов при гидрировании ненасыщенных углеводородов как в жидкой, так и в газовой фазе. В рамках проекта была исследована и новая каталитическая система, в которой в качестве носителя для наночастиц металла выступает природный полисахарид хитозан.

Катализатор, представляющий собой атомы родия Rh, нанесенные на полисахарид хитозан, обладающий высокой селективностью при гидрировании тройных и сопряженных двойных углерод-углеродных связей (внизу), можно использовать для получения гиперполяризованных газов для МРТ







## От ДНК до катаракты

Как известно, на клетки живых организмов постоянно воздействует ионизирующее и ультрафиолетовое излучение и различные химические мутагены; кроме того, в процессах клеточного метаболизма образуются активные формы кислорода. Все это в первую очередь действует на геномную ДНК, вызывая ее повреждение и приводя к возникновению раковых, сердечно-сосудистых, нейродегенеративных и аутоиммунных заболеваний.

Для защиты генетической информации в клетках имеются системы репарации («ремонта») ДНК. С помощью ЯМР-спектроскопии новосибирским исследователям удалось изучить структуры ДНК, содержащей различные повреждения, а также комплексов ДНК с ферментами репарации. Традиционно такие исследования проводятся методом рентгеновской спектроскопии на ДНК и белково-нуклеиновых комплексах, находящихся в кристаллической форме. Однако строение биологических объектов в растворе и в кристалле могут значительно отличаться, поэтому проведение ЯМР-исследований очень актуально для понимания природы высокой специфичности действия ферментов репарации ДНК.

Важнейшим «биологическим» приложением ЯМР стало установление и анализ фотохимических и биохимических процессов, протекающих в хрусталике глаза, ответственных за нормальное старение и развитие катаракты.

В настоящее время катаракта (помутнение хрусталика глаза) развивается более чем у половины людей

ЯМР-визуализация распределения воды в хрусталике лабораторных крыс линий *Wistar* и преждевременно стареющих животных линии *OXYS* разного возраста показала, что возрастные изменения в хрусталике, включая катаракту, не связаны с видимым изменением содержания и диффузии молекул воды и других малых молекул

старше 65 лет и является наиболее распространенной причиной снижения и потери зрения у людей старшего возраста. Более того, помутнение хрусталика нередко рассматривают как неизбежное проявление старения. Сегодня это заболевание диагностируется, как правило, на необратимой стадии заболевания, когда терапевтическое вмешательство малоэффективно. Поэтому единственным средством восстановления зрения при катаракте на сегодняшний день является оперативное удаление хрусталика и замена его на искусственный. Неполнота знания о механизмах развития катаракты затрудняет поиск лекарственных препаратов, способных предотвратить ее развитие и восстанавливать прозрачность хрусталика.

Работы новосибирских исследователей показали, что с развитием катаракты в хрусталике существенно уменьшается содержание молекул, выполняющих функцию УФ-фильтров, которые предотвращают повреждение светочувствительных клеток сетчатки («колбочки» и «палочки»). Этот процесс сопровождается увеличением содержания аминокислоты триптофана – «сырья» для ферментативного производства молекулярных УФ-фильтров.



Один из первых спектрометров ЯМР (на 200 МГц) исследовательского арсенала Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск)

**Важнейшая часть ЯМР-спектрометра – электромагнит, создающий постоянное магнитное поле благодаря электрическому току в соленоиде. Чем больше ток, тем сильнее поле, однако при очень больших значениях тока провод соленоида может расплавиться. Поэтому для высокопольных ЯМР-спектрометров используются сверхпроводящие магниты, поскольку электрическое сопротивление сверхпроводящего провода равно нулю. Сверхпроводящее же состояние можно получить только при очень низких температурах (температуре жидкого гелия). Преимущество таких магнитов заключается и в том, что сами они не потребляют энергии: после запуска магнита ток бежит по сверхпроводящим проводам практически без каких-либо потерь в течение многих лет.**

**Сверхпроводящий магнит построен по принципу термоса-матрешки. В центре, в вакуумной камере находится соленоид, окруженный оболочкой, содержащий жидкий гелий. Затем следует оболочка, наполненная жидким азотом с температурой  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Устройство изолировано от внешней среды еще одной вакуумной оболочкой. Такая система способна сохранять низкую температуру сверхпроводящего магнита очень долго, однако ее не так просто поддерживать. Именно этим обусловлены основные технические трудности при производстве таких магнитов и их высокая цена**

Другим важным аспектом развития катаракты являются многочисленные модификации белков хрусталика, которые могут приводить к потере растворимости и, как следствие, к выпадению в осадок. Используя линию преждевременно стареющих крыс OXYS, созданную в Институте цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск), удалось установить типы изменения химических модификаций белков, что важно для понимания биохимических реакций, приводящих к таким патологическим изменениям.

МРТ-исследования транспорта малых молекул в хрусталике крыс дали неожиданные результаты: оказалось, что развитие катаракты не приводит к изменению содержания и скорости диффузии молекул воды. По-видимому, изменение в содержании других соединений, таких как аминокислоты и молекулярные УФ-фильтры, обусловлено существованием некоторого «барьера», который задерживает большие по размеру молекулы. На сегодняшний день природа этого явления остается неизвестной.

Дальнейшие исследования изменений в составах белков и малых молекул в хрусталике глаз человека при нормальном старении и развитии катаракты позволят дать рекомендации для ранней диагностики, профилактики и лечения этого распространенного заболевания.

**П**роект, осуществленный на средства мегагранта, завершился, но не закончилась работа мультидисциплинарного научного коллектива. Для поддержки своих исследований в 2014–2016 гг. его участники получили финансирование Российского научного фонда на сумму 60 млн руб. А МТЦ СО РАН получил грант РНФ для создания новой лаборатории для исследования мозга с помощью МРТ, в том числе с применением новых методов гиперполяризации.



## ОТЧЕТ В ЦИФРАХ

На средства мегагранта было приобретено несколько дорогостоящих исследовательских приборов, и в первую очередь – современный ЯМР-спектрометр с магнитным полем 16,4 Тесла (рабочая частота для протонного резонанса – 700 МГц) для проведения исследований биомолекул, с набором датчиков для измерения сигналов от различных магнитных ядер. При содействии Р. Каптейна фирма *Bruker* впервые изготовила для данной частоты криодатчик *Prodigy*, чувствительность которого в 3–4 раза выше обычного. Применение этого датчика позволит в десять раз сократить время, необходимое для получения многомерных спектров ЯМР биомолекул. Также было закуплено значительное количество другого лабораторного оборудования, включая устройство для приготовления тонких срезов образцов при сверхнизкой температуре и генератор параводорода. При финансовой поддержке немецкого фонда Александра фон Гумбольдта была проведена конференция по проблемам применения магнитного резонанса. Новосибирские исследователи вошли в число участников проекта 7-й Рамочной программы Евросоюза COST (*Cooperation in Science and Technology*), направленной на развитие и применение методов спиновой гиперполяризации ядер в ЯМР-спектроскопии и томографии.

За время работы по проекту его участники опубликовали 45 статей в высокорейтинговых научных журналах. Были разработаны курсы лекций по ЯМР-спектроскопии, в том числе ЯМР-спектроскопии биомолекул. Защищено две докторские и две кандидатских диссертации, а молодые сотрудники лаборатории (12 человек) получили возможность стажироваться в ведущих иностранных исследовательских центрах в Нидерландах, Германии, Франции и США

## Литература

*Ivanov K. L., Pravidtsev A. N., Yurkovskaya A. V., Vieth H.-M., Kaptein R. The role of level anti-crossings in nuclear spin hyperpolarization // Prog. NMR Spectrosc. 2014. V. 81. P. 1–36.*

*Natterer J., Bargon J., Parahydrogen induced polarization // Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectr. 1997. V. 31. P. 293–315*

*Salikhov K. M., Molin Y. N., Sagdeev R. Z., Buchachenko A. L. Spin Polarization and Magnetic Effects in Chemical Reactions. Elsevier, Amsterdam, 1984.*

*Работа поддержана Грантом правительства РФ № 11.G34.31.004 и грантами РНФ № 14-13-01053, 14-14-00056, 14-14-00063, 14-13-00445*

# МЕТАБОЛОМ — молекулярное «зеркало» ЖИЗНИ



**Ключевые слова:** метаболомика, катаракта, биомаркеры времени смерти, животные модели заболеваний человека, микробиом кишечника, колит, рак, глиома.

**Key words:** metabolomics, cataract, PMI biomarkers (Post-mortem interval), model animals, intestinal microflora, colitis, cancer, glioma

© Ю. П. Центалович,  
Е. А. Зеленцова, А. Д. Мельников,  
О. А. Снытникова, В. В. Яньшолё,  
Л. В. Яньшолё, 2023



Сотрудники лаборатории протеомики и метаболомики  
Института «Международный томографический центр» СО РАН (Новосибирск):  
канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник, преподаватель НГУ Екатерина  
Анатолевна ЗЕЛЕНЦОВА;  
д-р хим. наук, проф., главный научный сотрудник Юрий Павлович ЦЕНТАЛОВИЧ;  
канд. хим. наук, научный сотрудник Людмила Владимировна ЯНЬШОЛЕ;  
канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, старший преподаватель НГУ  
Вадим Владимирович ЯНЬШОЛЕ;  
младший научный сотрудник Арсентий Дмитриевич МЕЛЬНИКОВ;  
канд. хим. наук, старший научный сотрудник Ольга Александровна СНЫТНИКОВА


ОН

Вторая половина XX в. – это время бурного развития молекулярной биологии, в первую очередь генетики. Яркий пример – успешная реализация одного из наиболее амбициозных международных научных проектов, «Генома человека», получившего широкий резонанс, и не только в научных кругах. Все это привело к рождению целой группы далеко не таких известных среди широкой общественности «постгеномных» научных дисциплин, которые занимаются изучением молекулярных продуктов реализации наследственной информации в организме.

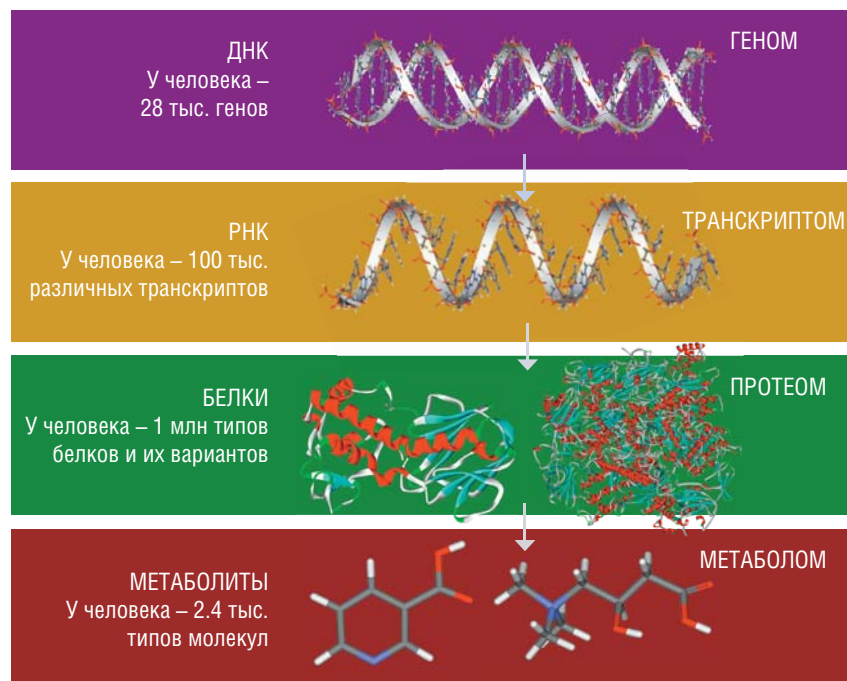
Предметом исследования *метабомики*, самой молодой из постгеномных наук, является *метаболом* – совокупность малых (с молекулярной массой менее 1 кДа\*) молекул в организме, органе, ткани или клетке. К метаболитам относятся аминокислоты, органические кислоты, сахара, нуклеотиды и многие другие классы органических соединений.

Анализ метаболома является ключевым моментом для понимания динамических процессов, происходящих в организме. При нормальных условиях концентрация тех или иных соединений в ткани или жидкости определяется их ролью в метаболических процессах и, как правило,

\* 1 кДа =  $10^3$  Да (дальтон – атомная единица массы, равная 1/12 массы свободного покоящегося атома углерода  $^{12}\text{C}$ , находящегося в основном состоянии)



В нашем организме постоянно меняется количество и состав не только белков – продуктов активации тех или иных генов, но и более простых органических молекул, образующихся в результате различных метаболических процессов или попадающих в него из внешней среды. Такие молекулярные «профили» несут в себе уникальную информацию, которую можно использовать для самых разных практических целей. С помощью этого подхода новосибирским исследователям уже удалось выяснить причины развития возрастной катаракты, найти потенциальные пребиотики и опухолевые биомаркеры, а также помочь криминалистам в решении задачи, важной для раскрытия преступлений



Реализация наследственной информации в живом организме осуществляется от ДНК к РНК, от РНК – к белку. Соответственно, существует иерархия или связка дисциплин: геномика изучает геном и гены; транскриптомика – синтез и распределение транскриптов (молекул РНК); протеомика – совокупность белковых молекул; метаболомика – набор всех метаболитов, образующихся в результате биохимических реакций. Интересно, что число метаболитов намного меньше, чем молекул, ответственных за протекание этих реакций. Это связано, во-первых, с тем, что эти небольшие молекулы уже претерпели каскад биохимических превращений и сами по себе достаточно устойчивы. Во-вторых, в человеческом геноме разных людей закодированы практически одни и те же биохимические процессы, поэтому индивидуальные особенности строения их составляющих не оказывают существенного влияния на число конечных метаболитов, по крайней мере в норме (Черносонов, 2010)

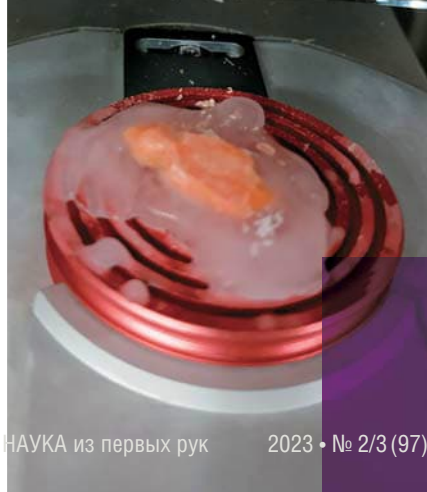
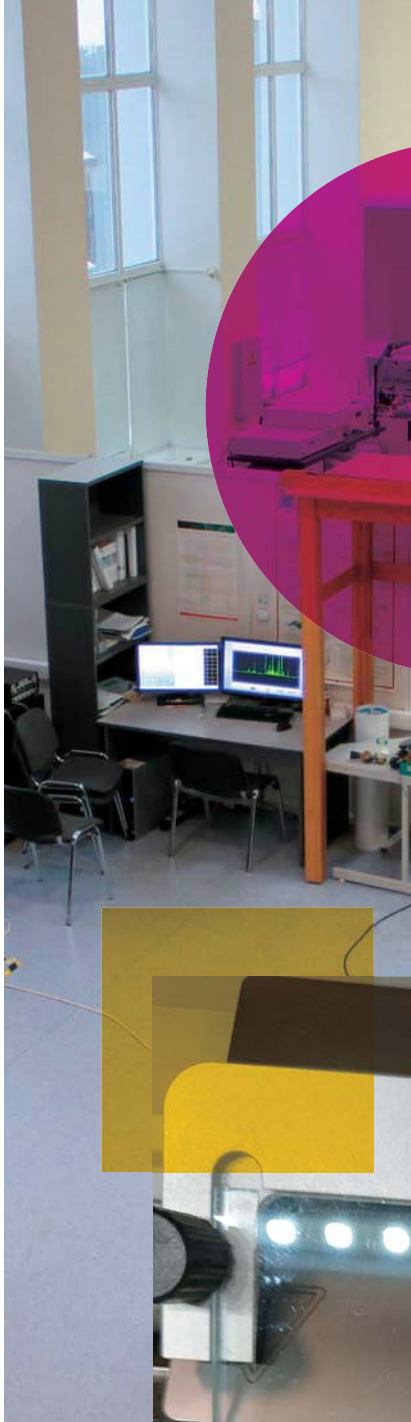
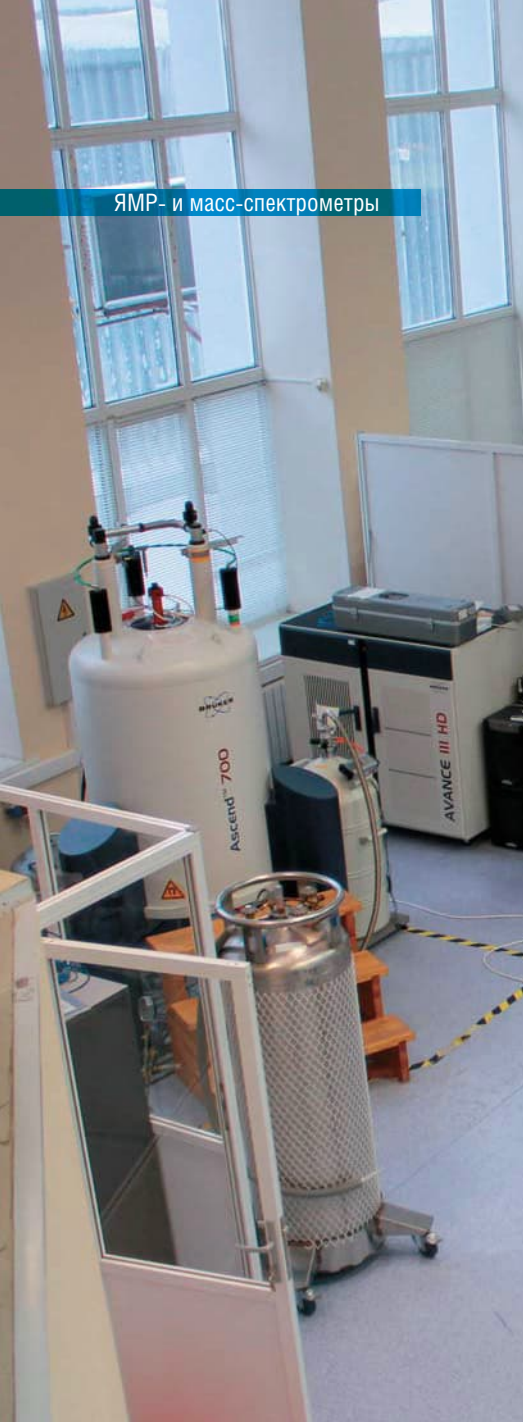
меняется в небольших пределах. Однако при патологии метаболомный профиль пораженной ткани может резко измениться. Изучая динамику состава и концентрации метаболитов, можно понять молекулярные основы возникновения множества заболеваний или, по крайней мере, выявить их биомаркеры.

Сегодня в метаболомике выделяют три направления. *Качественная* метаболомика «опознает» метаболиты в ткани вне зависимости от их концентрации. Этот подход полезен на начальных этапах исследований, а также в ряде специфических приложений (например, в антидопинговых лабораториях). Самое большое число работ выполняется с применением *полуколичественного* подхода, при котором сравниваются исследуемый и контрольный образцы (например, патологической и здоровой ткани). Но наиболее информативный

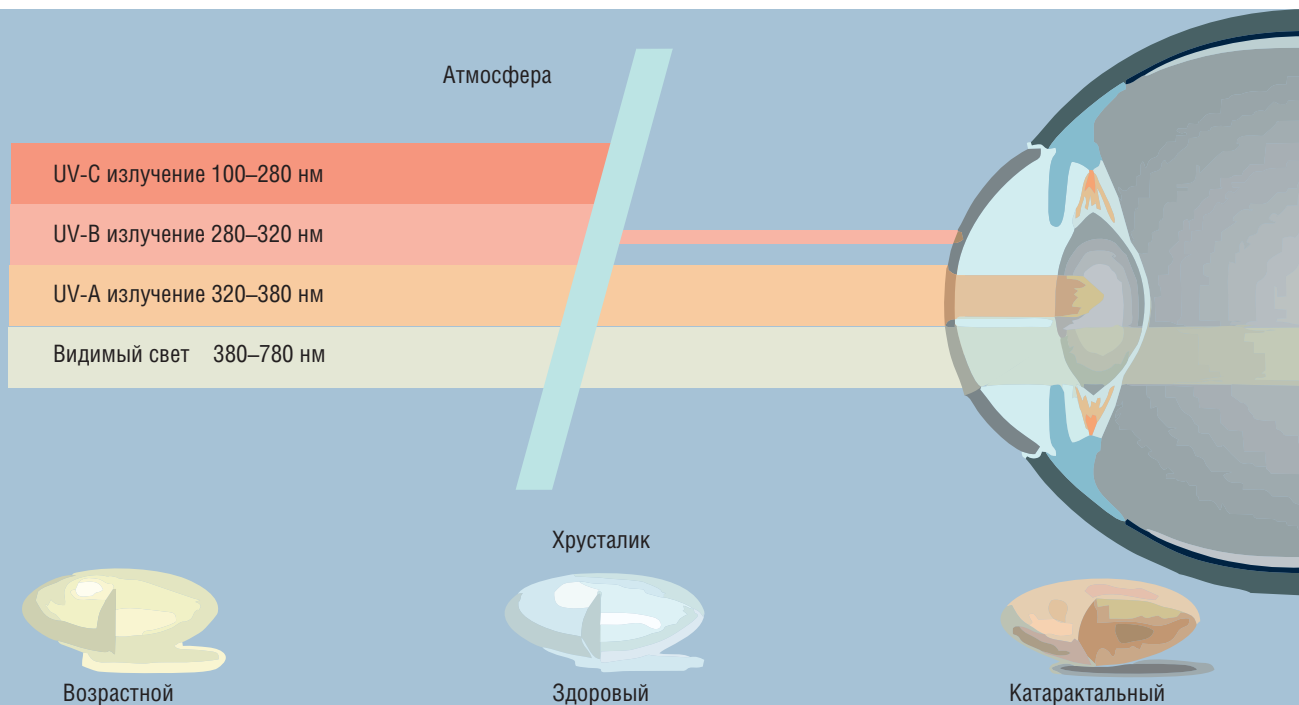
и вместе с тем трудоемкий подход – *количественный*, при котором измеряются абсолютные значения концентраций метаболитов в исследуемой ткани.

Разработкой и применением методов количественной метаболомики для решения конкретных задач в биологии и медицине занимаются исследователи из лаборатории протеомики и метаболомики новосибирского Института «Международный томографический центр» СО РАН. Так, с помощью этого подхода удалось выяснить причины возникновения катаракты, обнаружить потенциальные кишечные пребиотики, определить биомаркеры трудноизлечимых опухолей мозга и добиться успеха в решении задачи, важной для криминологии, – установления точного времени наступления смерти.

Наиболее универсальные и эффективные платформы для получения метаболомных данных – масс-спектрометрия (МС) и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР). С помощью ЯМР можно просто и надежно определять концентрацию каждого соединения, обнаруженного в образце, так как она прямо пропорциональна интенсивности сигналов в ее спектре. Однако этот метод имеет относительно невысокую чувствительность. Масс-спектрометрия в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) является гораздо более чувствительным методом, позволяющим за одно измерение регистрировать в образце сотни и даже тысячи метаболитов. С помощью МС высокого разрешения можно довольно просто производить идентификацию метаболитов по точной массе, изотопному распределению и фрагментным ионам. Однако количественные МС-измерения гораздо более трудоемки, чем ЯМР, так как требуют построения калибровочных кривых для каждого исследуемого вещества и дают менее надежные результаты. Поэтому для детального количественного метаболомного профилирования биологических образцов более плодотворно сочетать разные методы



В МТЦ СО РАН разработан оригинальный метод гомогенизации эластичных тканей, основанный на применении микротом-криостата (справа). Образец замораживается в ледяном блоке, нарезается тонкими (20 мкм) слоями, а затем гомогенизируется в блендере. Использование этого метода не приводит к нагреву образца и потерям материала, поэтому оптимально для количественной метабомики эластичных тканей



## Как уберечься от катаракты

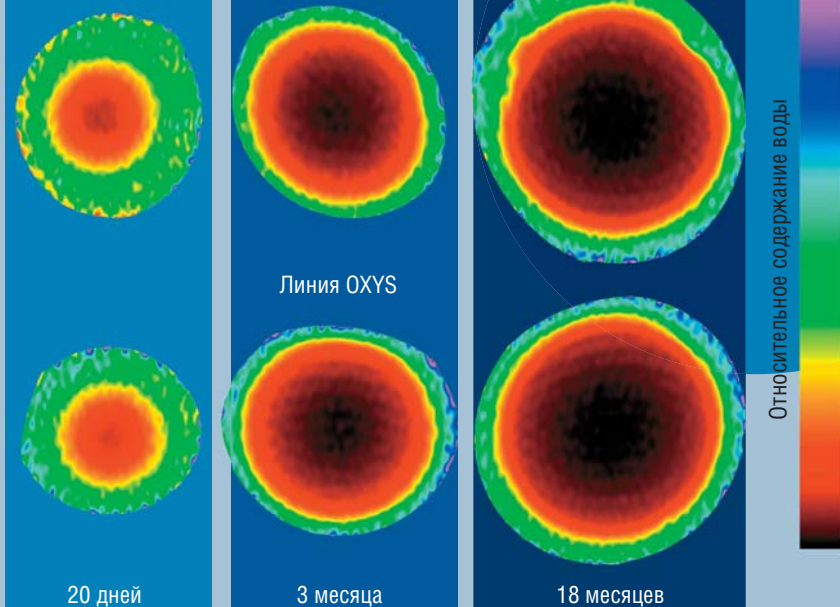
Хрусталик глаза представляет собой биологическую линзу. Чтобы успешно выполнять свои оптические функции, он должен быть гибким, прозрачным и иметь высокий коэффициент преломления света. Однако сегодня более половины людей во всем мире старше 65 лет страдают *возрастной ядерной катарактой*, или помутнением центра хрусталика, что является основной причиной слепоты.

Большая часть хрусталика состоит из длинных шестигранных клеток-волокон, лишенных ядер и органелл и заполненных большим количеством специальных структурных белков – *кристаллинов*. Но у этой совершенной конструкции есть и недостаток: волокна хрусталика практически не имеют метаболической

В течение жизни на хрусталик глаза действует много вредных факторов, в первую очередь ультрафиолетовое излучение Солнца, запускающее фотохимические реакции, нарушающие структуру белков. Однако у хрусталика есть многостадийная система защиты. Первый уровень – УФ-фильтры, которые поглощают большую часть света ультрафиолетового диапазона, переводя его в тепло. Дальше за дело берутся антиоксиданты, в первую очередь аскорбиновая кислота и глутатион. Аскорбат способен предотвращать образование свободных радикалов, которые могут привести к модификации белков хрусталика. А в случае, когда он не справился, на помощь приходит глутатион, который восстанавливает радикалы до исходного состояния. По мере старения эта система защиты ослабляется



МРТ-исследования транспорта малых молекул в хрусталике глаза крыс линии *Wistar* и преждевременно стареющих животных линии *OXYS* (созданной в ИЦИГ СО РАН, Новосибирск) дали неожиданные результаты. Оказалось, что с возрастом и при развитии катаракты содержание и скорость диффузии молекул воды и других малых молекул не меняются. Вероятно, изменение в содержании таких соединений, как аминокислоты и молекулярные УФ-фильтры, можно объяснить существованием «барьера», который задерживает большие по размеру молекулы. По: (Dobretsov, Snytnikova, Kopyug, 2013)



**На сегодня единственным средством восстановления зрения при катаракте является оперативное удаление хрусталика и замена его на искусственный. Неполнота знания о механизмах развития катаракты затрудняет поиск лекарственных препаратов и методов, способных предотвращать ее развитие и восстанавливать прозрачность хрусталика**

активности, в том числе в них не происходит обновления структурных белков. Да и сами такие клетки не обновляются: «настоящие» клетки, обеспечивающие рост хрусталика в течение жизни, имеются лишь в его *эпителиальном слое*, состоящем из одного слоя плоских неороговевающих клеток. Поэтому в центральной части хрусталика в любое мгновение нашей жизни находятся все те же волокна, с которыми мы родились, и с теми же белками.

Со временем белки хрусталика «стареют», накапливая многочисленные модификации, в результате чего окрашиваются, теряют растворимость и слипаются. Выпадающие в осадок большие белковые агрегаты начинают рассеивать свет, что, как считается, и приводит к катаракте. Но хотя механизм этого заболевания понятен, первоначальные причины его возникновения до сих пор не ясны.

Одна из возможных причин – стресс. Известно, что любая биологическая ткань подвержена стрессам: окислительному, осмотическому, в результате действия солнечной радиации и т. д. Поскольку в клетках хрусталика не работает большинство обычных

клеточных механизмов, то защищаться они могут только с помощью метаболитов (антиоксидантов, осмолитов, УФ-фильтров), которые должны где-то синтезироваться и медленно диффундировать к центру хрусталика. И чтобы понять механизмы развития катаракты, необходимо установить происхождение этих соединений.

Как известно, хрусталик со всех сторон омывается *внутриглазной жидкостью*, секретируемой *цилиарным телом* (частью средней, или сосудистой, оболочки глаза, на которой подвешен хрусталик). Именно эта жидкость в данном случае осуществляет функции крови – снабжает питательными веществами и выводит отходы. При сравнении метаболизма состава плазмы крови и внутриглазной жидкости выяснилось, что они очень близки за одним важным исключением: концентрация *аскорбиновой кислоты*, важнейшего антиоксиданта, в крови в сотни раз меньше.

Дело в том, что в процессе эволюции предки человека, как и другие высшие приматы, утратили ген одного из ферментов, ответственного за синтез аскорбиновой кислоты. Компенсировать этот дефект можно за счет аскорбата, поступающего с пищей, в первую очередь с фруктами и корнеплодами. Но хрусталик требует гораздо больше аскорбиновой кислоты, чем другие ткани, поэтому в глазу имеются специфические насосы, забирающие аскорбат из крови и накачивающие его во внутриглазную жидкость. Дальнейшее проникновение аскорбата в хрусталик происходит за счет обычной диффузии.

При следующем шаге – сравнении метаболомного состава внутриглазной жидкости и хрусталика – выяснилось, что основными антиоксидантами в нем являются не только аскорбиновая кислота, но и пептид *глутатион*. Ответственным за поддержание внутриклеточного давления оказался шестиатомный спирт *мио-инозитол*. А роль УФ-фильтров играет набор производных *кинуренина*, продукта метаболизма аминокислоты триптофана. Концентрация всех этих соединений (за исключением аскорбата) в хрусталике оказалась во много раз выше. Из этого логично следует, что большинство «защитных» соединений хрусталика не приходит извне, а синтезируется в самом хрусталике, точнее в его эпителиальных клетках.

Когда исследователи сравнили здоровые и катарактальные хрусталики людей одного возраста, то в последних было обнаружено гораздо меньше осмолитов, антиоксидантов и УФ-фильтров. Так появилась гипотеза, согласно которой причиной развития катаракты является снижение функции эпителиальных клеток. Это означает, что оптимальным подходом к терапевтическому лечению и профилактике катаракты может стать не «накачка» хрусталика антиоксидантами, а восстановление нормальной работы эпителиальных клеток. Это гораздо более сложная задача, решение которой, вероятно, лежит в области клеточных технологий. Например, существенно улучшить состояние стареющего хрусталика сможет подсадка в него здоровых эпителиальных клеток.

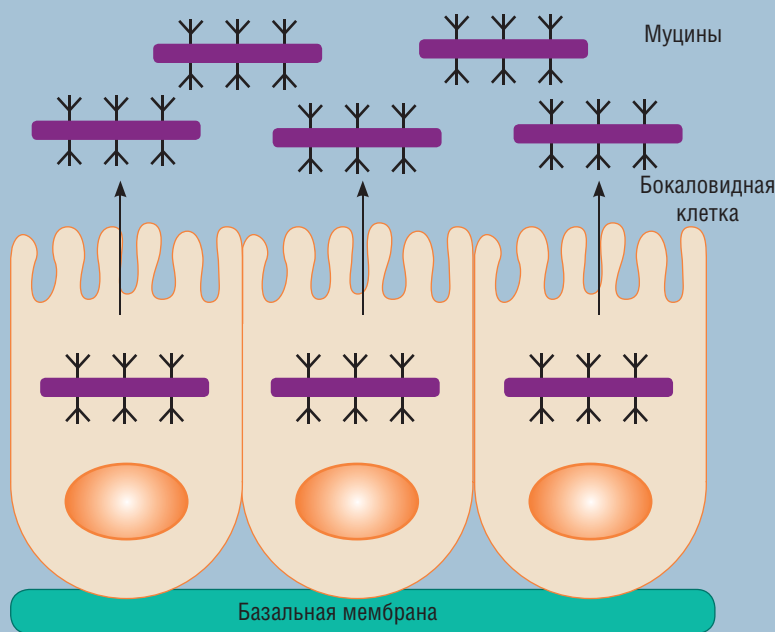
## От микробиома до глиомы

В арсенале современной биомедицины важное место занимают подопытные животные, которые служат экспериментальными моделями заболеваний человека. Именно на таких объектах активно ведутся исследования по выяснению механизмов возникновения тех или иных патологий, а также отработка способов их профилактики и лечения.

Например, лабораторные мыши с врожденным колитом и с воспалением кишечника в активной фазе являются моделями пациентов с наследственной и с приобретенной формами заболевания, а также с колоректальным раком. Подобные модели сейчас используют для поиска эффективных про- и пребиотиков, а также для отработки методов лечения путем манипуляций с кишечной микрофлорой.

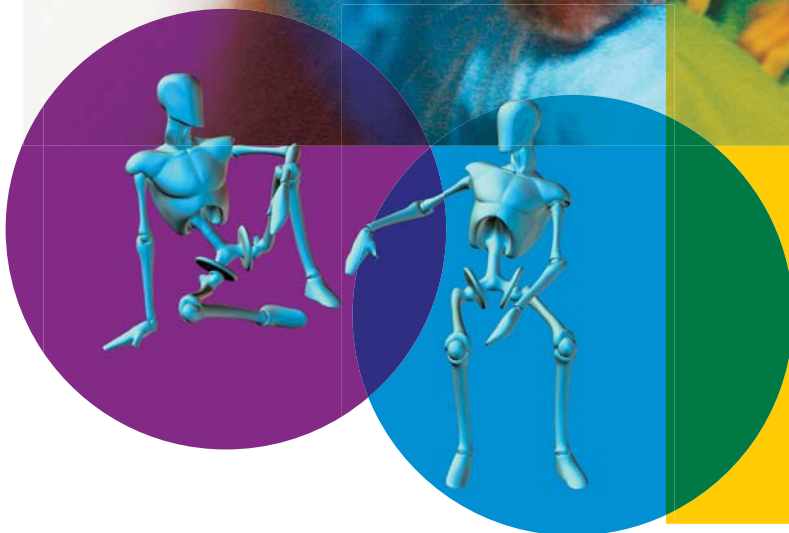
Одна из работ по метаболомному профилированию тканей и сыворотки крови модельных животных, которые ведутся совместно с новосибирскими Институтом цитологии и генетики СО РАН и Научно-исследовательским институтом физиологии и медицины, посвящена взаимодействию между организмом-хозяином и его кишечным микробиомом на примере модельных мышей с воспалением кишечника.

В основу этого исследования легла идея о том, что при врожденном колите и колоректальном раке во многих случаях уменьшается количество «желеобразной» выстилки кишки, состоящей преимущественно из *муцина-2*, основного кишечного *протеогликана* – сложного высокомолекулярного соединения из белка



Муцины, которые производят эпителиальные клетки почти всех животных и человека, имеют гелеобразную консистенцию и входят в состав секрета всех слизистых желез. Муцины, в первую очередь муцин-2, секретируются бокаловидными клетками слизистой оболочки кишечника. Вместе с небольшим количеством муциновых белков они формируют в просвете кишки гель над поверхностью кишечного эпителия, защищая его от бактерий и токсинов.

По: (Kufe, 2009)



**Метаболомное профилирование тканей и сыворотки крови подопытных животных – экспериментальных моделей заболеваний человека – позволяет получить знания, необходимые для понимания механизмов биохимических процессов, протекающих в организме в норме и патологии, которые можно в дальнейшем использовать для диагностики, профилактики и терапии заболеваний**

и гетерополисахарида. А ведь этот мукозальный слой – наиболее благоприятное место обитания для симбиотических бактерий.

Основное взаимодействие кишечных бактерий и муцина-2 происходит за счет *гликозидных* («сахарных») цепей, содержащих, наряду с другими компонентами, остатки моносахаров. Поэтому исследователи предположили, что именно эти компоненты могут во многом определять структуру микробиоты кишечника, в первую очередь толстой кишки, где муцина-2 синтезируется особенно много.

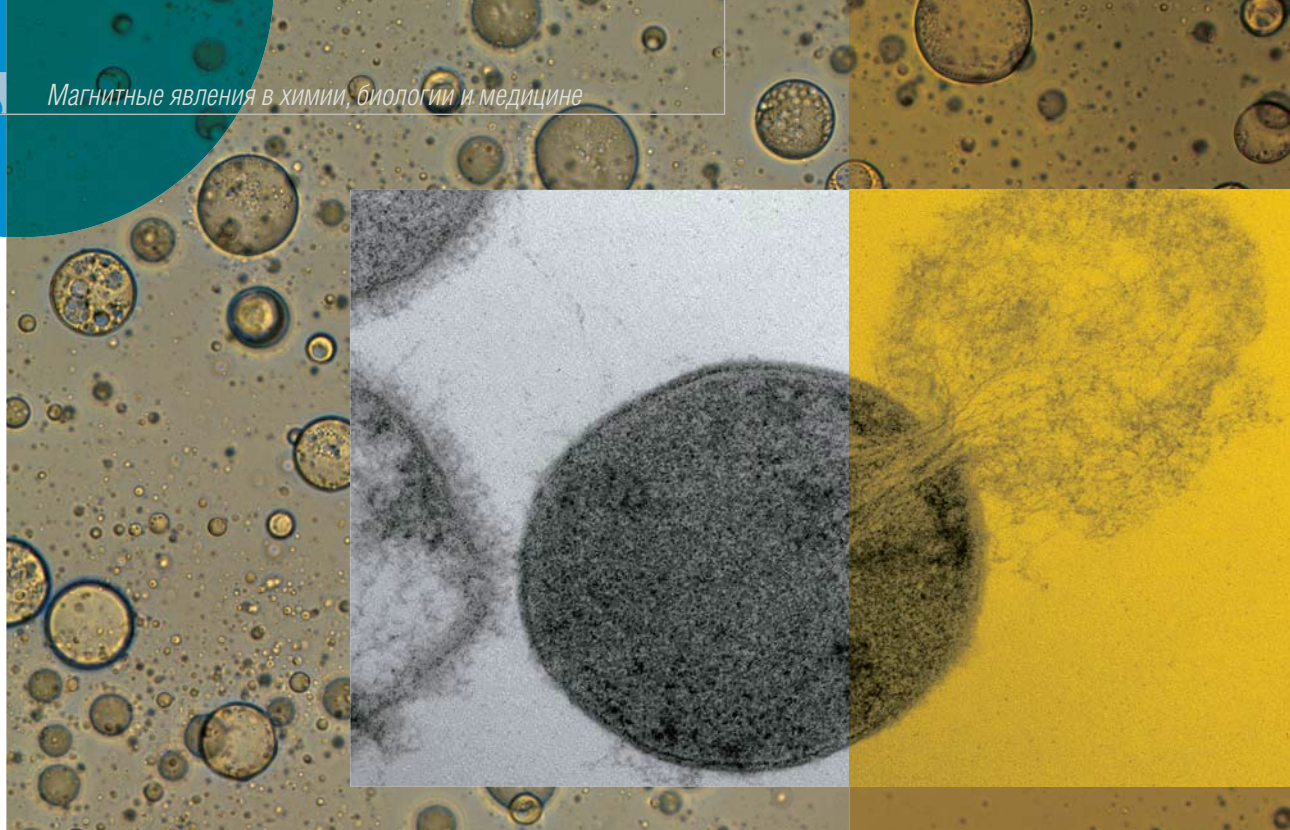
Влияние на микрофлору ряда моносахаридов изучается на двух мышинных моделях рака кишки: на фоне врожденного колита и воспаления кишки в активной фазе, вызванного химическим агентом. Ученым уже удалось выявить положительный эффект применения одного из моносахаридов – *фукозы*, который приводит к нормализации в сыворотке крови уровня аминокислоты триптофана и изменению бактериального сообщества, в котором возрастает численность

триптофан-продуцирующих бактерий, а также к исчезновению у подопытных животных поведенческих отклонений, возникших на фоне воспалительного процесса (Borisova *et al.*, 2020).

Это лишь первый шаг в изучении потенциальных защитных возможностей сахаров в отношении микрофлоры хозяина в норме и патологии. Однако в будущем подобные работы помогут создавать из отдельных компонентов пребиотика с заранее известным эффектом.

Метаболомный анализ тканей модельных животных может помочь и в создании диагностических средств в случае наиболее распространенного рака головного мозга у взрослых – *глиомы*. Эти высокоагрессивные опухоли на сегодня практически не поддаются терапевтическому лечению: клетки глиом способны быстро перестраивать метаболизм и меняться, адаптируясь к окружающей среде.

Сравнив метаболомный состав тканей здоровых животных и животных с привитой культурой опухолевых



клеток линии глиобластомы человека, исследователи обнаружили, что метаболомные профили здоровых и патологических тканей значительно отличаются по концентрациям целого ряда метаболитов.

Результаты всех этих исследований также показывают, что динамика метаболических изменений в пораженных тканях отражается в метаболоме сыворотки крови. Таким образом, кровь можно использовать для метаболомного скрининга как воспалительных, так и онкологических заболеваний. Применяемый в настоящее время в медицинских лабораториях анализ крови, как правило, включает в себя определение концентраций всего лишь нескольких метаболитов (например, глюкозы, креатинина, мочевой кислоты). Если число этих соединений увеличить до нескольких десятков, то появится возможность ранней диагностики гораздо более широкого круга заболеваний, а главное, значительно повысится точность и достоверность диагноза.

## Холмсу и не снилось

Уже сейчас в детективных сериалах и на страницах романов можно встретить описания того, как применяются в криминалистике методы метаболомики, в том числе для решения одной из главных задач криминалистики – установления точного времени наступления смерти, что часто имеет решающее значение для раскрытия преступления.

Для этой цели криминалисты традиционно измеряют температуру тела, исследуют процесс трупного

После остановки энергозависимых натрий-калиевых насосов осмотическое давление приводит к разрыву клеточной мембраны, и метаболиты из клетки попадают в межклеточное вещество, например в сыворотку крови. На фото – клетка *Streptococcus pyogenes*, которая подвергалась лизису (растворению) под действием фермента PlyC.  
© Daniel Nelson, UMD

окаменения и образования трупных пятен, изучают реакции скелетных мышц на раздражители. «Маркерами» давности смерти может служить и степень разложения, а также присутствие в теле живых организмов, например личинок насекомых. Сейчас активно используют и более «наукоемкие» инструменты, такие как исследование изотопов, степени деградации ДНК и других макромолекул. Однако все эти методы недостаточно точны и универсальны.

Криминалисту проще всего работать с различными биологическими жидкостями, что позволяет упростить процедуру работы с образцом и сэкономить время. Поэтому выбор стоит между кровью, мочой, суставной, спинномозговой и глазными жидкостями. При этом моча имеет очень изменчивый состав, во многом зависящий от внешних условий, а суставной и спинномозговой жидкостей мало, и их сложно извлечь. В этом смысле более перспективны сыворотка крови, стекловидное тело – желеобразное наполнение глазного яблока, и внутриглазная жидкость (ВГЖ), омывающая хрусталик глаза. Два последних образца достаточно просто получить в чистом виде.

Известно, что после смерти в биологических жидкостях происходят значительные изменения, которые определяются тремя основными факторами: запуском *анаэробных* (без доступа кислорода) процессов; разрушением клеток из-за прекращения работы натрий-калиевых насосов, регулирующих внутриклеточное давление; деятельностью бактерий. Эти изменения метаболомного состава биологических жидкостей открывают возможность для установления посмертного интервала. С точки зрения метаболомики оптимальными «биомаркерами» времени смерти были бы метаболиты, концентрации которых в жидкости организма изменялись бы монотонно (а лучше всего линейно) в течение относительно длительного периода после прекращения жизнедеятельности.

Новосибирские исследователи начали изучение посмертных изменений на модельных животных – кроликах (Zelentsova *et al.*, 2016). У каждого забирались пробы трех биологических жидкостей с разными промежутками времени после смерти, в которых были измерены точные концентрации нескольких десятков метаболитов. На основе динамики изменений концентрации все эти соединения были разделены на несколько групп: «концентрация не меняется», «концентрация растет», «концентрация падает» и «изменения носят случайный характер».

В результате было выявлено несколько веществ (включая холин, гипоксантин и глицерин), которые показывали значительный (в десятки и сотни раз) и почти линейный рост концентрации со временем. При этом выяснилось, что состав сыворотки крови менялся гораздо более хаотично по сравнению со стекловидным телом и ВГЖ. Следовательно, именно глазные жидкости наиболее перспективны для дальнейших исследований.

Эти результаты были затем проверены на образцах сыворотки крови, внутриглазной жидкости и стекловидного тела людей с разным временем наступления смерти. Образцы были получены из банка, собранного совместно с Новосибирским областным клиническим бюро судебно-медицинской экспертизы. Количественный метаболомный анализ подтвердил, что наиболее подходящими жидкостями являются ВГЖ и стекловидное тело, а в число наиболее перспективных биомаркеров также входят гипоксантин и холин.

В конечном итоге на основе данных по изменению концентраций метаболитов была разработана математическая модель, учитывающая концентрации сразу нескольких биомаркеров, что позволяет увеличить точность определения давности наступления смерти.

Работа выполнена при поддержке РФФИ  
(гранты № 18-29-13023, 18-33-20097 и 18-34-00137)

Даже из немногих примеров, приведенных в этой статье, становится ясно, что количественная метаболомика может быть использована для исследования самого широкого круга биологических объектов – от клеточных культур до человеческих тканей, и успешно применена для решения разнообразных задач биологии и медицины.

В сущности, эта дисциплина делает пока самые первые шаги. Но есть все основания считать, что уже в недалеком будущем по метаболомному профилю тканей можно будет не только диагностировать заболевания человека, но и выбирать оптимальный путь их лечения.

#### Литература

Borisova M. A., Snytnikova O. A., Litvinova E. A., *et al.* *Fucose ameliorates tryptophan metabolism and behavioral abnormalities in a mouse model of chronic colitis* // *Nutrients*. 2020. V. 12. P. 445.

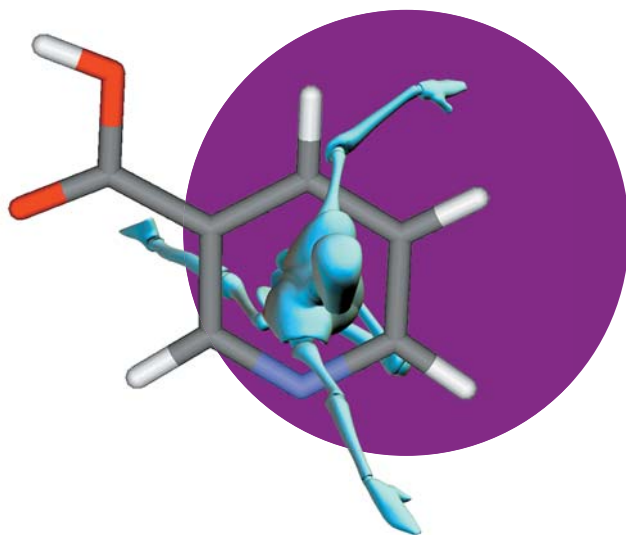
Snytnikova O. A., Khlichkina A. A., Yanshole L. V., *et al.* *Metabolomics of the human aqueous humor* // *Metabolomics*. 2017. V. 13(1). P. 5.

Tamara S. O., Yanshole L. V., Yanshole V. V., *et al.* *Spatial distribution of metabolites in the human lens* // *Exp. Eye Res.* 2016. V. 143. P. 68–74.

Tsentulovich Yu. P., Verkhovod T. D., Yanshole V. V., *et al.* *Metabolomic composition of normal aged and cataractous human lenses* // *Exp. Eye Res.* 2015. V. 134. P. 15–23.

Yanshole V. V., Yanshole L. V., Snytnikova O. A., and Tsentulovich Yu. P. *Quantitative metabolomic analysis of changes in the lens and aqueous humor under development of age-related nuclear cataract* // *Metabolomics*. 2019. V. 15(3). P. 29.

Zelentsova E. A., Yanshole L. V., Snytnikova O. A., *et al.* *Post-mortem changes in the metabolomic compositions of rabbit blood, aqueous and vitreous humors* // *Metabolomics*. 2016. V. 12. N. 11. P. 172.





# Хрусталик:

## солнечное «затмение»

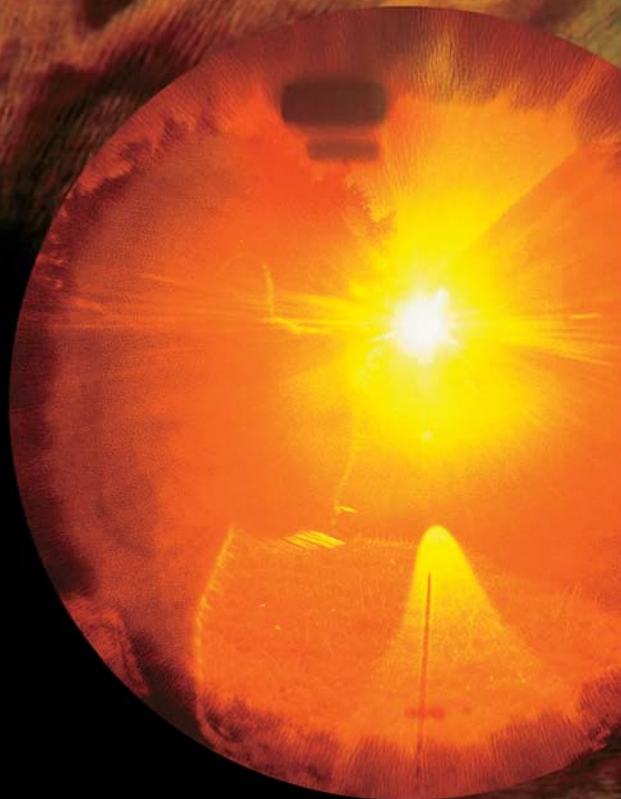
### Фотофизические и фотохимические процессы в глазу

Солнечный свет играет важнейшую роль в жизни всех земных организмов: без реакций фотосинтеза, в результате которых из простых веществ создаются органические соединения, само существование жизни на планете было бы невозможно. Излучение Солнца нагревает атмосферу Земли и дарит нам хорошее настроение в погожий день. Но солнечный свет, в первую очередь его ультрафиолетовая составляющая, может воздействовать на организм человека и пагубным образом, вызывая солнечные ожоги и даже рак кожи. Кроме того, наши органы зрения, в отличие от кожи, которую можно защитить одеждой, неминуемо подвергаются регулярному и продолжительному воздействию солнечного УФ-излучения. Есть ли у наших глаз природная защита от этого злокозненного света, как она устроена и как меняется с возрастом?

**Ключевые слова:** хрусталик, катаракта, кинуренин, триплетное состояние, аскорбиновая кислота.

**Key words:** eye lens, cataract, kynurenine, triplet state, vitamin C

© MattysFlicks; Kevin Dooley



ШЕРИН Петр Сергеевич – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, заведующий группой фотоиндуцированных процессов Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск). Лауреат XXII конкурса Европейской академии для молодых ученых России (2016). Автор и соавтор 47 научных работ



ЦЕНТАЛОВИЧ Юрий Павлович – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории протеомики и метаболомики Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор 108 научных работ

Работа выполнена при поддержке РФФ  
(проект № 18-73-10014)

© П. С. Шерин, Ю. П. Центалович, 2023

Почему ультрафиолетовое излучение представляет опасность для человека? Дело в том, что в результате поглощения света органической молекулой (например, белком) один из ее электронов (отрицательно заряженных элементарных частиц, «заселяющих» атомные орбитали с разной энергией) переходит на более высокий энергетический уровень. Такой процесс называют переходом из *основного* в *возбужденное* состояние. Сам по себе он не приносит вреда организму человека, но угрозу может представлять путь, по которому молекула будет возвращаться из такого крайне неустойчивого состояния в основное.

Возбужденная светом молекула, как богатырь в русской сказке, оказывается на распутье: перед ней открываются три пути. Во-первых, она может вернуться к первоначальному состоянию благодаря *флуоресценции* – излучению энергии в виде кванта света. Она также может израсходовать избыточную энергию на разогрев окружающей среды – это так называемая *внутренняя конверсия*. Оба эти процесса для живых существ вполне безопасны, так как не инициируют никаких химических реакций. Но вот третий путь...

Прежде чем говорить о нем, вспомним о квантовом понятии *спин*, означающем *момент импульса*, внутренне присущий элементарным частицам, который не связан с их реальным перемещением (вращением) в пространстве и поэтому не имеет аналогии в классической механике. Благодаря своей квантовой природе спин может принимать лишь дискретные, строго определенные значения: к примеру, спин электрона равен  $1/2$ .

С наличием у электрона спина связано явление *мультиплетности* молекулы, которая рассчитывается на основе суммарного спина всех ее электронов плюс единица. В обычных условиях у абсолютного большинства молекул все электроны имеют пару и, соответственно, нулевой суммарный спин. Соответственно, их мультиплетность равна 1 – это так называемое *синглетное состояние* (S-состояние).

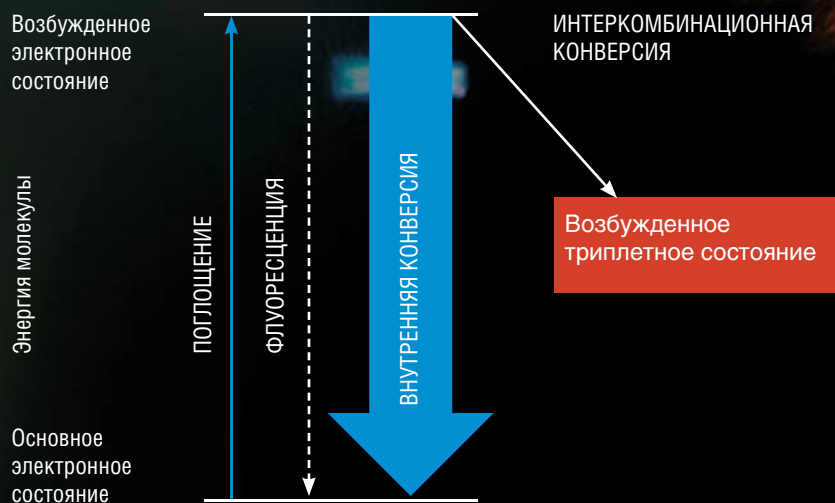
Однако когда один из электронов переходит на более высокий энергетический уровень, т. е. вся молекула оказывается в возбужденном состоянии, то образуется два электрона без пар. В этом случае мультиплетность молекулы зависит от проекции спинов и ее величина может принимать значение как 1, так и 3. Изменение мультиплетности с 1 на 3 означает переход молекулы из синглетного в *триплетное состояние* (Т-состояние), а сам процесс изменения спинового состояния молекулы называется *интеркомбинационной конверсией*.

Это и есть тот третий путь, на котором могут запускаться нежелательные реакции. Дело в том, что, согласно постулатам квантовой механики, переход из возбужденного триплетного состояния в основное синглетное запрещен, что позволяет Т-состоянию существовать долгое время. Такая молекула с избытком



Модель спина электрона в рамках классической физики. Спины равны  $+1/2$  (слева) и  $-1/2$  (справа)





Фотофизические процессы, происходящие в органической молекуле при поглощении света, наглядно представляет диаграмма, названная в честь ее автора – польского ученого А. Яблонского. Поглощение кванта света приводит к переходу молекулы из основного состояния в возбужденное, оба из которых являются синглетными. Если взаимная ориентация спинов электронов в возбужденном состоянии изменится, молекула перейдет в возбужденное триплетное состояние. Последующие реакции такой молекулы с другими именуют фотохимическими процессами

энергии становится опасной частицей, способной реагировать с большим числом своих соседей. Кстати, в S-состоянии молекула также способна запускать химические реакции, но время жизни такого состояния настолько коротко, что она, как правило, не успевает встретить партнера по реакции.

Химические реакции в таких случаях могут быть очень разнообразными и зависят в первую очередь от самих соседей. Как правило, такие реакции необратимы и приводят к повреждению молекул, прежде всего белков и липидов, поскольку они наиболее представлены в живых клетках. Накопление дефектных молекул может со временем инициировать развитие различных патологий, таких как рак кожи и *катаракта* – помутнение хрусталика глаза.

## Свет – в тепло

Глаз млекопитающих и человека – сложный орган, состоящий из нескольких сложноорганизованных частей. Основной оптический элемент – *хрусталик*, который пропускает и фокусирует свет на поверхности сетчатки. Но эта его функция не единственная.

В 1970-е гг. было установлено, что хрусталик одновременно играет и роль светофильтра, поглощая излучение в ближнем ультрафиолетовом диапазоне (*УФ-А-излучение*, 315–400 нм). Это излучение составляет около 95% всего УФ-излучения на поверхности Земли и не задерживается облаками и оконным стеклом. Более того, оно способно инициировать фотохимические реакции, приводящие к повреждению в первую очередь фоточувствительных клеток сетчатки.

Это открытие было сделано благодаря голландской исследовательнице Рут ван Хайнинген, которая

впервые показала, что хрусталик человека содержит большие количества *кинуренина* (промежуточного продукта ферментативного распада аминокислоты *триптофана*) и его производных. Уже первые исследования доказали, что кинуренины способны поглощать излучение в УФ-А-диапазоне, а сами его не излучают, т.е. служат молекулярными УФ-фильтрами. Однако механизм их «работы» оставался неизвестным до недавнего времени.

При изучении фотофизических и фотохимических свойств кинуренина в Международном томографическом центре СО РАН (Новосибирск) выяснилось, что в водных растворах под действием УФ-А-излучения эта молекула светится слабо (Sherin *et al.*, 2009) и производит крайне малое количество реакционно-активных триплетных состояний (Центалович, 2009). Это означает, что кинуренин возвращается из возбужденного состояния в обычное преимущественно путем преобразования энергии света в тепло, т.е. с помощью внутренней конверсии, причем очень быстро и эффективно.

Чтобы понять, как это происходит, поведение кинуренина исследовали в широком наборе растворителей. Оказалось, что скорость перехода этой молекулы из возбужденного состояния в основное напрямую зависит от способности растворителя образовывать межмолекулярные водородные связи, при которых атом водорода связывает между собой два электроотрицательных атома. Так, в водном растворе время перехода было равно 30 пс (1 пикосекунда =  $10^{-12}$  секунды), в спиртовых – на порядок больше. В тех же растворителях, которые не могут быть донором водородной связи, эта величина возрастала в 100 раз! Иными словами, именно межмолекулярные водородные связи

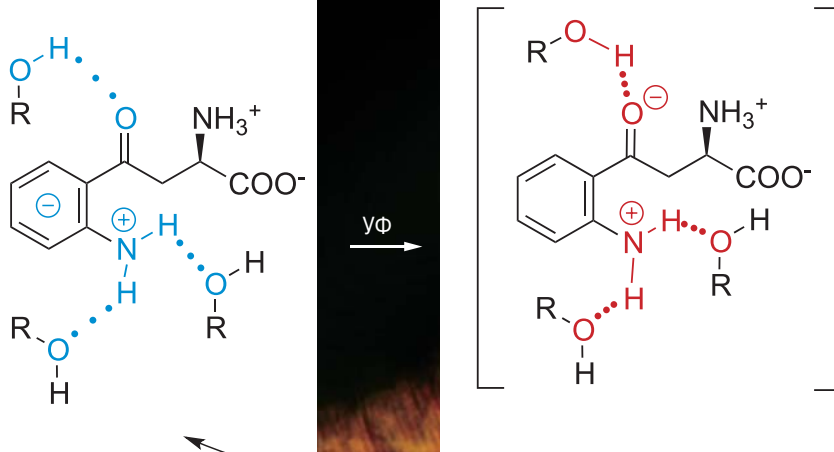
обеспечивают доминирование внутренней конверсии в фотофизике кинуренина.

Установление механизма работы кинуренина в качестве молекулярного УФ-фильтра важно с точки зрения фотобиологии. Стало понятно, что ему требуется среда, насыщенная межмолекулярными водородными связями, например спирты или вода. В отсутствие водородных связей молекулы в синглетном возбужденном состоянии переходят в реакционно-активные триплетные состояния (Sherin, 2009). После этого светофильтр превращается в *фотосенсибилизатор*, который под действием света может повреждать молекулы из своего ближайшего окружения, в данном случае – белки хрусталика глаза.

## Как стареет хрусталик

Как показали исследования австралийских ученых, с возрастом содержание кинуренинов в хрусталике человека существенно снижается (Bova *et al.*, 2001) во многом из-за их присоединения к белкам (Korlimbinis *et al.*, 2007). Это естественный процесс, в результате которого в хрусталике идет накопление белков, модифицированных кинуренином. Но чем является такой «присоединенный» кинуренин – эффективным УФ-фильтром или фотосенсибилизатором?

Эксперименты с использованием кинуренина, к которому были искусственно присоединены аминокислоты или белки, показали, что скорость «гибели» его возбужденного состояния зависит от объема присоединенной молекулы (Sherin *et al.*, 2010). Чем больший объем будет занимать молекула-заместитель, тем меньше возможностей остается для кинуренина установить межмолекулярные водородные связи. А это, в свою очередь, замедлит процесс внутренней конверсии поглощенной энергии.



Высокая чувствительность возбужденного светом кинуренина к межмолекулярным водородным связям объясняется его структурой – наличием в ароматической системе amino- и карбонильной групп. Именно эта «связка» приводит к переносу заряда с азота аминогруппы на кислород карбонильной группы в возбужденной молекуле. В итоге кислород приобретает дополнительный отрицательный заряд, а аминогруппа – положительный, по сравнению с основным состоянием. При наличии сильных водородных связей между кинуренином и молекулами растворителя такое перераспределение заряда приводит к быстрой и эффективной трансформации энергии кванта электронного возбуждения в энергию колебаний молекул растворителя

В случае белка важную роль играет и само расположение кинуренина внутри крупной и упорядоченной макромолекулы: чем глубже он будет находиться, тем дольше будет «жить» его возбужденное состояние и, соответственно, тем больше шансов для него перейти в реакционно-активное Т-состояние. Таким образом, прочное связывание кинуренина с белками хрусталика усиливает его фотосенсибилизирующие свойства.

Образование триплетных состояний кинуренина является первым шагом на пути модификации белков внутри клеток хрусталика, к слову сказать, очень необычных. Они представляют собой прозрачные волокна длиной до 1 см, тянущиеся от переднего к задней краю хрусталика и плотно прилегающие друг к другу на манер луковичных чешуй. Их отличительная особенность – отсутствие клеточных ядер и органелл, которые могли бы рассеивать свет и ухудшать параметры светопропускания ткани. Соответственно, в клетках хрусталика нет биохимической машины по синтезу, восстановлению и утилизации белков, поэтому его



Катаракта – солнечное «затмение» хрусталика.  
© CC BY-SA 3.0/Rakesh Ahuja, MD

белки – *кристаллины* – не обновляются на протяжении всей жизни человека.

Тем самым с возрастом белки хрусталика накапливают многочисленные химические модификации, которые приводят к существенному изменению свойств хрусталика: увеличению его жесткости, появлению желтой окраски и возрастанию светорассеяния. Однако до недавнего времени оставалось неясным, какие именно изменения в структуре белков могут вызывать возбужденные светом молекулы кинуренинов.

## Как свет «сшивает» белки

Мощным фотосенсибилизатором является одно из производных кинуренина – *кинуреновая кислота*. Однако эксперименты по длительному облучению белков в присутствии этого вещества дали неожиданные результаты. Несмотря на то что под действием света кинуреновая кислота образует триплетные состояния почти со 100% эффективностью (1 квант света – 1 молекула), лишь малая часть дальнейших реакций приводит к модификации белков (Sherin *et al.*, 2016).

Оказалось, что в триплетном состоянии кинуреновая кислота охотно отбирает электрон у белков с образованием свободных радикалов и не менее охотно отдает его обратно при следующей встрече. В итоге в растворе преимущественно идут быстрые обратные реакции с образованием исходных веществ, а не реакции, приводящие к повреждению белков (Sormacheva *et al.*, 2020).

Тем не менее белок в форме радикала «страдает», имея неспаренный электрон, и при встрече с себе подобным «с удовольствием» им делится с формированием полноценной электронной пары. В результате белковые молекулы образуют прочную и крепкую ковалентную связь, сшиваясь друг с другом навечно.

Процесс такого «сшивания» белков небыстрый, ведь им нужно найти на поверхности друг у друга радикальные центры, при том что сами молекулы представляют собой большие глобулы. Зато маленькая и подвижная молекула кинуреновой кислоты делает это гораздо быстрее, нейтрализуя радикальные центры белков. Тем не менее некоторые белки успевают «сшиться», образуя глобулы из двух, трех молекул и более. На каком-то этапе они могут терять водорастворимость и выпадать в осадок. Так в хрусталике глаза появляются светорассеивающие области – развивается катаракта.

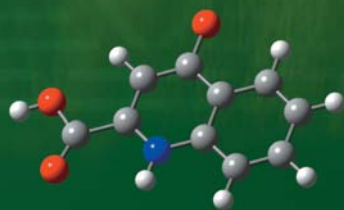
Другим любопытным результатом этих экспериментов стало выяснение роли молекулярного кислорода в фотохимических реакциях (Sormacheva *et al.*, 2020). Оказалось, что когда радикал кинуреновой кислоты вступает в реакцию с остаточным кислородом, то первый возвращается в исходное состояние, а второй, захватив «лишний» электрон, превращается в *супероксид-анион*. Несмотря на то что супероксид-анион широко известен как очень опасная реакционная форма кислорода, его образование, напротив, способствует возвращению кинуреновой кислоты и белков в исходные состояния. Так был обнаружен удивительный эффект, когда кислород выполняет защитную функцию, существенно снижая количество необратимых модификаций аминокислот.

Известно, что хрусталик человеческого глаза в больших концентрациях содержит антиоксиданты – *глутатион* и *аскорбиновую кислоту*. Фотолиз кинуреновой кислоты с белком в присутствии этих соединений

Аскорбиновая кислота

УФ-излучение

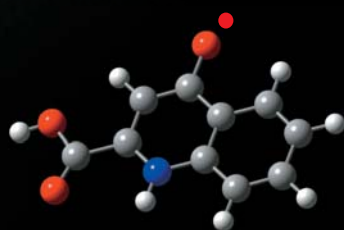
Реакция возбужденной молекулы кинуреновой кислоты с белком по остаткам аминокислот триптофана (W) и тирозина (Y)



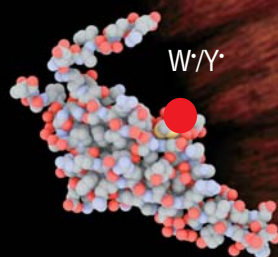
Кинуреновая кислота в триплетном состоянии



Белок кристаллин (фрагмент)



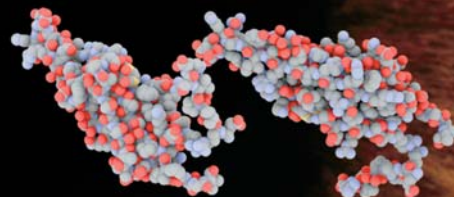
Образование радикальной пары



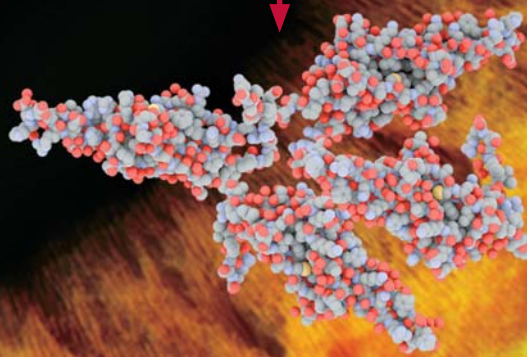
Глутатион

ИСХОДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Под действием солнечного УФ-излучения молекулы кинуренинов образуют триплетные состояния, которые вступают в реакции с белками хрусталика по остаткам аминокислот триптофана (W) и тирозина (Y) с образованием радикалов. Последние реагируют либо с восстановлением исходных соединений, либо с образованием кросс-сшитых белков. Аскорбиновая кислота, реагируя с возбужденным кинуренином, препятствует образованию свободных радикалов, а глутатион перехватывает уже образовавшиеся



Кросс-сшитый белок (димер)



Кросс-сшитый белок (тетрамер)

показал, что оба антиоксиданта действительно успешно предотвращают модификацию белков и могут защитить хрусталик от фотоиндуцированных повреждений.

При этом механизм действия у них оказался разный. Аскорбиновая кислота является эффективным «тушителем» триплетных состояний, что предотвращает реакции возбужденных молекул кинуренинов с молекулами белков. А вот глутатион – это игрок второй линии защиты: он способен перехватывать свободные радикалы, восстанавливая их до исходного состояния и предотвращая связывание молекул белков по радикальным механизмам.

Следует отметить, что эффективность (или на языке фотохимии – квантовые выходы) реакций, приводящих



к фотоповреждениям белков хрусталика, очень мала: выход триплетных состояний для большинства кинуренинов не превышает 1%, причем даже в самых «бескислородных» растворах уровень общего распада белка составлял всего 1–2% от поглощенных квантов света (Sherin *et al.*, 2016; Savina *et al.*, 2020).

Таким образом, общая эффективность фотоиндуцированных радикальных реакций в хрусталике не превышает 0,01%. А природные антиоксиданты, глутатион и аскорбиновая кислота, многократно снижают эффективность этих реакций, «перехватывая» реакционно-активные частицы, и практически полностью предотвращают фотоиндуцированные модификации белков.

Чтобы сохранить целостность хрусталика глаза, природа использует уникальный каскад процессов трансформации энергии опасного для живых организмов УФ-излучения света в тепло. Как результат, ткани глаза остаются эффективно защищенными от пагубного солнечного излучения в молодом и среднем возрасте. С годами эффективность транспорта малых молекул в хрусталике снижается, что приводит к накоплению продуктов распада и замедлению поступления нужных веществ, включая антиоксиданты. В результате модификация белков ускоряется и накопление таких необратимых изменений может дать начало развитию катаракты.

Тем не менее катаракта не является неизбежным следствием старения: у многих людей хрусталики остаются прозрачными даже в очень преклонном возрасте. Самые частые вопросы, которые задают на эту тему: «Почему у большинства людей до 50 лет хрусталик остается прозрачным, а потом вдруг начинает мутнеть?» и «Можно ли что-нибудь сделать уже сейчас, чтобы замедлить развитие катаракты?»

Мы полагаем, что возникновение катаракты в первую очередь обусловлено не многолетним накоплением модифицированных белков, а ослаблением природной антиоксидантной защиты хрусталика. Отсюда следуют достаточно тривиальные рекомендации: наилучшей профилактикой катаракты является здоровый

и активный образ жизни, поддерживающий защитные системы организма в хорошем состоянии.

Заметим, что человеческий организм не способен синтезировать аскорбиновую кислоту, играющую важную роль в защите белков хрусталика. Следовательно, очень важно в течение всего года получать в пищу достаточное количество свежих фруктов и других продуктов, содержащих этот антиоксидант. А так как содержание УФ-фильтров в хрусталиках людей старшего возраста значительно уменьшается, для них намного более актуальным, чем для молодежи, становится использование в повседневной жизни солнцезащитных очков.

#### Литература

Центалович Ю. П., Снытникова О. А., Сагдеев П. З. Фотохимические и термические реакции кинуренинов // *Успехи химии*. 2008. Т. 77. № 9. С. 844–853.

Bova L. M., Sweeney M. H., Jamie J. F. and Truscott R. J. Changes in Human Ocular UV Protection with Age // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001. V. 42. N. 1. P. 200–205.

Korlimbinis A., Aquilina J. A., Truscott R. J. W. Protein-bound and free UV filters in cataract lenses. The concentration of UV filters is much lower than in normal lenses // *Exp. Eye Res.* 2007. V. 85. P. 219–225.

Savina E. D., Tsentlovich Yu. P., Sherin P. S. UV-A induced damage to lysozyme via Type I photochemical reactions sensitized by kynurenic acid // *Free Rad. Biol. Med.* 2020. V. 152. P. 482–493.

Sherin P. S., Grilj J., Tsentlovich Yu. P. and Vauthey E. Ultrafast excited-state dynamics of kynurenine – a UV filter of the human eye // *J. Phys. Chem. B.* 2009. V. 113. P. 4953–4962.

Sherin P. S., Grilj J., Kopylova L. V. et al. Photophysics and photochemistry of UV filter kynurenine covalently attached to amino acids and to a model protein // *J. Phys. Chem. B.* 2010. V. 114. P. 11909–11919.

Sherin P. S., Zelentsova E. A., Sormacheva E. D. et al. Aggregation of  $\alpha$ -crystallins in kynurenic acid-sensitized UVA photolysis under anaerobic conditions // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016. V. 18. P. 8827–8839.

R. van Heyningen. Fluorescent Glucoside in the Human Lens // *Nature*. 1971. N. 230. P. 393–394.

# Молекулярные магнетики,

## или Кристаллы, которые дышат, прыгают и меняют цвет

Еще не так давно термин «магнитноактивные материалы» ассоциировался почти исключительно с макрообъектами вроде кусков чистого железа, никеля, кобальта или сплава из этих металлов, чей магнетизм определяется атомарным уровнем, но никак не с отдельными сложными молекулами. Тем не менее термин «молекулярные магнетики» прочно вошел в широкое употребление не только в научных кругах. Эти материалы представляют огромный интерес и для современных высоких технологий в разных областях: от фотоники, развивающейся на стыке оптики и электроники, до тераностики, создающей фармпрепараты сразу с двумя функциями – диагностической и терапевтической. Среди молекулярных магнетиков есть и такие, кристаллы которых способны, причем обратимо, менять свою форму при магнитном фазовом переходе. Необычное сочетание свойств не только делает их уникальными исследовательскими объектами, но и открывает перспективы практического использования





АРТЮХОВА Наталья Андреевна – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории многоспиновых координационных соединений Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор 7 научных работ и 1 патента



РОМАНЕНКО Галина Владиславовна – доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории многоспиновых координационных соединений Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор 330 научных работ и 1 патента

**М**агнетизм, который в быту воспринимается как притяжение или отталкивание между телами, – фундаментальное свойство материи, известное с глубокой древности. Еще в III веке до н.э. китайцы использовали кусочки постоянных магнитов при создании первого компаса – прибора для ориентации, учитывающего земной магнетизм. Физики определяют магнетизм как особую форму взаимодействия, возникающего между движущимися электрически заряженными частицами. Сегодня устройства, основанные на электромагнитных явлениях, распространены настолько широко, что представить себе современную жизнь без них просто невозможно.

При этом с внешним магнитным полем способны так или иначе взаимодействовать не только постоянные магниты (*ферромагнетики*), но и все остальные вещества. Часть из них (а это подавляющее большинство органических и высокомолекулярных соединений) ослабляет поле (*диамагнетики*), другая – усиливает (*парамагнетики*).

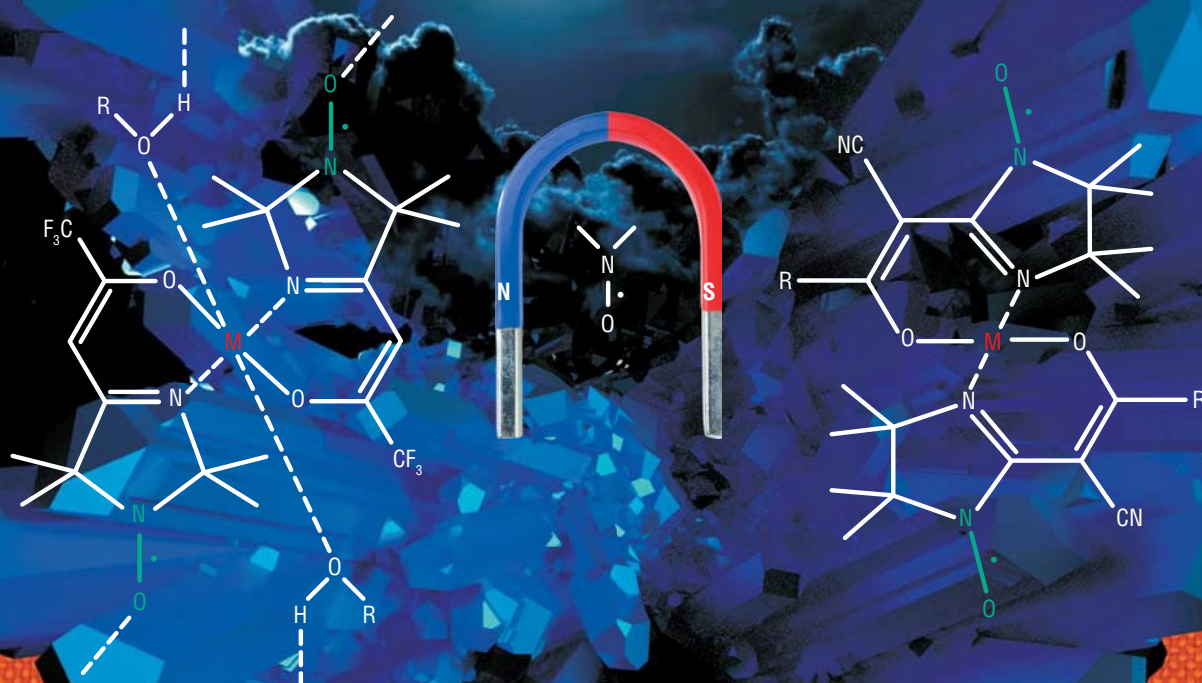
Магнетизм – явление, присущее макрообъекту как фазе. Однако его природа определяется магнитными свойствами отдельных частиц, атомов или молекул. Диамагнетики имеют заполненные электронные оболочки: все электроны у них спарены, при этом их *спины* направлены в противоположные стороны и компенсируют друг друга. Следовательно, в обычных условиях такие тела не имеют собственного магнитного момента. Под действием внешнего магнитного поля электроны, которые можно представить как маленькие проводники, начинают *прецессировать* (условно говоря, менять направление оси вращения), а, как известно, любое движение электрического заряда порождает магнитное поле. Можно представить, что в неоднородном магнитном поле на диамагнетик действует сила, как бы выталкивающая его из поля, а вот на парамагнетик, напротив, – втягивающая.

*Вверху* – кристаллы, выращенные в растворе из молекулярных магнетиков, комплексы меди с нитроксильными радикалами. Такие кристаллы способны обратимо менять свои размеры и цвет в зависимости от условий

**Ключевые слова:** молекулярные магнетики, нитроксильные радикалы, комплексы меди (II), дышащие кристаллы.

**Key words:** molecular magnets, nitroxides radicals, Cu (II) complexes, breathing crystals

© Н.А. Артюхова, Г.В. Романенко, 2023



Электрон, помимо заряда, обладает и собственным моментом импульса (механическим моментом количества движения), который был назван спином, и, как следствие, собственным магнитным моментом. «Многоспиновыми» называют молекулы, у которых есть два неспаренных электрона (спина) или более. Термин «гетероспиновые» используется по отношению к координационным соединениям, в которых носителем неспаренных электронов являются как ионы металлов, так и органические лиганды – нитроксильные радикалы. У этих соединений в образовании химической связи между переходным металлом и лигандом участвуют электроны с разных энергетических подуровней. Особенности взаимодействия электронов в таких соединениях обуславливают их необычные физико-химические свойства

Нитроксильные радикалы, в отличие от «традиционных», обладают высокой стабильностью и могут существовать сколь угодно продолжительное время как индивидуальные вещества. В состав этих органических молекул входит нитроксильная группа N–O, на которой локализован неспаренный электрон, обеспечивающий их парамагнетизм, из-за чего их используют в качестве «спиновых меток». Особенность координационных соединений с нитроксильными радикалами в том, что между их парамагнитными центрами (группами N–O и ионом металла) существует сильное спин-спиновое взаимодействие. Следовательно, даже без приложения внешнего магнитного поля в веществе идет магнитное упорядочивание структуры: спины выстраиваются в пространстве определенным образом, «чувствуя» присутствие друг друга. В результате объект, созданный на основе таких молекулярных магнетиков, сохраняя диэлектрические свойства, становится магнитным, подобно металлу. По: (Резников, 2011)

Парамагнетики характеризуются наличием неспаренных электронов, поэтому их собственный магнитный момент ничем не уравновешен. Во внешнем магнитном поле спины этих «одиночек» стремятся выстроиться по направлению поля, усиливая его, хотя этот порядок и нарушается хаотическим тепловым движением. Следовательно, парамагнитная восприимчивость зависит от температуры: чем она ниже, тем выше будет намагниченность.

Если же говорить о молекулярных магнетиках, то второе слово используется в обычном смысле, а вот первое отражает методологию подхода. В случае молекулярных магнетиков исходные отдельные молекулы и (или) ионы должны обладать таким строением, чтобы при образовании





твердой фазы сформировать пространственную структуру, благоприятную для реализации магнитного фазового перехода, т. е. изменения магнитной подсистемы твердого тела как целого.

Другими словами, из исходных молекулярных компонентов должен сразу получиться макрообъект (к примеру, кристалл) с магнитными свойствами, не присущими отдельно взятой молекуле. В этом случае оказываются равноправно значимыми как внутримолекулярные, так и межмолекулярные взаимодействия и связи. При этом магнитный фазовый переход макрообъекта может сопровождаться изменением его структурных характеристик.

## От молекулы – к кристаллу

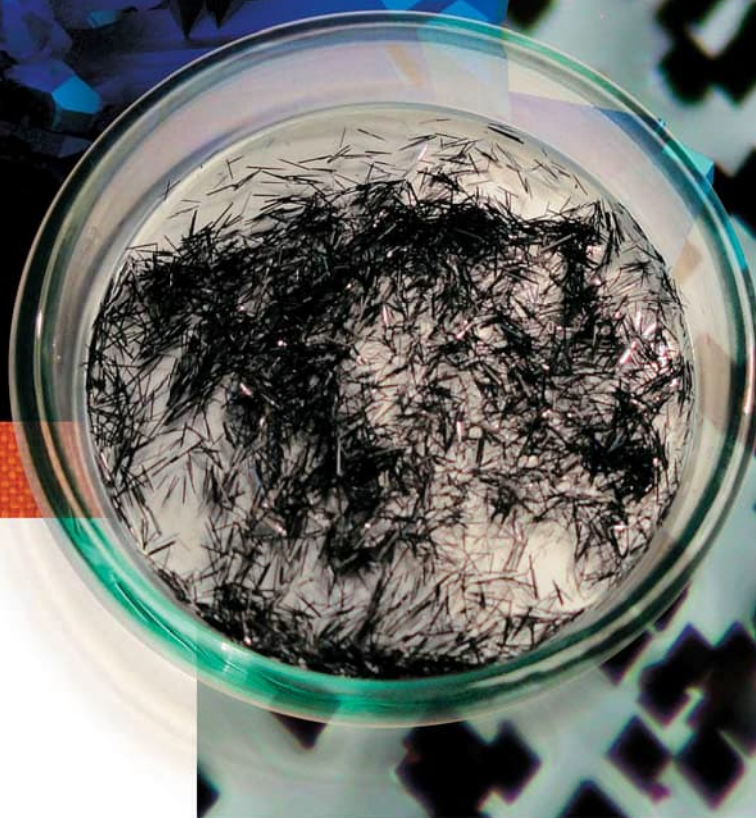
Исследования в области молекулярных магнетиков связаны в первую очередь с синтезом органических, металлоорганических или координационных соединений, твердые фазы которых образуются из отдельных, подчас достаточно сложных молекул или ионов, первоначально существовавших в растворе. Но прежде чем создать материал с нужными свойствами, необходимо проанализировать весь путь до этого продукта: просчитать, и не на один раз, какими должны быть эти молекулы; предусмотреть возможные желательные и нежелательные взаимодействия между ними; представить их упаковку в кристалле; детально изучить возможные подходы к синтезу и т. д.

На практике процесс создания новых магнитноактивных материалов начинается с синтеза уникального органического соединения, каждая молекула которого содержит неспаренный электрон (*спиновую метку*). Затем в результате химического связывания таких спин-меченых молекул с другими типами носителей электронов (ионами металлов) образуются *гетероспиновые комплексы*, в которых одновременно сосуществует несколько парамагнитных центров разной природы. При определенных условиях неспаренные электроны могут взаимодействовать друг с другом (*обменное взаимодействие*), что приводит к выстраиванию спинов (магнитных моментов) на молекулярном уровне.

В лаборатории многоспиновых координационных соединений МТЦ СО РАН научились получать «мягкими» (без использования высоких температур и давлений) методами достаточно сложные гетероспиновые молекулы, из которых в растворе вырастают монокристаллы. Эти уникальные макрообъекты не только демонстрируют оригинальное магнитное поведение, но и способны «дышать», менять свою окраску под действием температуры или давления и даже прыгать.

## Кристаллы, которые «дышат»

Создание и исследование новых гетероспиновых комплексов со спиновыми метками сопровождаются открытием их необычных свойств. Одной из таких непредсказуемых находок стали так называемые *дышащие*



Кристаллы комплекса  $\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{L}^{\text{Me}}$ , демонстрирующие наряду с изменением магнитных свойств рекордные изменения объема и линейных размеров

*кристаллы* – это название они получили из-за сходства своего поведения с движениями (расширением-сжатием) грудной клетки при дыхании.

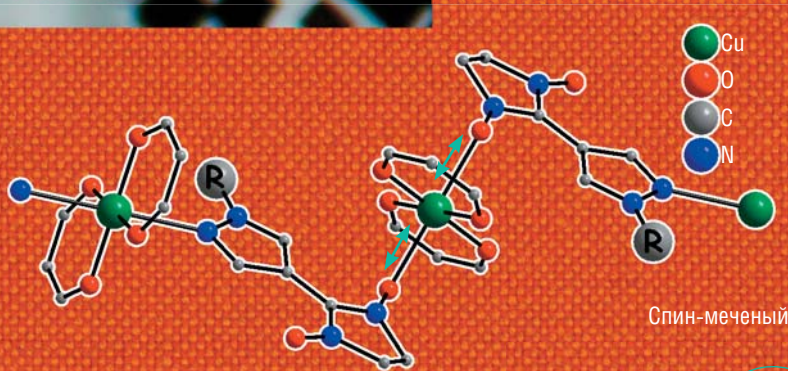
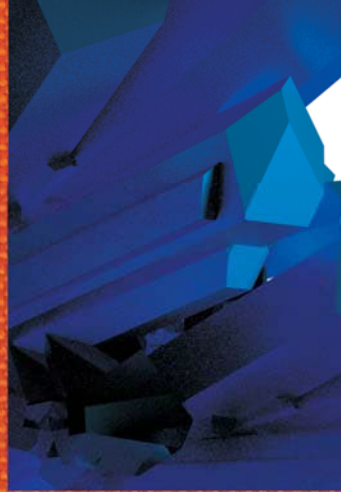
Дышащие кристаллы выращивают в растворе из комплексов меди с нитроксильными радикалами. При изменении температуры они не только меняют магнитные свойства, но и претерпевают фазовые превращения в виде ярко выраженных (до 12%) изменений объема и линейных размеров. Эти кристаллы сами по себе довольно хрупкие, но демонстрируют аномальную эластичность, не разрушаясь при многократных фазовых переходах, вызванных циклами нагревания и охлаждения. Представьте, что вы несколько раз подряд сжимаете 10-сантиметровый карандаш до 9-сантиметрового и он при этом не ломается!

Изучение изменений структуры дышащих кристаллов в температурном диапазоне 30–300 К позволило объяснить наблюдаемые аномалии в их магнитном поведении. Выяснилось, что при охлаждении-нагревании в этих гетероспиновых комплексах значительно меняется расстояние между ионами меди и нитроксильными

радикалами (в так называемом обменном кластере «металл – радикал»), в то время как для большинства обычных веществ эта величина как минимум меньше на порядок. Одновременно происходит резкое изменение величины и (или) знака обменного взаимодействия между неспаренными электронами парамагнитных центров – на это указывает характер поведения эффективного магнитного момента кристалла в окрестности точек перехода.

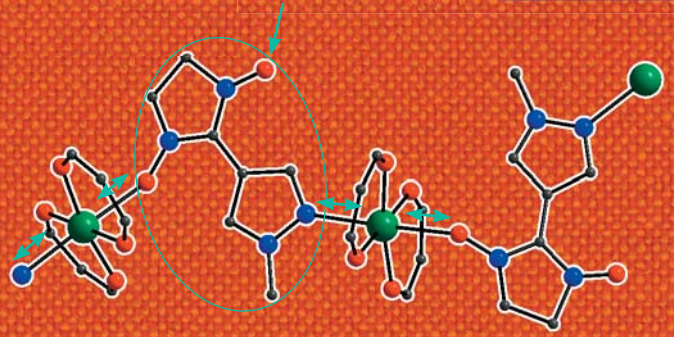
Кстати сказать, прежде считалось, что величина обменного взаимодействия в гетероспиновых системах «металл – нитроксил» не зависит от температуры. Однако именно в существенном изменении энергии взаимодействия в этом обменном кластере при разных температурных условиях и заключается суть необычного явления «дыхания» кристалла.

Эти работы показали принципиальную возможность существования систем, в которых барьер между разными энергетическими состояниями носителей неспаренных электронов может быть настолько мал, что даже незначительное изменение температуры способно



Спин-меченый алкилпиразол

Фрагменты полимерной цепи в  $\text{Cu}(\text{hfac})_2\text{L}^{\text{R}}$



Атомы водорода,  $\text{CH}_3^-$  и  $\text{CF}_3^-$  группы не приведены

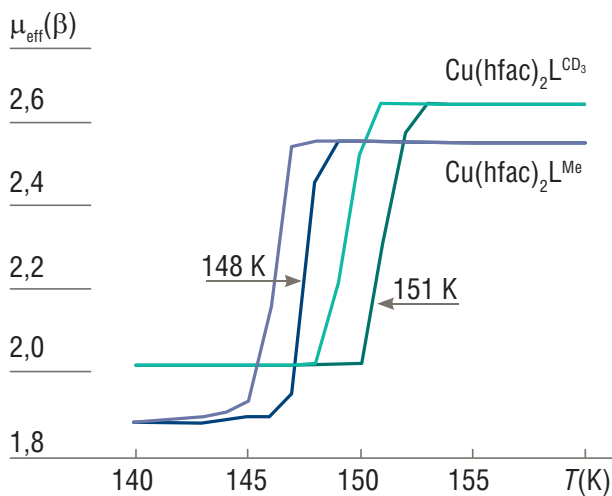
Структурная трансформация «дышащих» кристаллов характеризуется изменением расстояний между ионами меди и спин-мечеными нитроксильными радикалами. Зеленые стрелки указывают на расстояния между носителями неспаренных электронов

спровоцировать существенное изменение величины обменного взаимодействия.

Важно, что дизайн гетероспиновых систем подразумевает возможность влиять на магнитные свойства дышащих кристаллов путем модификации молекулярных магнетиков. Показательный пример: при изотопном замещении атомов в парамагнитном лиганде происходит изменение температуры магнитной аномалии. Так, замена всего трех атомов обычного водорода на дейтерий приводит к повышению температуры фазового перехода на три градуса. И хотя этот эффект невелик, он воспроизводимо регистрируется.

Еще одно необычное свойство дышащих кристаллов – это обратимое изменение окраски при прохождении циклов «охлаждение – нагревание». В нашей жизни при понижении температуры все вокруг обычно становится более бледным (вспомним краски лета и зимы), но у дышащих кристаллов все наоборот: их цвет с охлаждением только углубляется.

Дело в том, что при понижении температуры органические парамагнитные центры «подходят» ближе

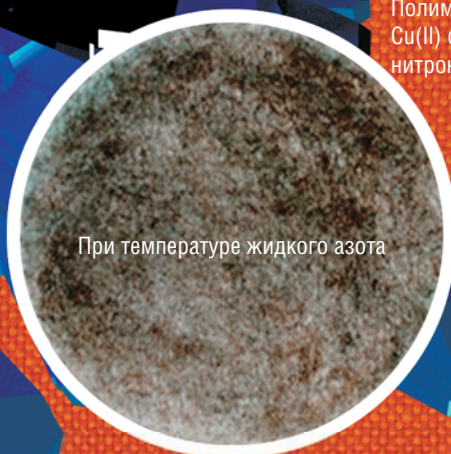


При фазовом переходе происходит резкое изменение величины и (или) знака обменного взаимодействия между неспаренными электронами парамагнитных центров, о чем можно судить по характерным изменениям кривых зависимости эффективного магнитного момента от температуры в окрестности точек перехода. На графиках показаны температурные зависимости эффективного магнитного момента ( $\mu_{\text{eff}}$ ) для одного и того же гетероспинового комплекса с разными изотопами

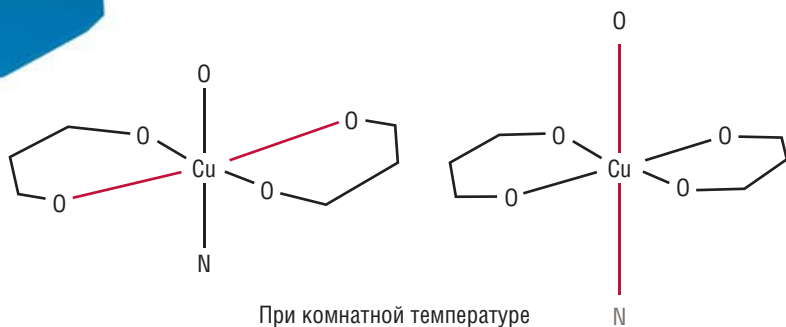
Полимерно-цепочечный комплекс  
Cu(II) с пиразолил-замещенным  
нитронилнитроксилом



При комнатной температуре



При температуре жидкого азота



При комнатной температуре

N



При температуре жидкого азота (77 К, или  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$ )

При прохождении циклов «охлаждение – нагревание» дышащие кристаллы, созданные на основе комплексов нитронилнитроксильных радикалов с Cu(II), способны обратимо менять не только форму и размер, но и цвет. Это свойство связано с изменением расстояний между органическими парамагнитными центрами этих молекулярных магнетиков и ионом металла (слева вверху).

Слева внизу – «палитра» изменений окраски разных комплексов меди с нитроксильными радикалами в зависимости от температуры окружающей среды

к металлу, появляется мощная полоса переноса заряда, что сопровождается интенсивным поглощением в видимой области спектра.

Это свойство может пригодиться при создании индикаторных устройств для работы при очень низких температурах. Если, к примеру, подобными пленками, устойчивыми к действию радиации, покрыть перчатки и другие детали костюма космонавта, находящегося вне орбитальной станции, а также рабочие устройства, то человек сможет контролировать ситуацию, просто

следя за изменением окраски поверхностей. При этом очень важно, что сенсоры на дышащих кристаллах не требуют специальных источников питания.

### ...И прыгают

В представлении большинства людей кристаллы – это нечто стабильное, прочное и устойчивое к внешним воздействиям. Макрообъекты, созданные в МТЦ СО РАН, также имеют кристаллическую структуру,

но, как было показано выше, ведут себя довольно активно в отличие от своих «стабильных родственников». И это еще не конец...

Представьте себя на месте ученого-химика, который вырастил в колбе кристаллы, отобрал несколько штук в чашку Петри, чтобы изучить их в микроскоп, а они ... шевелятся! И списать такой эффект на головокружение нельзя: он заметен любому. Вот так в лаборатории многоспиновых координационных соединений были открыты еще одни удивительные кристаллы – *прыгающие*.

Такие кристаллы образует молекулярный комплекс двухвалентной меди с нитронилнитроксильным радикалом. Они способны перемещаться и даже активно прыгать под действием света или другого облучения. В обычных условиях (например, на столе) они могут самопроизвольно прыгать в течение двух-трех месяцев. Если же такие кристаллы поместить в холодильник или просто в темное прохладное место, то они перестанут двигаться, а при возвращении в обычные условия эффект восстановится спустя некоторое время.

В чем же причина такого необычного поведения? Предположительно, в полостях этих кристаллов, как в контейнерах, накапливается кислород, который отщепляется под действием света в ходе реакции дезоксигенирования, при которой нитронилнитроксильный радикал постепенно превращается в иминонитроксильный. Постепенно в этих маленьких резервуарах нарастает напряжение, и они буквально взрываются с высвобождением кислорода. «Прыжки» – это следствие резкого растрескивания кристаллов и последующего быстрого разлета образующихся осколков.

Позднее выяснилось, что такое необычное поведение кристаллов сохраняется и в том случае, если ион меди будет заменен на ион другого металла – марганца, кобальта или никеля. На основе всех этих металлов были получены молекулярные комплексы, кристаллы которых обладают практически идентичным строением и могут совершать такие же перемещения в пространстве.

Благодаря уникальному сочетанию физико-химических свойств прыгающие кристаллы можно использовать в качестве сенсоров, которые будут реагировать, к примеру, на световое излучение, так как в темноте «эффект прыжков» исчезает.

**Р**азработка принципов получения молекулярных магнетиков и выявление природы свойственных им сопряженных магнитно-структурных изменений являются фундаментальной научной проблемой. Ученые, работающие в этой области, фактически бросают вызов природе, которая ограничивает круг природных магнитноактивных соединений небольшим количеством переходных металлов и их оксидов.

И в этом смысле исследования, проводимые в новосибирском МТЦ СО РАН, позволяют существенно расширить круг магнитных материалов.

Кроме того, поскольку дизайн молекулярных магнетиков допускает использование «мягких» синтетических подходов, типичных для органической химии и химии координационных соединений, это открывает принципиальную возможность создания новых магнитноактивных материалов с помощью технологий, альтернативных традиционным энергоемким методам.

Современная химия не стоит на месте, и любой, даже самый маленький шаг в фундаментальной науке – это не только вклад в копилку человеческих знаний, но и новые материалы с необычными свойствами, которые могут быть востребованы в самых разных областях и производствах.

Молекулярные магнетики, полученные в лаборатории многоспиновых координационных соединений МТЦ СО РАН, перспективны для использования в разнообразных электронных и магнитных устройствах, предназначенных для записи информации и магнитной визуализации. Их можно применять в защитных экранах от низкочастотных полей, в качестве контрастных агентов для магнитно-резонансной томографии и в рабочих телах квантовых компьютеров.

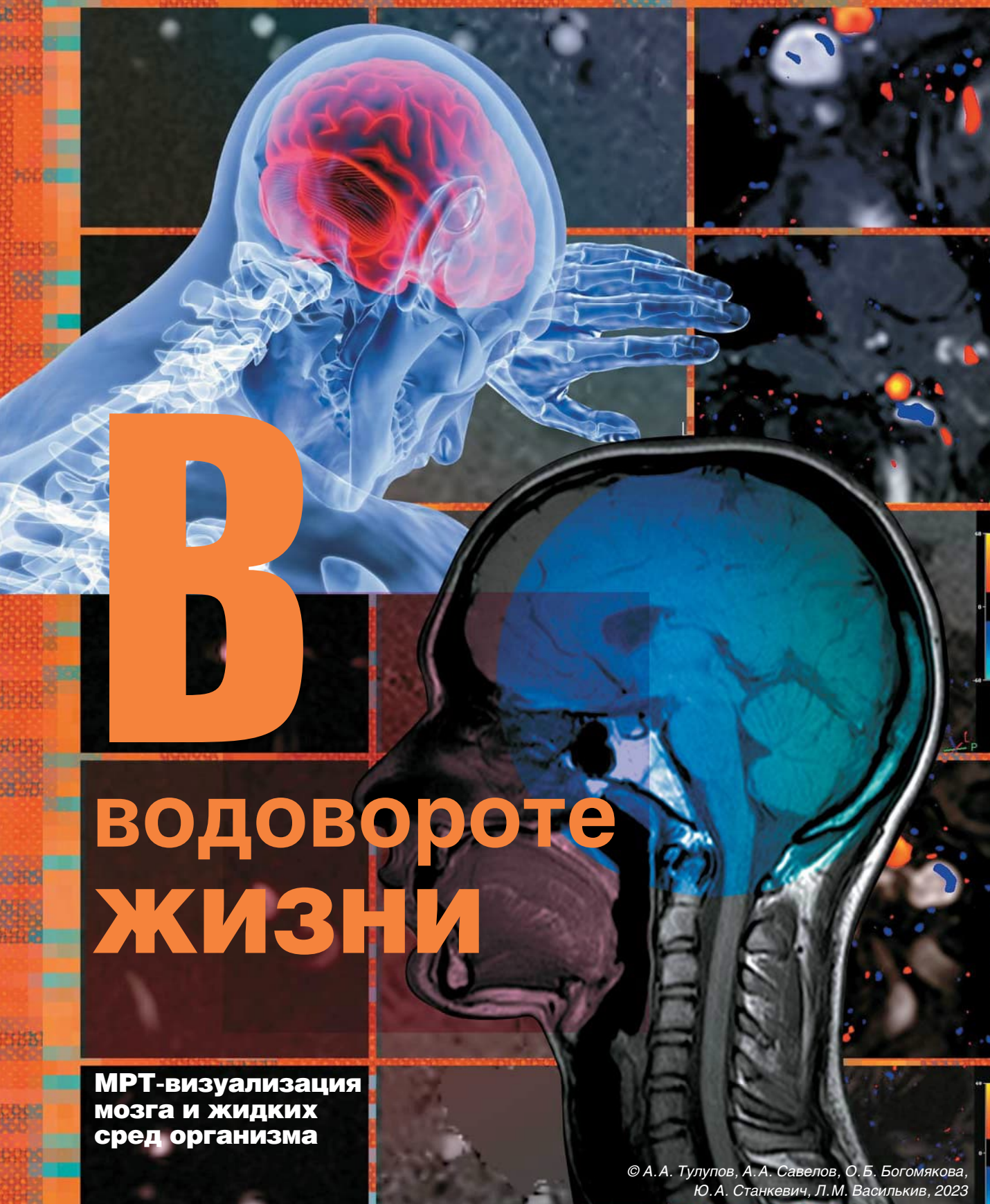
Вероятно, что уже в недалеком будущем такие магнитноактивные материалы станут основой сенсоров и индикаторов нового поколения, способных выдерживать арктические и даже сверхнизкие космические температуры. В частности, интерес к новой российской разработке уже проявили японские специалисты: они предполагают создать на их базе чувствительные сейсмические датчики. В дальнейшем в лаборатории планируется расширить ряд соединений с необычными магнитными свойствами, в том числе претерпевающих переходы при температуре, близкой к комнатной.

#### *Литература*

*Овчаренко В. И., Марюнина К. Ю., Фокин С. В. и др. Новые переходы в неклассических системах // Изв. АН. Сер. хим. 2004. Т. 11. С. 2304–2325.*

*Artiukhova N. A., Romanenko G. V., Letyagin G. A. et al. Spin transition characteristics of molecular solvates of CuII complexes with nitroxides: sensitivity to the packing type // Russ. Chem. Bull. 2019. V. 68. P. 732–742.*

*Ovcharenko V. I., Fokin S. V., Fursova E. Y. et al. «Jumping Crystals»: Oxygen-Evolving Metal-Nitroxide Complexes // Inorg. Chem. 2011. V. 50. P. 4307–4312.*



# В водовороте ЖИЗНИ

**МРТ-визуализация  
мозга и жидких  
сред организма**

© А. А. Тулупов, А. А. Савелов, О. Б. Богомякова,  
Ю. А. Станкевич, Л. М. Василькив, 2023

В наши дни одно из первых мест среди причин смертности и наступления инвалидизации населения занимают врожденные и приобретенные патологии головного мозга: от инсультов и онкологических заболеваний до травм и нервно-психических расстройств. Неудивительно, что поддержание здоровья мозга является одной из центральных проблем современной медицины. Поэтому такое важное место отводится развитию методов прогнозирования, ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения нейропатологий различного происхождения.

Среди современных технологий прижизненного неинвазивного изучения состояния центральной нервной системы лидируют методы лучевой диагностики, при этом пальма первенства принадлежит магнитно-резонансной томографии, которая предлагает наиболее широкий спектр подходов к визуализации мозговых тканей и структур

**Ключевые слова:** неврология, магнитно-резонансная томография, ликвородинамика.

**Key words:** neurology, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid flow

Информация об авторах:

сотрудники лаборатории МРТ-технологий Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск):

заведующий, советник директора по медицинским исследованиям, д-р мед. наук, проф. РАН, чл.-корр. РАН Андрей Александрович ТУЛУПОВ;

старший научный сотрудник, канд. физ.-мат. наук Андрей Александрович САВЕЛОВ;

научный сотрудник, канд. мед. наук Ольга Борисовна БОГОМЯКОВА;

старший научный сотрудник, канд. мед. наук Юлия Александровна СТАНКЕВИЧ;

старший научный сотрудник, канд. мед. наук Любовь Михайловна ВАСИЛЬКИВ

Головной мозг – одна из наиболее хорошо снабжаемых кровью областей человеческого тела. Адекватное функционирование всех отделов высшей нервной системы и сопутствующих структур обеспечивает достаточный приток *артериальной крови* и отток *венозной*, а также постоянная циркуляция *спинномозговой жидкости (ликвора)*. Нарушение скорости, давления, вязкости и других параметров этих биологических жидкостей может вызвать тяжелую патологию со смертельным исходом. При этом большинство работ в этой области посвящено изучению артериального звена мозговой гемодинамики, а исследования роли венозной и ликворной систем единичны. И хотя опыт последних лет существенно расширил наши знания о ликвородинамике, до сих пор есть много нерешенных и спорных вопросов.

На основе имеющихся на сегодня сведений мы не можем создать целостную картину, описывающую нарушение баланса между жидкими средами центральной нервной системы при различных патологиях. Одна из причин – недостатки существующих инструментальных методов визуализации, поэтому разработка новых подходов и оригинальных методик чрезвычайно перспективна.

Комплексный подход к морфологической и функциональной оценке мозговой ткани могут предложить современные методы лучевой



## МРТ В ЛИДЕРАХ

В основе патологических процессов в организме человека всегда лежат нарушения движения какой-либо биологической жидкости (крови, лимфы, мочи, желчи, внутрисуставной и др.), основным компонентом которой является вода. В разных органах человека в норме и при патологии существуют разные условия для перемещения таких жидкостей, что отражается на их линейной и объемной скоростях, характере движения, взаимодействии со стенками проводящих систем и других динамических параметрах.

Диагностическая визуализация и количественная оценка скоростных характеристик перемещения этих субстратов считаются основой клинической диагностики во многих медицинских отраслях: кардиологии, неврологии и нейрохирургии, урологии, гастроэнтерологии и др., однако технологии прижизненной визуализации движения биожидкостей в организме человека были изобретены и внедрены в клиническую практику лишь в последние 60–70 лет.

В этом отношении МРТ является уникальной, так как именно атомы водорода молекул воды и органических соединений дают «основу» МРТ-сигнала. Остальные методы позволяют оценить перемещение жидкости в организме только опосредованно, по перемещению различных меток (радиоактивных изотопов, красителей и др.), которые нельзя назвать полностью безопасными. Кроме того, введение таких инородных веществ в достаточно хрупкую систему, которой является любая биожидкость, может приводить к неконтролируемому изменению параметров ее движения

диагностики: *магнитно-резонансная томография (МРТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ)*. Однако на сегодня лишь МРТ позволяет неинвазивно и даже без использования контрастных средств визуализировать поток жидкости и оценить его количественные параметры. Модификации этого метода (*МР-ангиография, МР-венография, МР-миелография*) позволяют получить большой объем дополнительной информации для оценки функциональных параметров потока биологических жидкостей, что открывает возможности ранней диагностики широкого спектра заболеваний.

## Когда мозгу не хватает крови

Актуальный вопрос современной медицинской диагностики с учетом широкой распространенности острых и хронических нарушений мозгового кровообращения – оценка сосудов и кровотока в головном мозге. Магистральные кровеносные сосуды, снабжающие головной мозг, – *внутренние сонные и позвоночные артерии*. Изменения именно в их бассейнах наиболее часто приводят к сосудисто-мозговым катастрофам.

Современные методики МРТ позволяют в рамках одного обследования качественно и количественно оценить магистральный и тканевой кровотоки, включая расположение и просвет магистральных артерий, параметры потока крови, характеристики соответствующего бассейна кровоснабжения, а также признаки нарушения мозгового кровообращения.

Так, для оценки выраженности гемодинамических нарушений при различных врожденных и приобретенных пороках сердца, крупных артериальных сосудов и их ветвей в мире широко используется двумерная *фазово-контрастная МР-ангиография (2D PCA)*, которая позволяет визуализировать течение и картировать скорость движения крови в плоскости «*томографического среза*» (Stalder *et al.*, 2008; Hsieh *et al.*, 2015).

*Контрастная перфузионная МРТ* позволяет оценивать тканевой кровотоки на капиллярном уровне. Чаще всего в клинической практике используется метод *динамической восприимчивости контраста (DSC)*, при котором внутривенно вводится агент, содержащий редкоземельный элемент *гадолиний*, широко применяемый в медицине как парамагнитное контрастное вещество (Federau *et al.*, 2012).

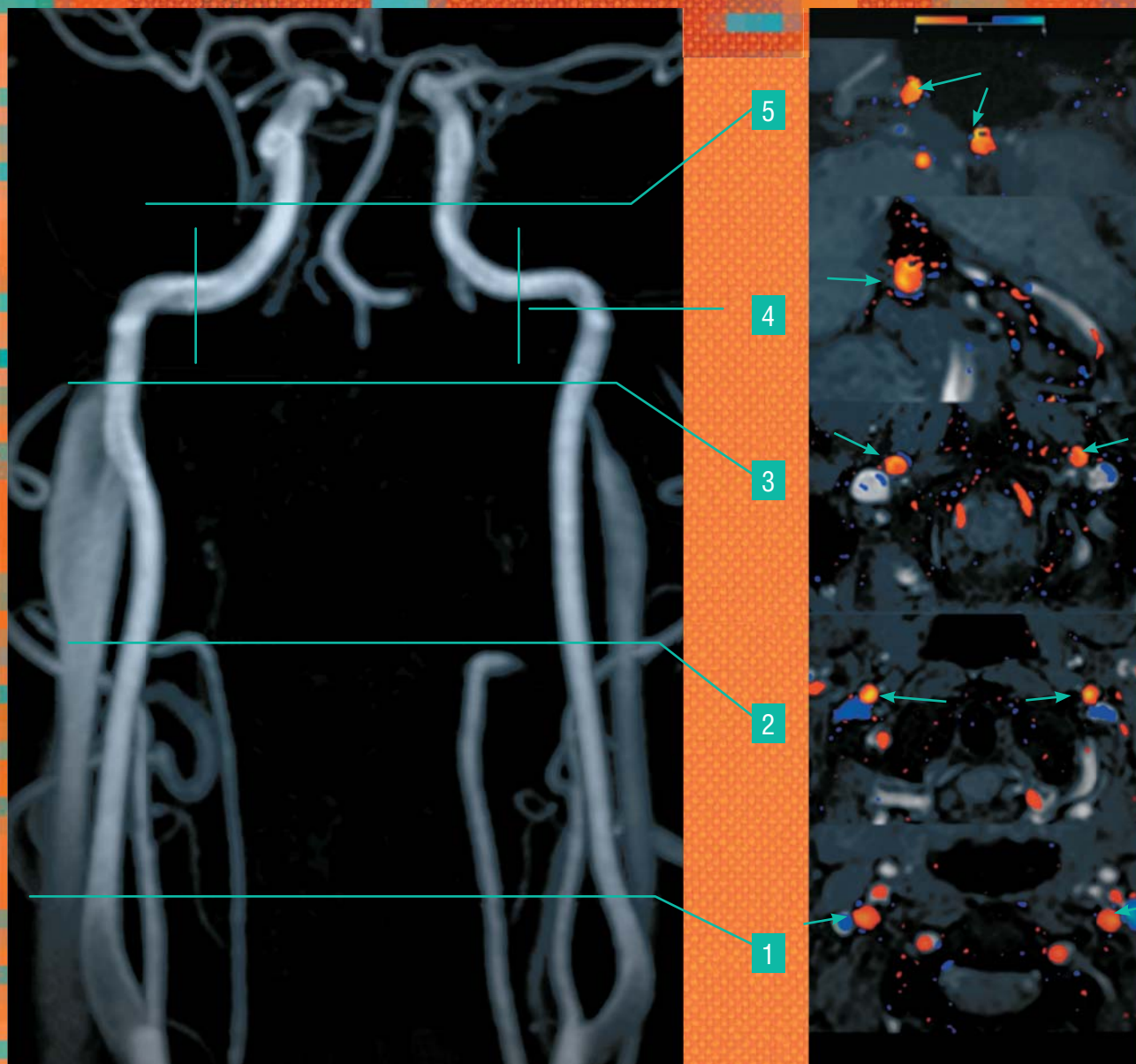
Оба этих метода использовали новосибирские специалисты для изучения особенностей магистрального и тканевого кровотока при различной сосудистой патологии головного мозга. В исследовании участвовали как здоровые добровольцы, так и пациенты с патологией позвоночных и внутренних сонных артерий, признаками нарушения мозгового кровообращения, а также после острого инсульта в бассейне средней мозговой артерии.

С использованием рутинного протокола обследования оценен ход магистральных артерий, наличие и выраженность патологических очагов. Дополнительно всем обследуемым проведена 2D PCA, а части из них – еще и перфузионная МРТ.

В результате с помощью 2D PCA удалось визуализировать кровотоки в поперечном сечении в разных сегментах позвоночных, внутренних сонных и средних мозговых артерий. В итоге выявлена неравномерность распределения потока крови в просвете сосуда, включая боковое смещение более быстрой центральной части. Этот эффект был наиболее выражен в участках артерии, расположенных после ее изгиба, как физиологического, так и патологического.

Кроме того, оказалось, что снижение *объемной скорости кровотока* (количества крови, протекающей через поперечное сечение сосуда за 1 мин) тесно





С помощью двумерной фазово-контрастной МР-ангиографии (2D PCA) можно оценить количественные характеристики магистрального кровотока на нескольких уровнях в просвете мозговых артерий.

*Вверху* – визуализация неравномерности распределения скоростных характеристик в просвете разных сегментов внутренних сонных артерий – парных крупных артерий шеи и головы, по данным 2D PCA. Срезы устанавливались перпендикулярно ходу артерий на шейном уровне, с одновременным захватом правого и левого сосуда. В специальной программе полученные томограммы обрабатывались с созданием геометрической фигуры, отграничивающей так называемую область интереса (в данном случае – просвет артерии), внутри которой определялись значения объемной, пиковой и средней скоростей кровотока, а также площадь поперечного сечения сосуда в каждую из фаз цикла сердечной деятельности.

*Цифрами* отмечены уровни визуализации кровотока во внутренних сонных артериях, *стрелками* – просветы артерий на разных уровнях

связано со степенью выраженности патологических очагов головного мозга. Эта взаимосвязь подтверждена данными перфузионной МРТ: в случае единичных и множественных очагов сосудистых поражений головного мозга скорость магистрального кровотока довольно тесно коррелировала со скоростью кровотока в капиллярах мозговой ткани.

Эти результаты свидетельствуют, что количественная фазово-контрастная МРТ может с успехом применяться для оценки магистрального кровотока при нарушениях мозгового кровообращения, в первую очередь на стадии функциональных изменений, например при грозных предвестниках ишемического инсульта – *транзиторных ишемических атаках*, острых, коротких переходящих эпизодах неврологических нарушений. Однако для широкого использования подобных критериев требуются дополнительные исследования с увеличением числа наблюдений, чтобы учесть такие факторы, как пол, возраст, артериальное давление и др.

## И стакан ликвора

В отличие от крови, о ликворе – спинномозговой жидкости, постоянно циркулирующей в полостях желудочков головного мозга, *субарахноидальном пространстве* (полости между мягкой и паутинной мозговыми оболочками) и ликворопроводящих путях головного и спинного мозга, знают далеко не все. В теле взрослого человека содержится в среднем 4–5 л крови и только около 120–150 мл ликвора, который обновляется несколько раз в сутки.

По химическому составу ликвор сходен с сывороткой крови: до 90 % составляет вода, остальное – неорганические (электролиты, неорганический фосфор, микроэлементы) и органические (аминокислоты, белки, углеводы, мочевины и др.) вещества, участвующие в метаболизме мозга.

Процесс ликворообращения (по аналогии с кровообращением) включает три основных звена: продукцию (образование) спинномозговой жидкости, циркуляцию (перемещение) и отток (всасывание). Изменения в ликворной системе сопровождаются многими неврологическими и нейрохирургическими заболеваниями. Такие патологии, как *гидроцефалия* (расширение желудочков головного мозга), опухоли головного и спинного мозга, субарахноидальные кисты, часто приводят к дисбалансу между продукцией, циркуляцией и всасыванием ликвора.

При этом до сих пор существуют трудности в диагностике подобных изменений, а имеющиеся методики не всегда позволяют правильно оценить морфологию ликворосодержащих структур либо обладают побочными эффектами, ограничивающими их применение. Тем не менее современные методы лучевой диагностики позволяют неважно, с минимальной лучевой нагрузкой

или даже вообще без нее оценить ликворные пространства и полости.

Так, метод *компьютерной томографии*, основанный на использовании рентгеновских фотонов для получения изображения с помощью цифровой реконструкции, позволяет оценить изменения ликвородинамики, сопутствующие травматическим повреждениям. Но он обеспечивает лишь достаточно приблизительную оценку ликворосодержащих полостей и используется обычно для первичного диагностического скрининга.

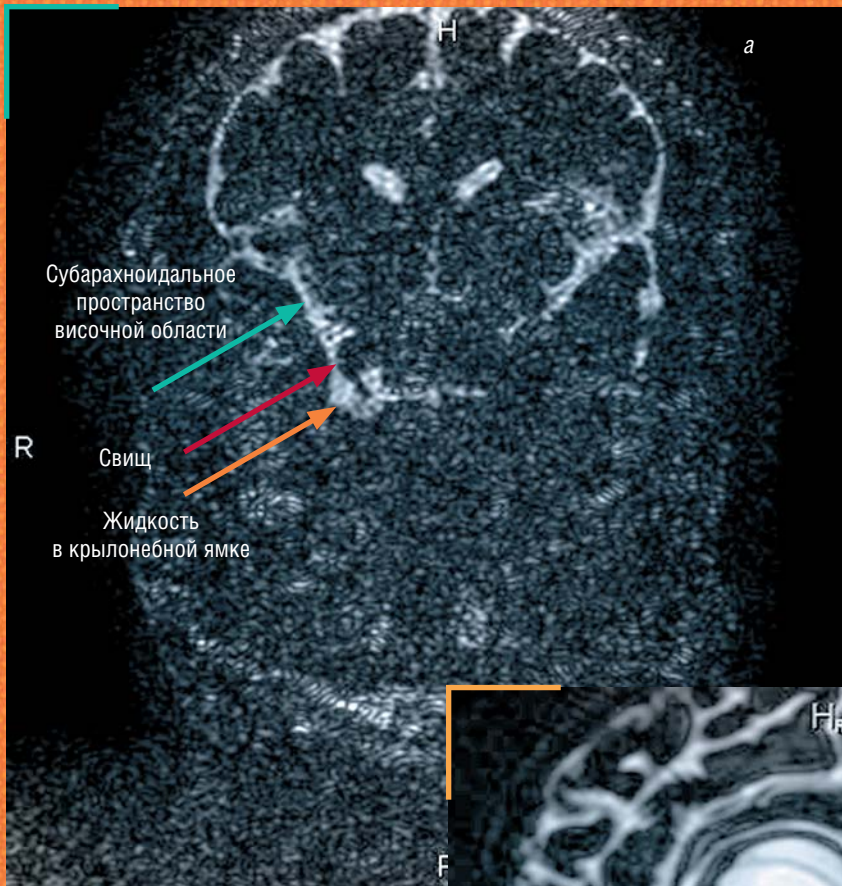
На сегодняшний день наиболее информативным методом визуализации ликворных пространств является метод МРТ и его модификации. Так, по рутинным МРТ-изображениям можно оценить изменение размеров ликворных пространств и быстрый, турбулентный поток ликвора; по статическим изображениям в толстом срезе – визуализировать ликворные пространства и полости; по трехмерным тонкосрезовым снимкам – выявить наличие тонких мембран в субарахноидальных пространствах и цистернах, сужение тонких ликворных структур, наличие атипичных путей оттока ликвора. Оценить проходимость ликворных структур позволяют и динамические МРТ-методики.

В исследованиях новосибирских специалистов хорошо зарекомендовала себя методика *количественной оценки потока (Quantitative Flow)* на основе фазово-контрастной МРТ, с помощью которой можно оценить количественные параметры ликвородинамики на различных уровнях.

Таким образом у пациентов с гидроцефалией удалось показать увеличение средней и объемной скорости потока спинномозговой жидкости на уровне *водопровода мозга* – участка центрального канала, соединяющего третий и четвертый желудочек мозга, в самом четвертом желудочке и так называемом *отверстии Мажанди* в его нижних отделах. При этом в *базальных цистернах* (расширении в основании мозга) отмечалось прогрессирующее снижение средней и объемной скорости потока ликвора, которое зависело от степени выраженности гидроцефалии.

Такие изменения динамики спинномозговой жидкости свидетельствуют о нарушении механизмов ее всасывания. А в качестве диагностических критериев стадии декомпенсации у пациентов с гидроцефалией можно использовать значения средней и объемной скоростей потока на уровне базальных цистерн (< 0,40 и 0,50 мл/с соответственно).

У пациентов с синдромом *внутричерепной гипертензии* об ускоренной эвакуации ликвора из полости черепа свидетельствует увеличение (примерно на треть) скоростей потока спинномозговой жидкости на уровне водопровода мозга, четвертого желудочка и большого затылочного отверстия. Так как у таких больных желудочковая система имеет нормальные размеры, то это



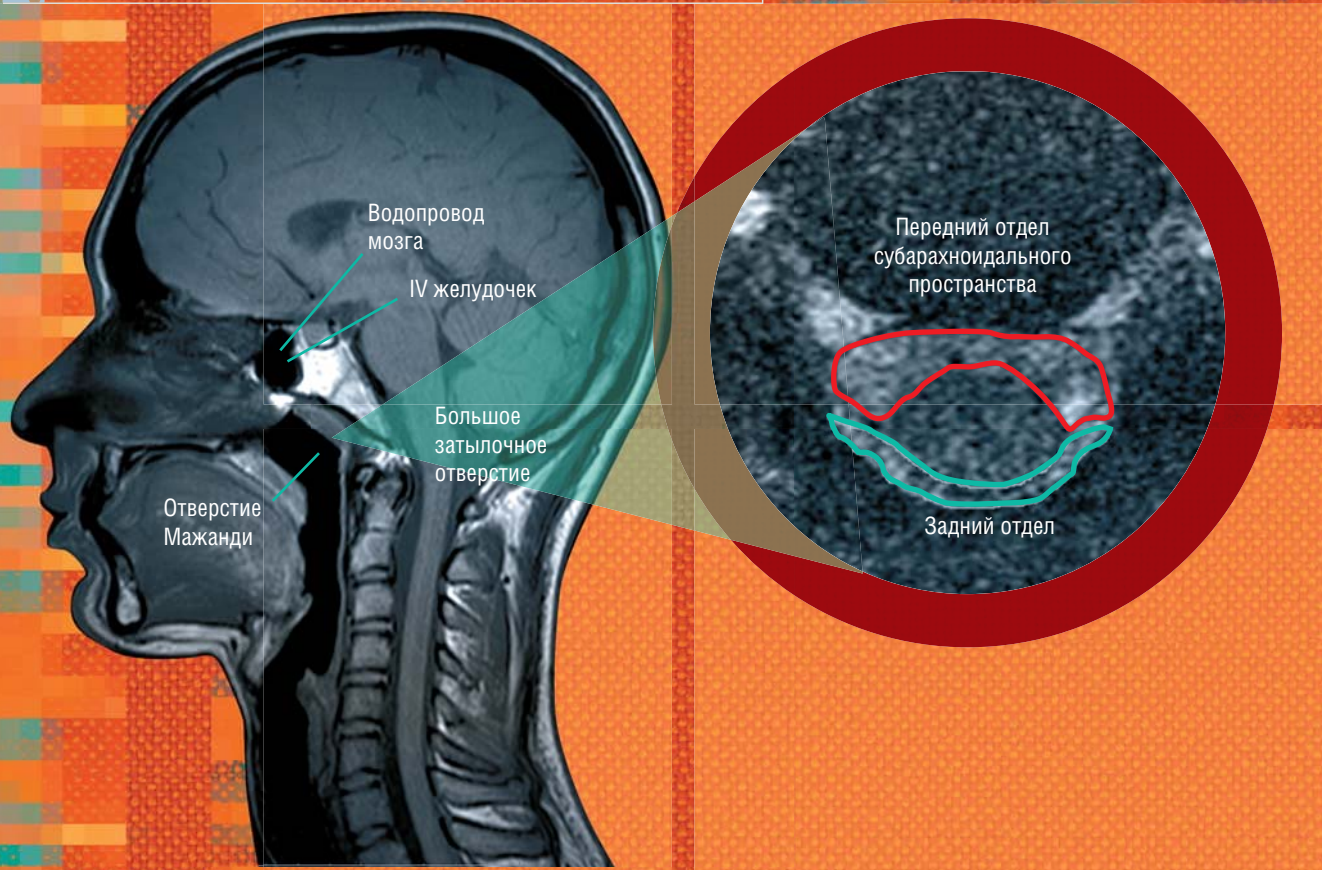
Спинальная жидкость (ликвор) осуществляет целый ряд функций: служит механической защитой («гидравлической подушкой») для мозга, поддерживает внутричерепное давление, участвует в регуляции кровообращения в полости черепа и выводе продуктов метаболизма клеток, а также оказывает бактерицидное действие. В сутки сосудистые сплетения боковых желудочков мозга синтезируют около полулитра ликвора, а поскольку объем ликворных полостей намного меньше, то спинномозговая жидкость ежедневно обновляется 4–5 раз



Тонкосрезовые трехмерные МРТ-методики позволяют определить наличие стойких сужений тонких ликворных структур, патологических отверстий-фистул и нетипичных путей оттока спинномозговой жидкости:

*вверху* – свищ, дефект твердой мозговой оболочки, представляющий патологическое соединение (канал) между ликворным пространством височной области и крылонебной ямкой – щелевидным пространством черепа, в котором в норме ликвора нет. Ямка сообщается с носовой полостью, поэтому в случае свища ликвор начинает вытекать через нос;

*справа* – выраженное воронковидное сужение дистальных отделов водопровода мозга у ребенка с вентрикуломегалией (увеличением желудочков)



либо повышенное образование ликвора, что встречается редко (например, при опухолевых поражениях сосудистых сплетений), либо его накопление в соединительной ткани и межклеточных пространствах мозга.

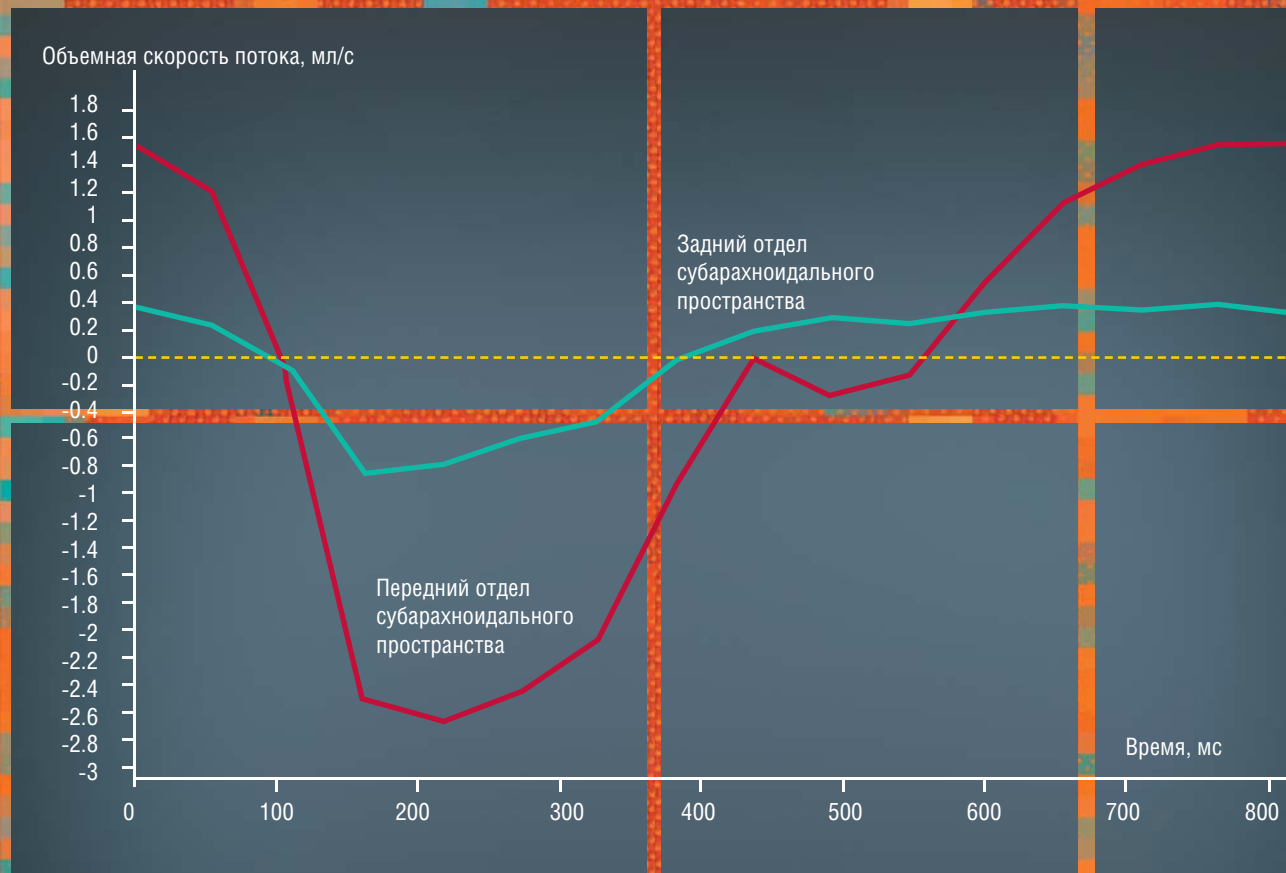
В данном случае на скорость перемещения ликвора может влиять много параметров, в том числе состояние артериального русла и скорость распространения по нему *пульсовой волны* повышенного давления, вызванной выбросом крови из левого желудочка сердца. У пациентов с синдромом *внутричерепной гипертензии* пульсовая волна распространяется быстрее, что свидетельствует о повышенной жесткости стенок мелких сосудов, которая может быть следствием накопления жидкости в межклеточных пространствах соединительной ткани.

**С**воевременная и точная диагностика заболеваний центральной нервной системы представляет важную медицинскую и медико-социальную проблему в связи с ростом заболеваний головного мозга. Достигнутый на сегодня прогресс в изучении причин, механизма и диагностики нейропатологий во многом обязан широкому внедрению новейших методов нейровизуализации на основе метода МРТ. С помощью различных модификаций метода МРТ удалось

раскрыть механизмы динамики крови и спинномозговой жидкости в головном и спинном мозге, изучить структуру и особенности метаболизма в мозговой ткани.

В современной медицинской литературе имеется достаточно много сведений об использовании МРТ в неврологии. Однако лишь недавно были открыты новые возможности МРТ в диагностике мозговых патологий на самых ранних стадиях – на уровне микроциркуляции и первых метаболических изменений. В частности, результаты, полученные новосибирскими исследователями, подтверждают, что современные подходы в МРТ существенно расширяют наши знания о патофизиологии расстройств ликвородинамики, а методики нейровизуализации дают возможность мониторинга этой системы при терапевтическом и оперативном лечении.

К сожалению, большинство этих методов настолько сложны и трудоемки, что их могут применять лишь в специализированных центрах, что не всегда возможно с учетом состояния пациента. Именно поэтому необходимо и дальше совершенствовать лучевую диагностику на основе самых современных возможностей МРТ – это будет неоценимым вкладом в развитие не только дифференциальной диагностики патологий головного мозга, но и неврологии и нейрохирургии в целом.



С помощью МРТ-методики количественной оценки потока (QF) на основе фазово-контрастной МРТ можно провести многоуровневую качественную и количественную оценку параметров потока спинномозговой жидкости. Один из таких уровней – большое затылочное отверстие (слева вверху). Справа – представление этих же результатов МРТ специальной программой, с помощью которой можно отследить пульсирующий характер потока ликвора. На графике показаны изменения объемной скорости потока спинномозговой жидкости за время одного сердечного цикла в переднем и заднем отделах субарахноидального пространства на уровне большого затылочного отверстия

#### Литература

- Богомякова О. Б., Станкевич Ю. А., Колпаков К. И. и др. Расчетные параметры для оценки взаимодействия жидких сред центральной нервной системы по данным лучевой интроскопии (Часть 1) // *Вест. рентгенологии и радиологии*. 2020. Т. 104. № 4. С. 244–252.
- Тулунов А. А., Летягин А. Ю., Курбатов В. П. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии в визуализации периферического кровотока // *Вест. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2004. Т. 2. № 1. С. 57–69.
- Bogomyakova O., Stankevich Yu., Mesropyan N. et al. Evaluation of the flow of cerebrospinal fluid as well as gender and age characteristics in patients with communicating hydrocephalus, using phase-contrast magnetic resonance imaging // *Acta Neurologica Belgica*. 2016. V. 116. N. 4. P. 495–501.
- Federau C., Maeder Ph., O'Brien K. et al. Quantitative measurement of brain perfusion with intravoxel incoherent motion MR imaging // *Radiology*. 2012. V. 265. N. 3. P. 874–81.
- Hsieh K., Stein K., Mono M.-L. et al. In-vivo phase contrast magnetic resonance angiography of the cerebrovascular system: a comparative study with duplex sonography // *Swiss Med. Weekly*. 2015. w14155.
- Stalder A.F., Russe M.F., Frydrychowicz A. et al. Quantitative 2D and 3D phase contrast MRI: Optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters // *Magn Reson Med*. 2008. V. 60. N. 5. P. 1218–1231.

# МИЕЛИНОВАЯ

## защита нейрона: все начинается до рождения

*Ключевые слова:* МРТ плода, миелинизация мозга, миелин, макромолекулярная протонная фракция.

*Key words:* fetal MRI, brain maturation, myelin, macromolecular proton fraction

© А. М. Коростышевская, А. А. Савелов, И. Ю. Приходько, Я. О. Исаева, В. Л. Ярных, 2023



С детства мы слышим, что нервные клетки не восстанавливаются. И хотя вопрос о возможности образования новых нейронов во взрослом мозге до сих пор открыт, уже есть данные, что процесс нейрогенеза у человека продолжается до глубокой старости. Любые нарушения в развитии нервных клеток могут приводить к серьезным, иногда необратимым патологиям. Одним из таких нарушений являются дефекты в защитной изоляционной оболочке (миелине) отростков нервных клеток, которые могут формироваться у человека еще до его рождения. Их практически невозможно диагностировать с помощью традиционных методов визуализации

В мозге человека в среднем содержится около 100 млрд нейронов, которые принимают, хранят, обрабатывают и передают информацию с помощью электрических и химических сигналов. Взаимодействие между нейроном и другими нервными клетками и органами происходит с помощью коротких (*дендриты*) и длинного (*аксон*) отростков.

Каждый аксон, подобно проводу, покрыт изоляционным материалом – *миелиновой оболочкой*, которая обеспечивает более высокую скорость прохождения нервных импульсов и защищает нервные волокна от повреждений. Кроме того, эта оболочка несет опорную функцию, а также, по последним данным, служит для аксона, нуждающегося в большом количестве энергии, своего рода «заправочной станцией».

Все повреждения миелиновой оболочки или дефекты, возникшие в период ее формирования, приводят к серьезным, иногда неизлечимым заболеваниям. Среди них наиболее известен *рассеянный склероз* – хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее преимущественно молодых людей.

Разрушается миелин и при *инсультах*, которые встречаются не только у взрослых (в первую очередь, как принято считать, у пожилых людей), но и у детей, включая нерожденных. Внутриутробный инсульт чаще всего случается после 28-й недели беременности, у детей – через месяц после рождения. Инсульт у плода приводит к развитию пороков головного мозга, а у детей может вызвать *детский церебральный паралич* в раннем возрасте.

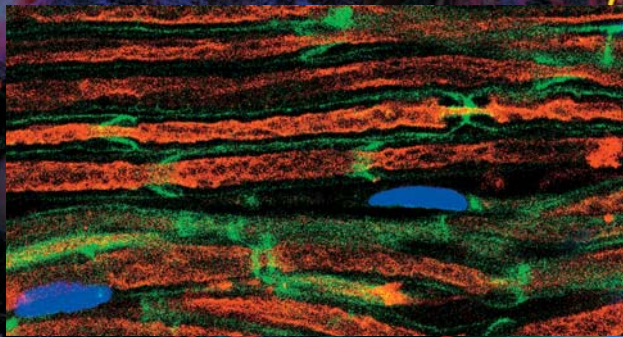
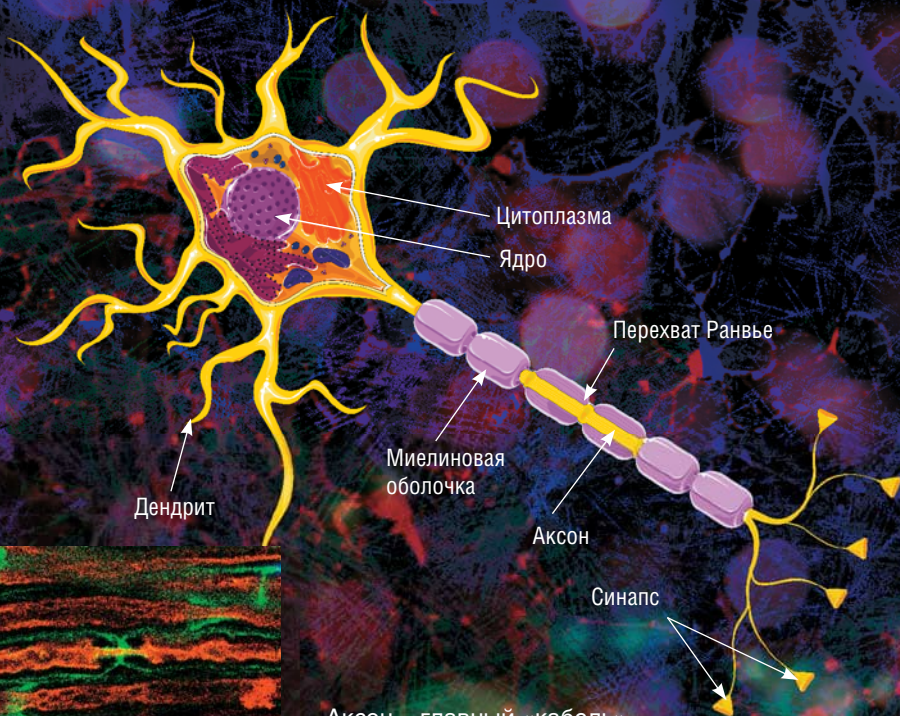
#### Информация об авторах:

сотрудники лаборатории МРТ-технологий Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск):

заведующая отделением медицинской диагностики МТЦ, ведущий научный сотрудник, д-р мед. наук Александра Михайловна КОРОСТЫШЕВСКАЯ;  
старший научный сотрудник, канд. физ.-мат. наук Андрей Александрович САВЕЛОВ;  
инженер-программист Ирина Юрьевна ПРИХОДЬКО;

Яна Олеговна ИСАЕВА;

заведующий Биомолекулярным центром визуализации Томского государственного университета, профессор Университета Вашингтона (Сиэтл, США) и ТГУ, канд. хим. наук Василий Леонидович ЯРНЫХ



Аксоны седалищных нервов мыши (красные), обернутые клетками Шванна (зеленые, ядра – синие). Фото А. Alvarez-Prats и Т. Balla. © Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development/NIH

Аксон – главный «кабель» нейрона, покрытый миелиновой оболочкой. Он отдаленно напоминает линию электропередач с цепочкой изоляторов. Цель оболочки, которую формируют специальные обслуживающие клетки (олигодендроциты либо клетки Шванна), – обеспечить передачу электрических импульсов без потерь и с максимальной скоростью. © Servier Medical Art

При этом о «качестве» миелинизации головного мозга конкретного человека мы сегодня судим лишь по косвенным клиническим симптомам или данным *магнитно-резонансной томографии* (МРТ), с помощью которой обычно удается обнаруживать дефекты миелина уже на поздней, часто необратимой стадии.

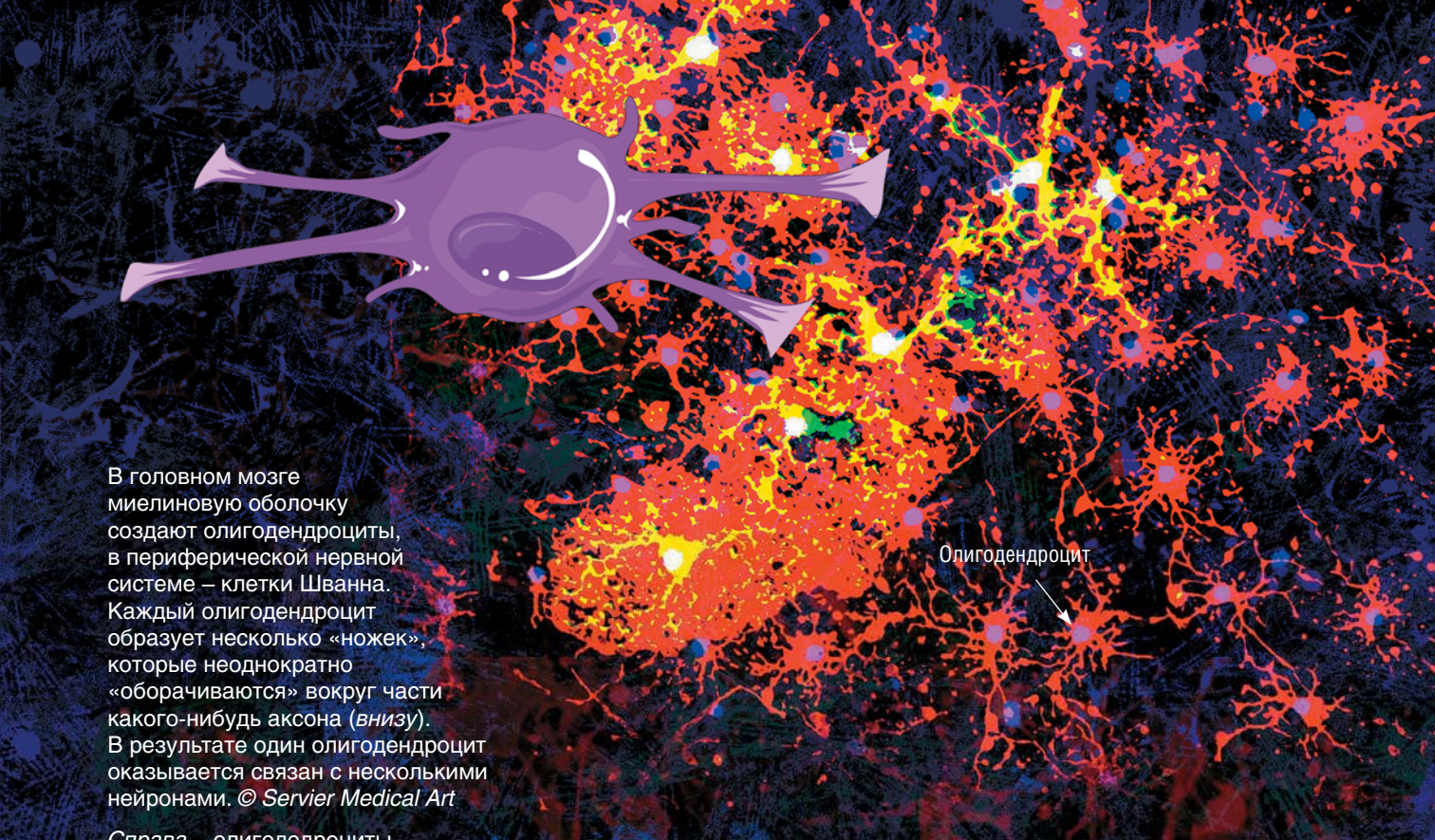
### Дефекты нервной «изоляции»

Развитие мозга плода – сложный процесс, при котором происходят быстрые перестройки морфологии и микроструктуры нервной ткани. В некоторых зонах мозга процесс формирования миелина начинается уже с 18–20-й недели беременности, а продолжается приблизительно до десятилетнего возраста.

Именно нарушения миелинизации часто лежат в основе задержек физического и умственного развития ребенка, а также служат причиной формирования ряда неврологических и психиатрических патологий. Помимо заболеваний, таких как инсульт, задержки развития головного мозга плода с нарушением миелинизации

**Не все знают, что миелин – это множество слоев клеточной мембраны, много раз «намотанных» на аксон. Формируется миелин плоскими выростами «служебных» глиальных клеток, цитоплазма в которых практически отсутствует. Миелиновая оболочка не непрерывна, а дискретна, с промежутками (перехватами Ранвье). Поэтому аксон обладает более быстрой скачкообразной проводимостью: скорость прохождения сигнала по волокнам с миелином и без него может отличаться в сотни раз. Что касается молекулярного состава «изолятора», то он, как и все клеточные мембраны, состоит преимущественно из липидов и белков**

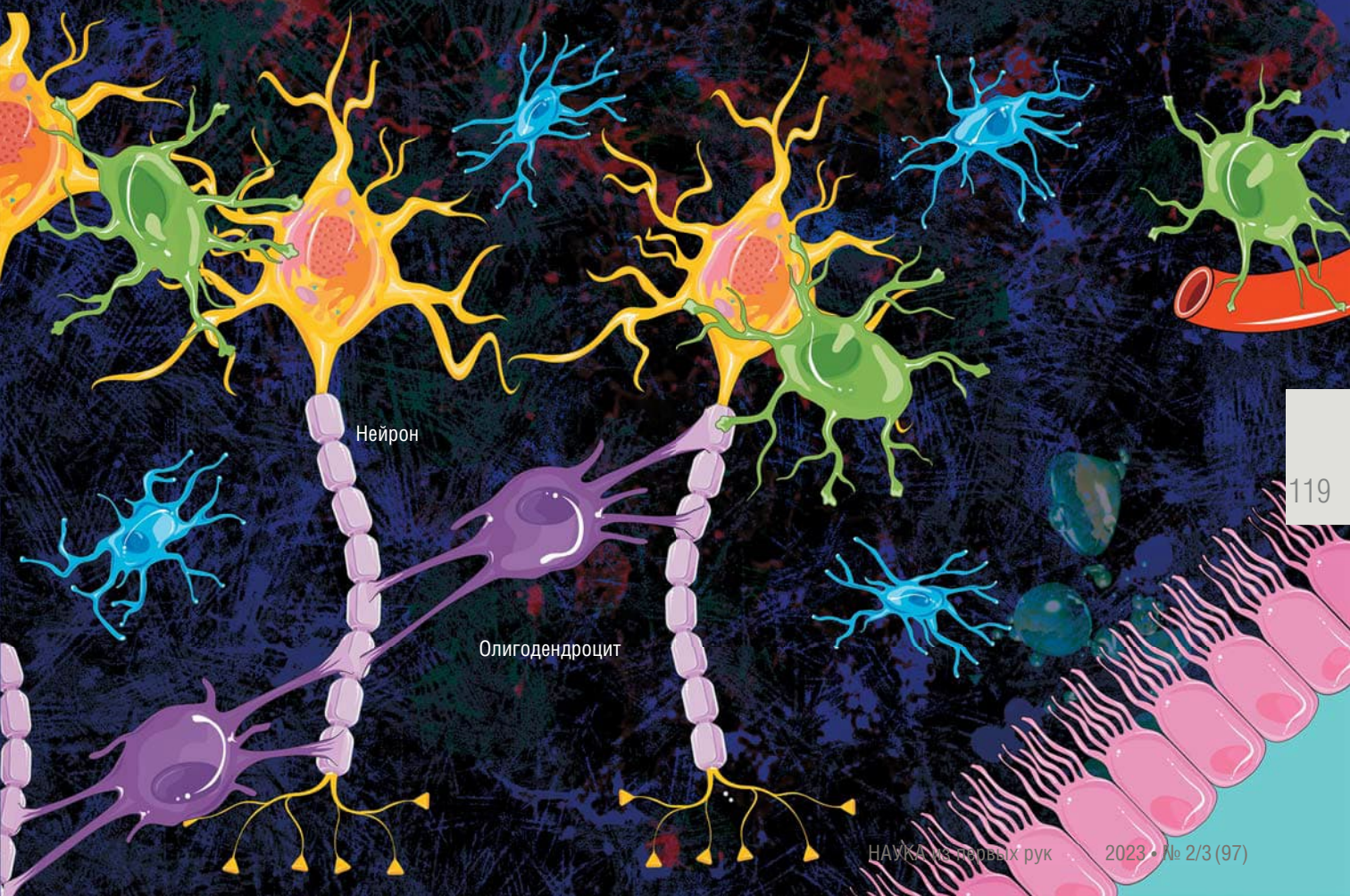




В головном мозге  
миелиновую оболочку  
создают олигодендроциты,  
в периферической нервной  
системе – клетки Шванна.  
Каждый олигодендроцит  
образует несколько «ножек»,  
которые неоднократно  
«оборачиваются» вокруг части  
какого-нибудь аксона (внизу).  
В результате один олигодендроцит  
оказывается связан с несколькими  
нейронами. © Servier Medical Art

Олигодендроцит

Справа – олигодендроциты  
в культуре (красные, ядра –  
сиреневые). © jakeyoung64



Метод макромолекулярной протонной фракции (МПФ) основан на эффекте переноса намагнитченности, когда протоны свободной воды «обмениваются» намагнитченностью с протонами малоподвижных макромолекул, таких как белки. Скорость этого процесса влияет на величину детектируемого сигнала МРТ и зависит от площади взаимодействия макромолекулярной фракции и воды

иногда наблюдаются и при многоплодной беременности. При этом десинхронизацию в развитии мозга близнецов оценить на глаз довольно сложно.

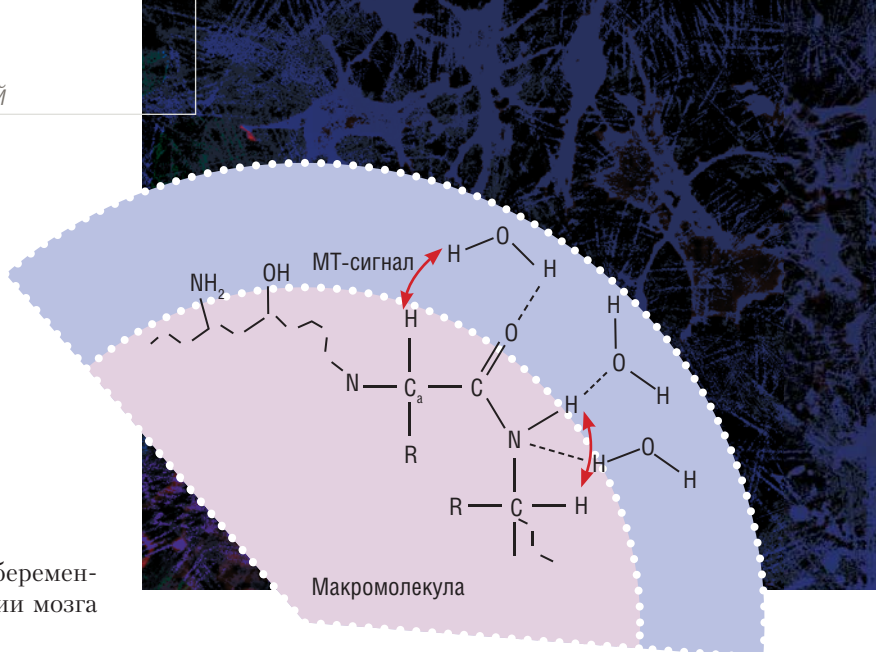
Но как выявить дефекты миелина в период внутриутробного развития? В настоящее время акушеры-гинекологи пользуются только биометрическими показателями (например, размером мозга), однако они обладают высокой изменчивостью и не дают полной картины. В педиатрии даже при наличии явных функциональных отклонений в мозговой деятельности ребенка традиционные изображения МРТ или *нейросонографии* (ультразвукового исследования головного мозга новорожденных) часто не показывают структурные отклонения.

Поэтому поиск точных количественных критериев оценки формирования миелина во время беременности является актуальной задачей, которую к тому же нужно решить с помощью неинвазивных диагностических методов, уже апробированных в акушерстве. Специалисты из новосибирского Международного томографического центра СО РАН предложили использовать для этих целей новый метод количественной нейровизуализации, уже адаптированный для дородовых (*пренатальных*) исследований.

## На обычном томографе

Любая патология головного мозга плода, которую подозревают врачи во время ультразвукового обследования беременной, обычно является показанием к проведению МРТ; подобные исследования выполняются в МТЦ СО РАН уже более десяти лет. Результаты МРТ могут подтвердить, уточнить, опровергнуть либо вообще изменить предварительный диагноз и, соответственно, тактику ведения беременности.

Дело в том, что количество миелина и размеры отдельных структур головного мозга у эмбриона настолько малы, что любые измерения очень сложны и трудоемки. К тому же плод постоянно шевелится, что очень затрудняет получение качественных изображений и достоверных количественных данных. Поэтому нужна технология, позволяющая получать изображения



быстро и с высокой разрешающей способностью даже на маленьких объектах.

Именно таким оказался метод быстрого картирования *макромолекулярной протонной фракции* (МПФ) – биофизического параметра, который описывает долю протонов в макромолекулах тканей, вовлеченных в формирование МРТ-сигнала, тогда как обычно источником сигнала являются протоны, содержащиеся в воде (Yarnykh, 2012; Yarnykh *et al.*, 2015).

В основе метода лежит специализированная процедура математической обработки МРТ-изображений, которая позволяет вычлнить компоненты сигнала, связанные с МПФ клеточных мембран. А в головном мозге человека и животных основная их часть содержится именно в миелине. Реконструируются карты МПФ на основе исходных данных, которые могут быть получены практически на любом клиническом томографе.

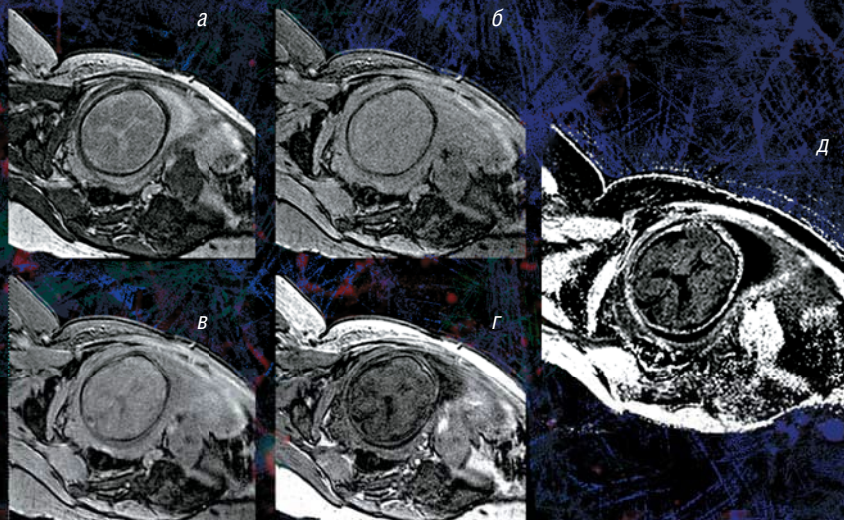
Для реконструкции карт МПФ используются четыре исходных изображения, полученные различными традиционными методами МРТ. Правильность такого подхода подтвердили результаты его апробации на лабораторных животных в Томском государственном университете: у мышей, которым вводили раствор, вызывающий разрушение миелина, результаты МПФ-картирования совпали с данными гистологического исследования тканей (Khodanovich *et al.*, 2017).

## Миелин – в норме и патологии

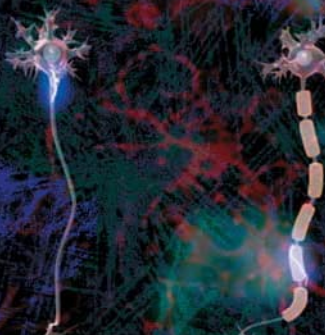
Пилотные исследования, выполненные в рамках клинических диагностических МРТ-обследований эмбрионов возрастом от 20 недель и старше, показали, что новая технология позволяет за небольшое (менее 5 мин) время сканирования выявить очень малые количества миелина.

Они также подтвердили способность метода надежно оценивать пространственно-временные «траектории

Карта МПФ (д) реконструируется с помощью специальной математической программы из четырех видов исходных изображений: в режиме переноса намагниченности (а) и протонной плотности (б), референсного (в) и анатомического (г), которые можно получить на обычном томографе



развития» миелина в различных структурах мозга. Судя по результатам исследования, в центральных структурах (стволовых, таламусе, мозжечке) процесс миелинизации начинается раньше, а ее степень пропорциональна возрасту. При этом в белом веществе полушарий головного мозга миелин в дородовом периоде практически не обнаруживается (Yarnykh, Prihod'ko, Savelov *et al.*, 2018). Полученные новым неизвизивным методом результаты хорошо согласуются с уже известными патоморфологическими данными.



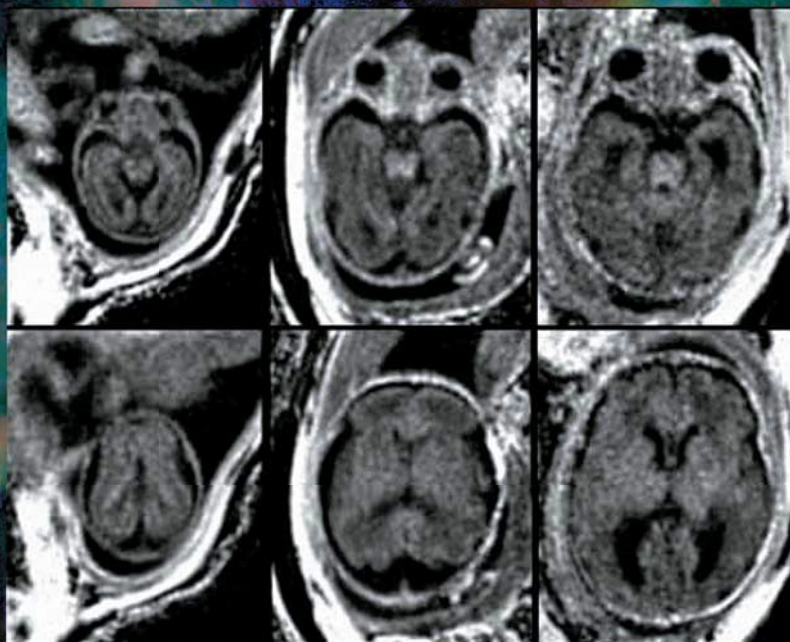
22 недели

30 недель

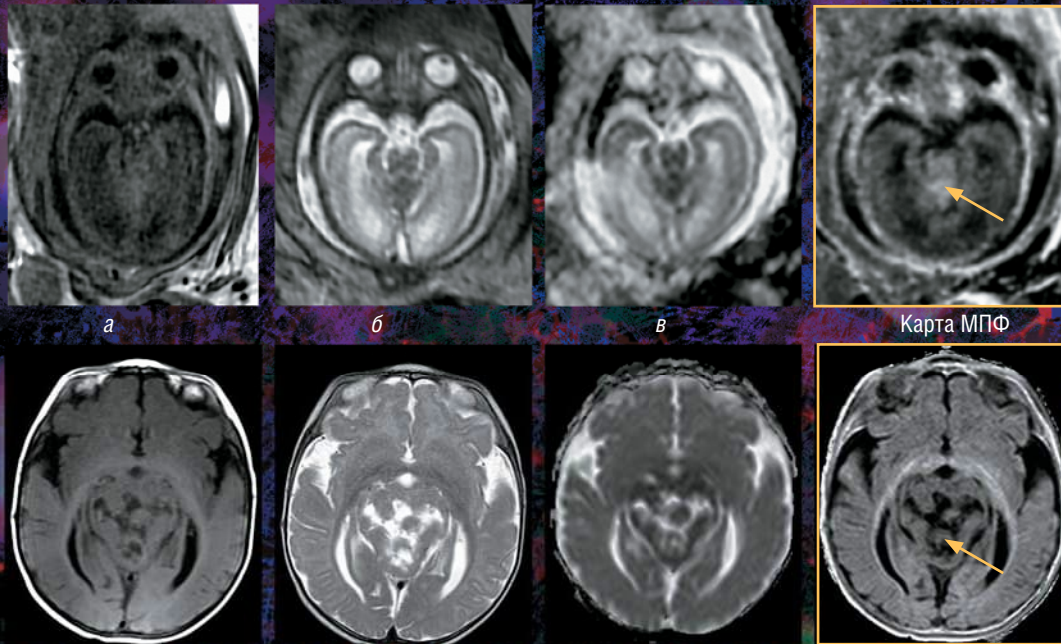
36 недель

МПФ, %  
8

0



Наиболее высокие значения МПФ и, соответственно, степени миелинизации выявлены в стволовых структурах головного мозга плода. Меньшие значения МПФ обнаружены в таламусе и мозжечке, а минимальные – в полушариях головного мозга. При этом количество миелина в центральных мозговых структурах стабильно увеличивается с эмбриональным возрастом



31-я неделя  
внутриутробного  
развития

Карта МПФ

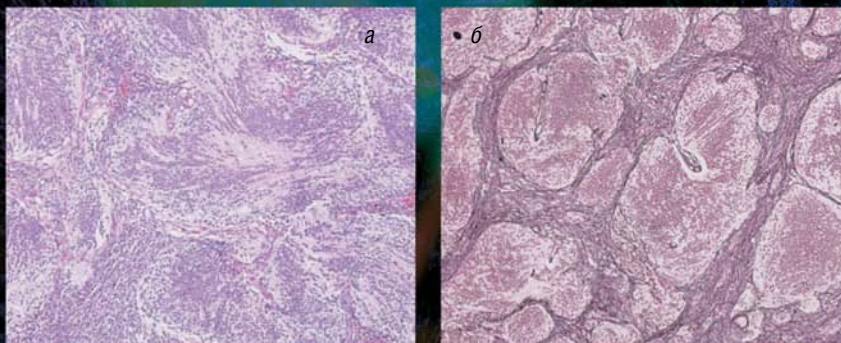
Возраст 4 месяца

Накопление  
контраста в ткани  
опухоли

Медуллобластома – злокачественная опухоль центральной нервной системы, развивающаяся из эмбриональных клеток и локализующаяся преимущественно в мозжечке. Она составляет пятую часть всех опухолей головного мозга у детей.

Формирование у ребенка врожденной медуллобластомы удалось проследить с внутриутробного периода. На традиционных МРТ-изображениях головного мозга (карте коэффициента диффузии воды – *а* и анатомических изображениях с различным контрастом – *б, в*) опухоль можно диагностировать после рождения: например, она хорошо видна в возрасте 4 месяцев. Однако в последнем семестре беременности опухоль не выделяется на фоне окружающей ткани, но ее можно увидеть на МПФ-карте, потому что медуллобластома содержит большое количество коллагена, влияющего на величину детектируемого сигнала МРТ.

*Справа* – МРТ-изображение всей нервной системы больного в возрасте 4 месяцев, полученное при обычном сканировании с контрастным усилением. В возрасте 5,5 месяцев ребенку была сделана оперативная резекция опухоли. *Внизу* – гистологические срезы опухолевых фрагментов, окрашенных гематоксилин-эозином (*а*) и импрегнированных серебром (*б*), на которых видны множественные слившиеся опухолевые узлы, окруженные фиброзными волокнами, в состав которых входит коллаген. Фото из архива НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (Москва)



Кроме того, оказалось, что изображения, полученные с помощью новой технологии, являются наиболее информативными для внутриутробной диагностики одного из видов *медуллобластомы* – врожденной злокачественной опухоли мозжечка. У плода опухоль не удалось отчетливо выявить с помощью традиционного МРТ-обследования, однако она хорошо прослеживалась с использованием количественного метода МПФ.

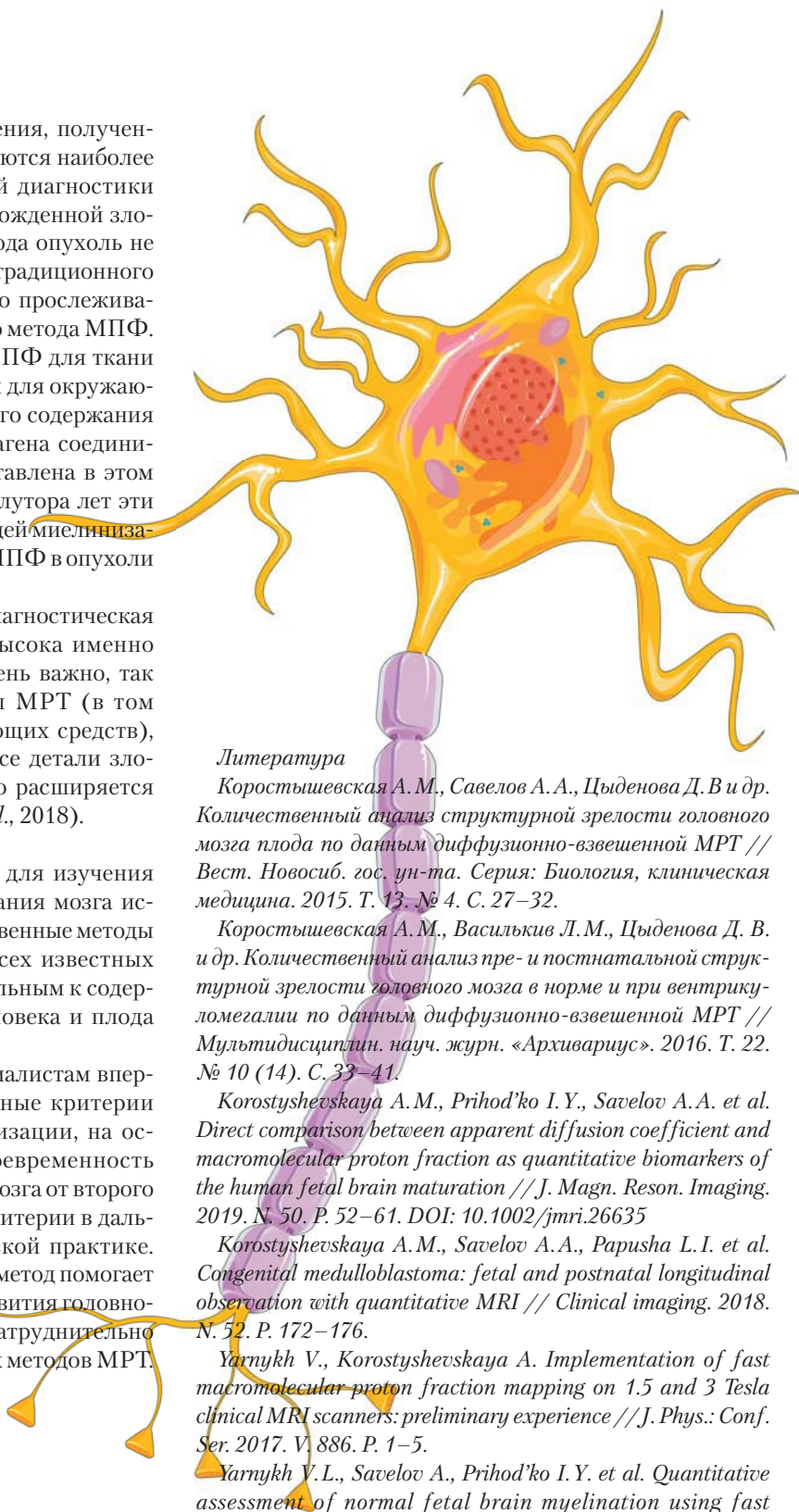
Дело в том, что у плода показатель МПФ для ткани медуллобластомы вдвое выше значений для окружающей здоровой ткани из-за более высокого содержания в опухоли фибриллярного белка коллагена соединительной ткани, которая широко представлена в этом виде опухоли. После рождения и до полутора лет эти различия сглаживались из-за нарастающей миелинизации мозжечка, в то время как значения МПФ в опухоли оставались практически неизменными.

Эти результаты говорят о том, что диагностическая значимость метода МПФ наиболее высока именно во внутриутробном периоде. И это очень важно, так как после рождения ребенка арсенал МРТ (в том числе с использованием контрастирующих средств), который позволяет визуализировать все детали злокачественного поражения, значительно расширяется (Korostyshevskaya, Savelov, Papusha *et al.*, 2018).

**В** течение последнего десятилетия для изучения внутриутробного периода созревания мозга использовали различные количественные методы МРТ. Но оказалось, что среди всех известных на сегодня методов наиболее чувствительным к содержанию миелина в мозге взрослого человека и плода оказался метод картирования МПФ.

С его помощью новосибирским специалистам впервые удалось разработать количественные критерии нормальной внутриутробной миелинизации, на основании которых можно оценить своевременность формирования внутренней структуры мозга от второго триместра до рождения ребенка. Эти критерии в дальнейшем можно применять в клинической практике. Кроме того, в некоторых случаях новый метод помогает диагностировать врожденный порок развития головного мозга еще до рождения, что бывает затруднительно с использованием только традиционных методов МРТ.

Исследование поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации (госзадание 18.2583.2017/4.6.), Российским научным фондом (проект № 19-75-20142) и Национальными институтами здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH)



#### Литература

Коростышевская А. М., Савелов А. А., Цыденова Д. В и др. Количественный анализ структурной зрелости головного мозга плода по данным диффузионно-взвешенной МРТ // Вест. Новосиб. гос. ун-та. Серия: Биология, клиническая медицина. 2015. Т. 13. № 4. С. 27–32.

Коростышевская А. М., Василькив Л. М., Цыденова Д. В. и др. Количественный анализ пре- и постнатальной структурной зрелости головного мозга в норме и при вентрикуломегалии по данным диффузионно-взвешенной МРТ // Мультидисциплин. науч. журн. «Архивариус». 2016. Т. 22. № 10 (14). С. 33–41.

Korostyshevskaya A. M., Prihod'ko I. Y., Savelov A. A. et al. Direct comparison between apparent diffusion coefficient and macromolecular proton fraction as quantitative biomarkers of the human fetal brain maturation // J. Magn. Reson. Imaging. 2019. N. 50. P. 52–61. DOI: 10.1002/jmri.26635

Korostyshevskaya A. M., Savelov A. A., Papusha L. I. et al. Congenital medulloblastoma: fetal and postnatal longitudinal observation with quantitative MRI // Clinical imaging. 2018. N. 52. P. 172–176.

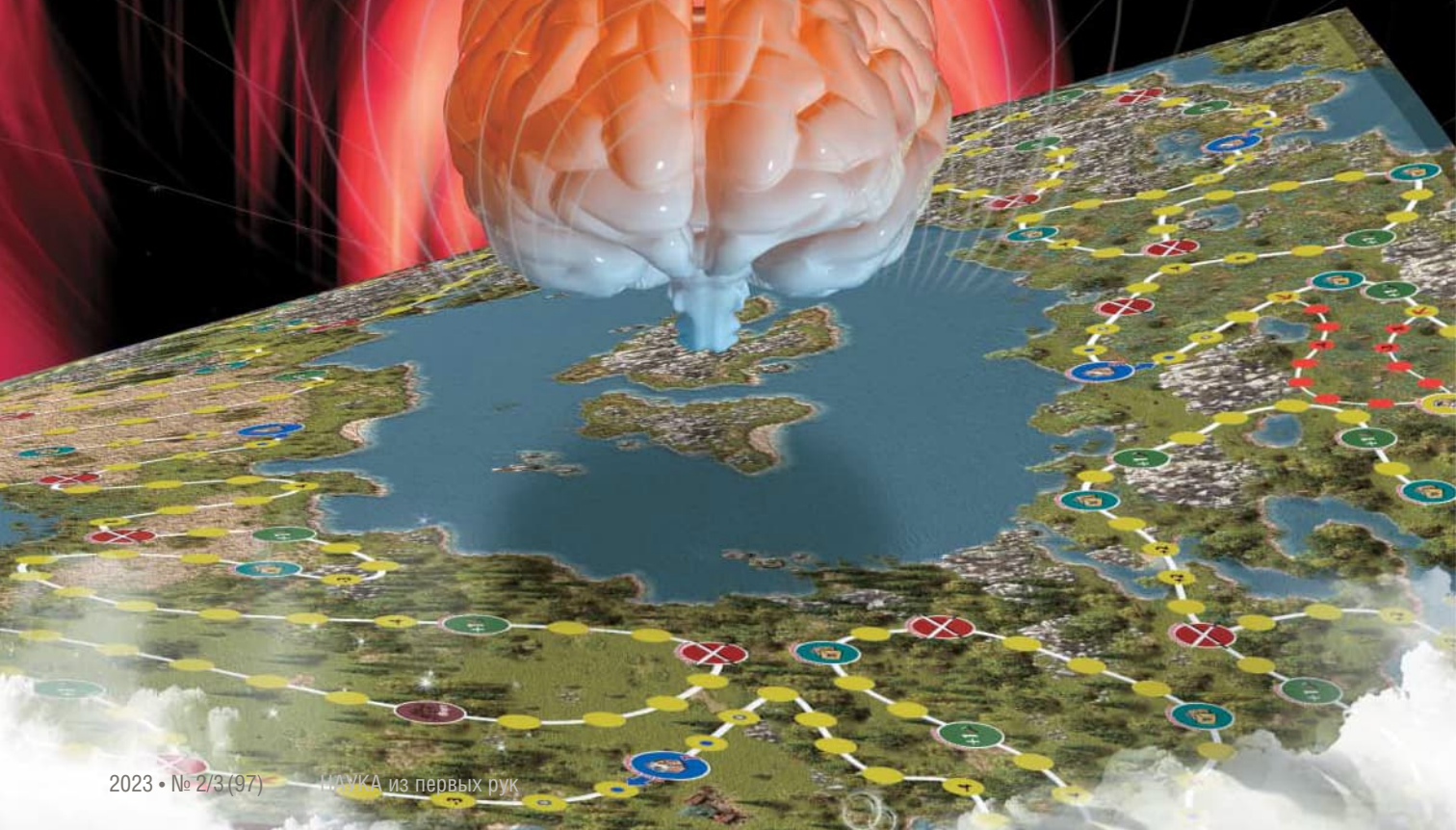
Yarmykh V., Korostyshevskaya A. Implementation of fast macromolecular proton fraction mapping on 1.5 and 3 Tesla clinical MRI scanners: preliminary experience // J. Phys.: Conf. Ser. 2017. V. 886. P. 1–5.

Yarmykh V. L., Savelov A., Prihod'ko I. Y. et al. Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using fast macromolecular proton fraction mapping // Am. J. of Neuroradiol. 2018. V. 39 (7). P. 1341–1348.



# Как увидеть мысли

НЕОРТОДОКСАЛЬНЫЕ  
ПРИЛОЖЕНИЯ  
МАГНИТНО-  
РЕЗОНАНСНОЙ  
ТОМОГРАФИИ



*До недавнего времени фундаментальные сведения о работе мозга удавалось получать лишь из косвенных источников. Речь идет о прямых экспериментах на животных; наблюдениях за больными людьми, у которых поражение того или иного участка мозга проявляется в виде параличей, нарушений речи или памяти; нейропсихологическом тестировании; операциях на открытом мозге, позволяющих нейрохирургу видеть реакцию на конкретные раздражители; наконец, регистрации электрической активности мозга. Однако на основе результатов, полученных с помощью этих подходов, нельзя описать, как работает мозг при решении той или иной конкретной задачи. Возможность непосредственно наблюдать динамику познавательной (когнитивной) деятельности мозга, иными словами, «видеть мысли» появилась лишь с внедрением в исследовательскую практику технологии функциональной магнитно-резонансной томографии*

**Ключевые слова:** функциональная магнитно-резонансная томография, брейн-компьютер-интерфейс, когнитивные функции, мысленная навигация, нейробиоуправление.

**Key words:** functional MRI, Brain Computer Interface, cognitive functions, mental navigation, neurofeedback

© М. Б. Штарк, А. А. Савелов,  
М. В. Резакова, К. Г. Мажирина,  
2023

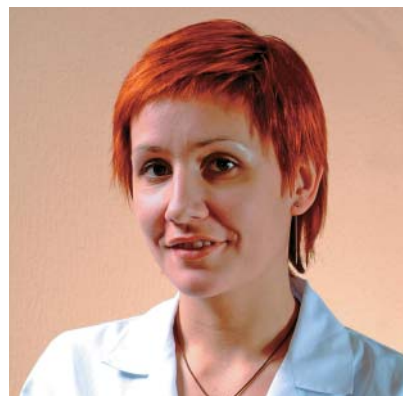
ШТАРК Марк Борисович – академик РАН, профессор, доктор биологических наук, заведующий отделом биофизики и биоинженерии НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН (Новосибирск). Лауреат Премии Правительства РФ по науке и технике (2005). Член Американской ассоциации биоуправления и прикладной психофизиологии. Автор и соавтор более 300 научных работ и 3 патентов



САВЕЛОВ Андрей Александрович – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории МРТ-технологии Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор более 65 научных работ

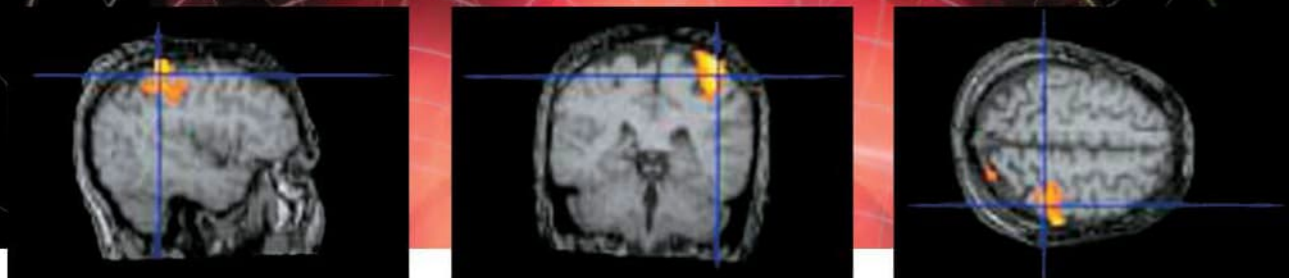


РЕЗАКОВА Мария Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории МРТ-технологии Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор более 20 научных работ



МАЖИРИНА Ксения Геннадьевна – кандидат психологических наук, научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления НИИ молекулярной биологии и биофизики ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск). Автор и соавтор более 20 научных работ





Статистические значения активации

Стандартный эксперимент функциональной магнитно-резонансной томографии по визуализации когнитивных и двигательных операций («парадигм») состоит из нескольких блоков, каждый из которых включает фазу покоя и фазу активации. Так как время запаздывания сосудистого отклика измеряется несколькими секундами, длительность каждой фазы должна составлять 20–30 с. Оптимальная чувствительность метода достигается в том случае, если сигнал BOLD находится в состоянии динамического равновесия. *Вверху* – три ортогональных сечения трехмерного T1-взвешенного изображения мозга при сокращении правой кисти

Гипотеза о связи интенсивности кровоснабжения мозга с его активностью получила распространение еще в конце XIX в. с легкой руки выдающегося британского физиолога Ч. Шеррингтона. Спустя много лет наличие этой связи было доказано радиографическими методами, подтвердившими прямую зависимость между обменными процессами в определенных работающих участках мозга и скоростью доставки к ним кислорода.

А чуть больше двух десятилетий назад сотрудники американской исследовательской организации *AT&T Bell laboratories* описали принцип визуализации активности зон головного мозга в режиме реального времени с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ), при которой контрастность изображения определяется степенью насыщения крови кислородом (Ogawa *et al.*, 1990). Именно этот принцип лег в основу технологии *функциональной магнитно-резонансной томографии* (фМРТ) – динамического исследования активных зон мозговых структур в момент их деятельности, впервые опробованного на человеке спустя два года после первой публикации.

## Маркер – кислород

Активация участка мозга всегда связана с потреблением энергии, поэтому она влечет за собой ускорение обмена глюкозы и трансформацию молекул гемоглобина – поставщика кислорода в нашем организме, – при которой оксигемоглобин, обратимо соединенный с кислородом, превращается в дезоксигемоглобин («восстановленный» гемоглобин).

Ключевой фактор для магнитно-резонансной томографии – различия магнитных свойств разных форм гемоглобина. Так, оксигемоглобин является *диамагнетиком*, т. е. веществом, намагничивающимся против направления внешнего магнитного поля. Дезоксигемоглобин («восстановленный» гемоглобин), напротив, имеет свойства *парамагнетика*, намагничиваясь в направлении внешнего магнитного поля. Величина сигнала МРТ зависит от количества дезоксигемоглобина в ткани: чем выше концентрация, тем ниже сигнал.

**МРТ (магнитно-резонансная томография)** – это диагностическая процедура, в основе которой лежит эффект ядерно-магнитного резонанса. Суть его в том, что под действием магнитного поля протоны (положительно заряженные ядра водорода) в живых тканях способны переходить на более высокий энергетический уровень, а затем возвращаться в исходное состояние. Последнее сопровождается выделением энергии, которую можно измерить.

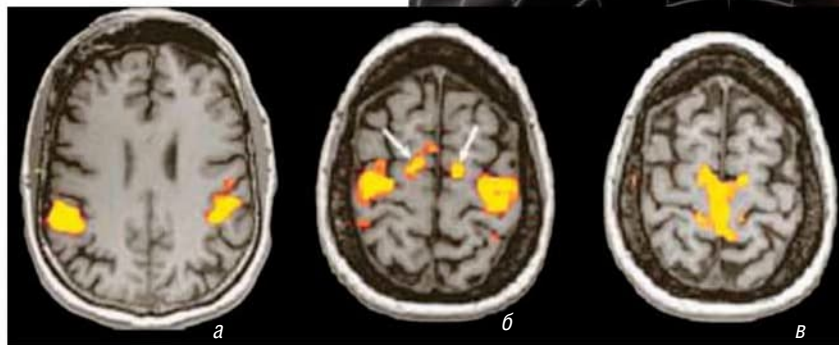
Затем полученный сигнал преобразовывают в так называемое T1-взвешенное изображение (T1 – время, за которое две трети протонов возвращаются в исходное состояние). Получаемое на выходе изображение будет различно для разных тканей, например, здоровых и больных.

Современные методики МРТ позволяют не только визуализировать с высоким качеством различные внутренние органы, но и исследовать их функцию. Благодаря отсутствию ионизирующего облучения можно использовать этот метод без ограничений и многократно проводить повторные исследования



Различные когнитивные и двигательные операции сопровождаются активацией разных зон мозга.

Справа – локализация зон активации в двигательных зонах вдоль центральной борозды мозга при произнесении скороговорки (а); последовательном постукивании пальцами рук (б); сгибании и разгибании ног (в).  
По: (Leach and Holland, 2010)



Показатель, который определяется соотношением двух форм гемоглобина и зависит от уровня кислорода в крови, называют BOLD (от англ. *blood oxygenation level dependent*).

Чем активнее работает участок мозга, тем больше кислорода он потребляет. При формировании действующего нейронного ансамбля увеличение локального потребления энергии уже в первые секунды приводит к возрастанию концентрации парамагнитного дезоксигемоглобина; затем происходит реакция сосудистой системы, заключающаяся в увеличении местного кровоснабжения и кровенаполнения тканей мозга из-за роста объема и скорости кровотока.

Отсюда следует, что относительная величина сигнала МРТ может служить мерой активности зон мозга. Более того, результаты, полученные под контролем электроэнцефалографии на зрительной коре открытого мозга приматов, дают основания утверждать, что сигнал МРТ является линейным откликом на электрическую активность, которую генерирует действующий нейронный ансамбль (Logothetis *et al.*, 2002).

Таким образом, функциональная МРТ, ориентированная на детектирование BOLD-эффекта, является на сегодня оптимальным инструментом картирования нейрональной активности, точнее, функционального состояния нейронных сетей – основы визуализации наших мыслей и идей. Другими словами, именно с помощью фМРТ можно в прямом смысле увидеть, как наш мозг решает задачи в масштабе реального времени.

## Сила мысли

С технологией фМРТ тесно связана нейробиологическая технология интерфейса «мозг – компьютер», своего рода «компьютерный симбиоз» (Каплан, 2005, 2012; Черникова и др., 2010). Речь идет о возможности с помощью электроэнцефалограммы получить отображение устойчивого «рисунка» биоэлектрической активности мозга, привязав этот рисунок к функции мозговых структур и образованию в них новых устойчивых нейронных ансамблей. При этом электроэнцефалограмма является не только источником информации

Еще в конце XIX в. французский нейрохирург П. Брока (1861) описал нарушения речи, вызванные поражением определенной зоны левого полушария. Его работа положила начало многочисленным исследованиям, посвященным развитию клинического анализа языковой организации мозга и ее нарушениям. И определение траектории речевого развития – локализации «центра речи» на пространстве соответствующих зон мозга – стало одной из наиболее крупных областей применения фМРТ.

Сведения о локализации в мозге речевых (буквенных, семантических и синтаксических) зон сегодня конструктивно используются в нейрохирургической практике. Речь идет о предоперационном определении тех участков коры у пациентов с различными поражениями мозга, куда не должен вторгаться нож хирурга. На сегодня фМРТ является практически единственной технологией, которая позволяет определить такую «пограничную» зону

о внутримозговых событиях: эти данные можно использовать в качестве сигнала обратной связи для контура произвольной саморегуляции функций организма.

Хотя нейробиология является самостоятельной научной областью, возникла она как «социальный продукт» для глубоких инвалидов, благодаря которому у людей, прикованных к коляске и лишенных самостоятельных двигательных навыков, появляется возможность управления искусственными конечностями, такими как механическая рука (Hochberg *et al.*, 2012).

Одним из практических приложений нейробиологии является нейробиоуправление, нелекарственная технология, основанная на принципах вышеупомянутой адаптивной обратной связи – феномене, обеспечивающем механизм саморегуляции. В основе этой технологии лежит идея о том, что человека можно обучить волевому управлению неосознаваемыми физиологическими характеристиками, такими как частота пульса и параметры ритмов электрической активности мозга.

Способность человека целенаправленно изменять параметры электроэнцефалограммы была впервые



описана американским ученым Дж. Камия еще в 1958 г. (эту способность изучали с целью управления функциональным состоянием мозга пациента и изменения тенденции развития психики). Дальнейшие исследования доказали удивительные способности нашего мозга к внутренним перестройкам, не предусмотренным природой. Оказалось, что с помощью нейробиоуправления можно сформировать у человека ранее отсутствовавшие навыки саморегуляции, образовать новые и «пробудить» дремлющие мозговые образования. При этом фМРТ дает возможность визуализировать реальную временную и пространственную динамику работы мозга.

С практической точки зрения особый интерес представляет технология так называемого игрового биоуправления, когда человек обучается «руководить» виртуальным игровым сюжетом через волевые изменения своих физиологических характеристик, таких как кардиограмма, пульс, температура кожи и электрическая активность мозга.

**Игра – активность индивида, направленная на моделирование той или иной реальной деятельности. Она позволяет человеку формировать и совершенствовать функции управления собственным поведением и произвольной активностью в целом.**

**При использовании игрового биоуправления игрок становится активным субъектом лечебного (коррекционного) процесса или процесса обретения новых навыков**

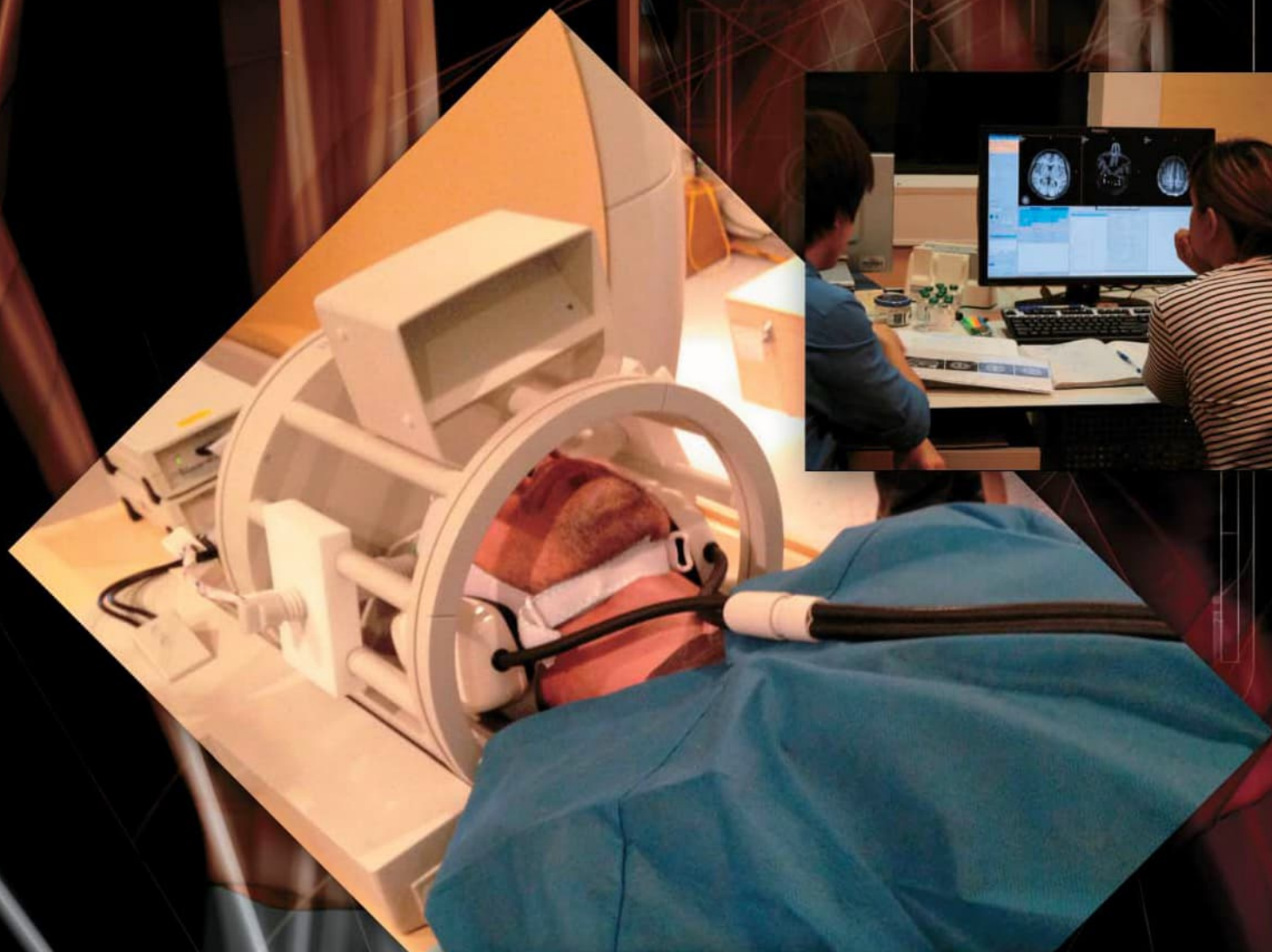
Один из элементов системы биоуправления – «мозговая шапка», система закрепленных наружных электродов для снятия ЭЭГ (слева). Для динамического картирования зон активности головного мозга испытуемого помещают в кольцевой магнит томографа

## Обыграть себя

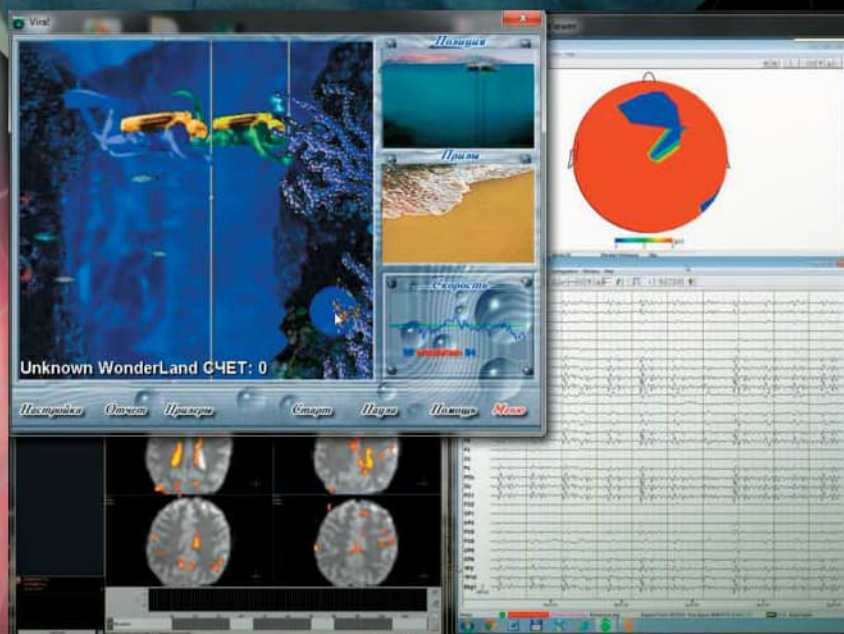
В контексте нейробиологии *игра* – это психологическая реальность с большим числом нестандартных ситуаций, в которых невозможно стереотипное поведение. Компьютерный игрок привыкает перемещаться из одного виртуального мира в другой, быстро адаптируясь к новым виртуальным реалиям на основе личностных предпочтений.

Во время игры мозг ведет активную деятельность, определяя вариант действий, который в данный момент представляется наиболее выигрышным. В случае использования биоуправления игрок, овладев навыками саморегуляции, может управлять этим процессом, так как адаптивная обратная связь позволяет не только увидеть и «проиграть» различные стратегии поведения, но и оценить степень их эффективности. В этом смысле эта технология представляет собой мощный механизм обучения человека новым поведенческим стереотипам.

На базе Международного томографического центра СО РАН совместно с НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН (Новосибирск) проведен эксперимент по нейровизуализации «волевого»



В игре «Вира!» – захватывающем поиске подводных сокровищ, скорость погружения игроков регулируется пульсом, который замеряется беспроводным датчиком на указательном пальце левой руки. Во время экспериментов испытуемые помещались в кольцевой магнит томографа *Achieva Nova Dual* (Филипс, Нидерланды) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Испытуемый мог видеть экран монитора, где разворачивался игровой сюжет, благодаря специальной головке приемно-передающей катушке снабженной косым зеркалом (вверху). На экране в режиме реального времени отражались также зоны активности мозга и данные ЭЭГ (справа)





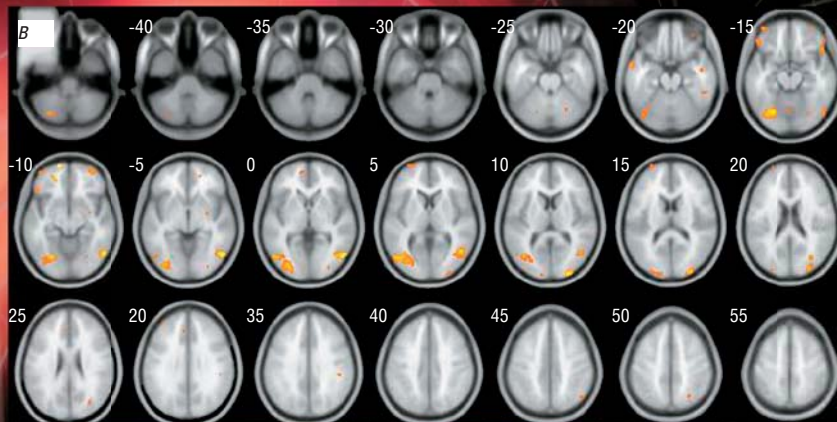
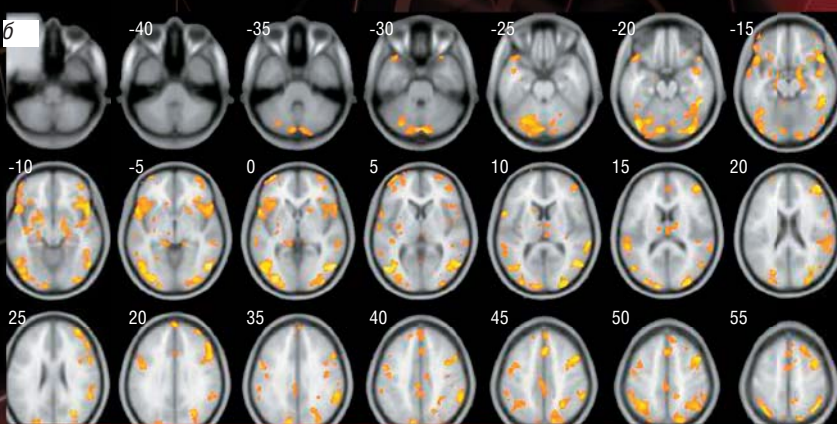
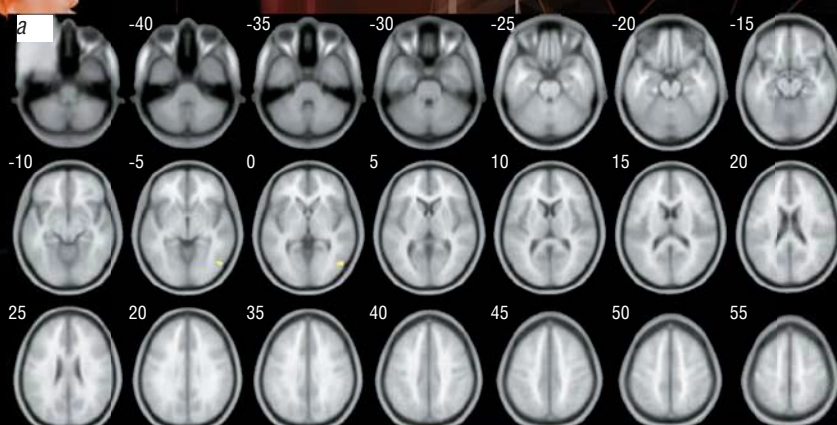
В игре «Вира!» выигрывает тот, кто может сохранять спокойствие даже во время азартных соревнований. Выбрать место для погружения можно, нажав на одну из отметок на старинной пиратской карте. Искатели сокровищ начинают опускаться на дно. Побеждает тот, кто первым достигнет дна. И чем медленнее будет пульс игрока, тем выше его скорость

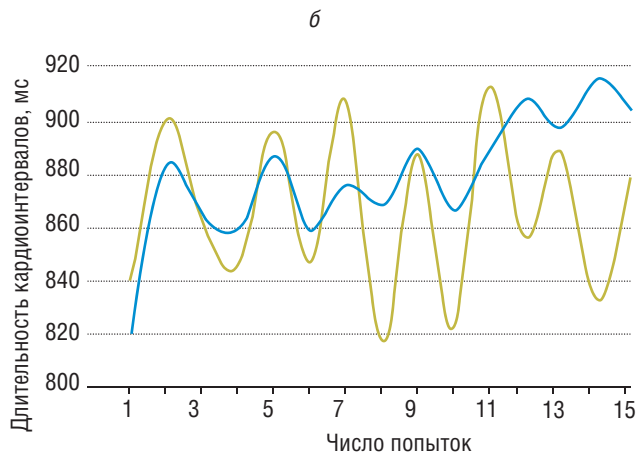
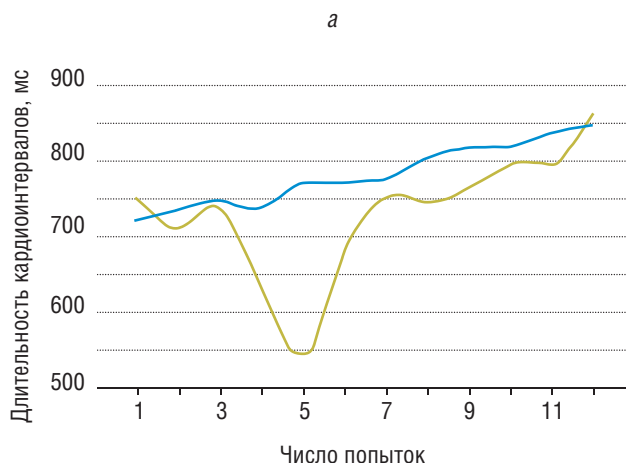
Во время разворачивания игрового сюжета «Вира!» у 16 испытуемых с помощью фМРТ-технологии был изучен процесс возникновения и развития зон активности головного мозга.

Оказалось, что исходное состояние (а) характеризуется предсуществованием зон активности в зоне 37 по Бродману, а также в средней височной извилине.

На «пике» соревновательного сюжета (4–6 попытке) в борьбу за выигрыш последовательно вовлекается все большее число вновь образующихся нейронных ансамблей (б). Новые зоны активности появляются в корковых, мозжечковых и стволовых образованиях, среднетеменной, переднелобной извилине.

На «финише» зоны активации (в уменьшенных объемах) сохраняются в симметричных задних долях мозжечка, пирамидах, скате, средних лобных и затылочных извилинах (в)





— Реальный этап  
— Имитационный этап

В игровом сюжете «Вира!» испытуемые с более эффективной стратегией саморегуляции (а) оказались более успешными по сравнению с другими игроками (б) как в случае реального биоуправления, так и «ложного». В обоих случаях им удалось волевым усилием замедлить пульс, т. е. увеличить длительность кардиоинтервалов

управления виртуальным игровым сюжетом на группе молодых мужчин.

Испытуемым предлагался игровой сюжет «Вира!», посвященный поиску подводных сокровищ. Каждый испытуемый, находясь в кольцевом магните томографа, управлял одним из аквалангистов, опускавшихся на дно. Скорость игрока напрямую определялась частотой сердечных сокращений: чем медленнее пульс, тем выше скорость. На протяжении игры информация о частоте пульса передавалась в виде визуального ряда на экран монитора, доступный испытуемому. Чтобы победить в игре, требовалось научиться мысленно управлять частотой пульса, т. е. развить навыки замедления сердечного ритма.

По результатам игр у испытуемых было выявлено шесть разных вариантов поведения, и для каждого из них была определена ведущая стратегия саморегуляции.

Например, при стратегии «пробы и ошибки с выходом на результат» испытуемый сначала делал несколько неуспешных попыток, но в конце концов достигал поставленной цели. Испытуемые с такой тактикой основное внимание уделяли не регуляции собственных физиологических показателей (т. е. пульса), а контролю над непосредственным игровым действием. Стратегия «маятниковая динамика» характеризовалась чередованием успешных и неуспешных попыток, а «последовательное обучение» – улучшением результата от попытки к попытке.

Анализ результатов эксперимента свидетельствует об определенной последовательности возникновения и развития зон активности в головном мозге испытуемых. «Пик» соревновательного сюжета приходился

на четвертую – шестую попытки, когда последовательно в борьбу за выигрыш вовлекалось все большее число вновь образующихся нейронных ансамблей.

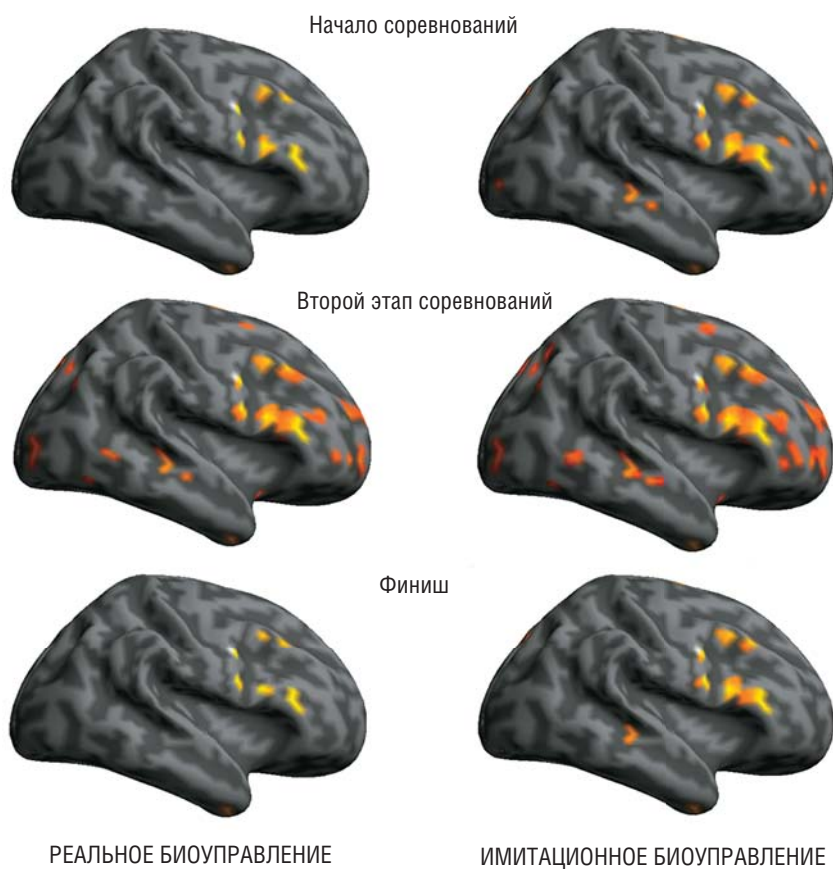
Интересно, что новые зоны этой активности локализовались в том числе и в мозжечке. Анализ динамики их образования дает основание предположить, что мозжечок выполняет в нашем головном мозге роль не только регулятора двигательных функций, но и модификатора когнитивных (познавательных) функций, регулируя скорость, силу, ритм и точность мышления. При этом происходит последовательное развертывание программы когнитивных операций в режиме, организованном адаптивной обратной связью.

Именно так в игре «Вира!» формировалась «дорожная карта» когнитивного управления игровым сюжетом, согласно стратегии «проб и ошибок», наиболее распространенному варианту саморегуляции.

## Ложь отличается от правды

Виртуальная реальность, представленная в виде игрового соревновательного сюжета, управляемого через волевою регуляцию физиологической характеристики, дает человеку уникальную возможность проявить обычно блокируемые особенности поведения. И в этом смысле не только виртуальная игра, но и вообще любой игровой тренинг позволяют нам выявить скрытые способности, которые мы сможем успешно использовать в реальной жизни.

В этом контексте представляет интерес анализ данных игрового эксперимента, проведенного в МТЦ СО РАН, в котором помимо «реального» биоуправления использовалось так называемое имитационное



В режиме реального и «ложного» (имитационного) биоуправления, направленного на когнитивное управление частотой пульса в игровом сюжете «Вира!», активация зон мозга идет по схожему сценарию, хотя и различается в деталях. В том числе в режиме имитационного биоуправления происходит существенное обогащение зон активации структур по сравнению с реальным: появляются новые нейронные ансамбли в мозжечке, веретенообразной извилине, мосте, стволовых структурах и других участках мозга. Максимальный рост объема активации приходится на второй этап игрового биоуправления, через 8–12 мин после вовлечения в реальный или ложный игровой сюжет. Затем, по мере развития сюжета, эти значения существенно снижаются. Но хотя для обоих вариантов биоуправления выявлены схожие закономерности, количественные показатели при этом значительно различаются

(ложное) биоуправление. Другими словами, когда развитие игрового сюжета было совершенно случайным и не зависело от действий испытуемого. При этом сами испытуемые не знали, что в одной из серий виртуальных тренировок реальная обратная связь отсутствует.

По оценке эффективности результата, достигнутого в этой игре, испытуемых можно разделить на две группы. Первая из них демонстрировала более эффективные стратегии саморегуляции при наличии реальной обратной связи, чем в случае «ложного» биоуправления. При этом даже в последнем случае испытуемым удавалось после нескольких неудачных попыток добиться замедления ритма сердечных сокращений.

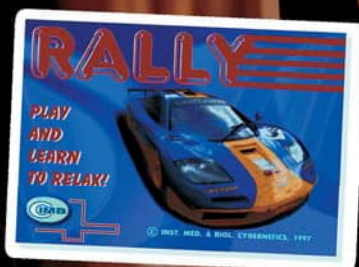
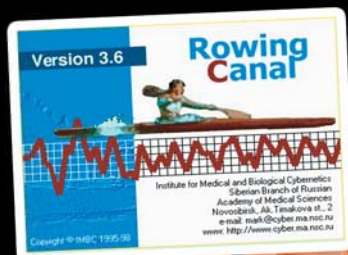
Вторая группа продемонстрировала менее эффективную стратегию саморегуляции: даже на «реальном» этапе этим испытуемым удалось лишь частично добиться поставленной цели. При отсутствии же обратной связи наблюдался интенсивный и «хаотичный» поиск решения, что выражалось в увеличении разброса значений пульсового интервала.

И тем не менее обе эти группы испытуемых показали более высокую эффективность саморегуляции при

реальном биоуправлении, чем при имитационном: мозг достаточно успешно отличал «правду» от «лжи».

Нужно сказать, что и реальное биоуправление, и его имитация сопровождалась выразительной динамической картиной работы определенных мозговых образований, выражаемой в изменении объема активации и перераспределении зон активности. В процесс фактически вовлекалась вся поверхность коры головного мозга, причем подавляющее большинство корковых зон, задействованных при имитационном и реальном тренинге, пересекались и в обоих случаях характеризовались максимальными значениями активации. И все же надо отметить, что в режиме имитационного биоуправления ряд мозговых структур активизировался значительно сильнее, чем при реальном биоуправлении: новые нейронные ансамбли появлялись в мозжечке, веретенообразной извилине и в других отделах мозга.

Если же попытаться описать наиболее общий «маршрут» активации мозговых структур во время игры, то можно сказать, что после старта в работу сначала вовлекаются широкие корковые поля мозга, а заканчивается такой «когнитивный маршрут» в мозжечке.



## БЕСПРОИГРЫШНЫЕ ИГРЫ

Специалисты Института молекулярной биологии и биофизики СО РАН (Новосибирск) и новосибирской Научно-производственной компании «Компьютерные системы биоуправления» создают уникальный продукт – компьютерные игры, соревновательный сюжет которых управляется физиологическими характеристиками человеческого организма (температурой, пульсом, дыханием, биотоками головного мозга и мышц).

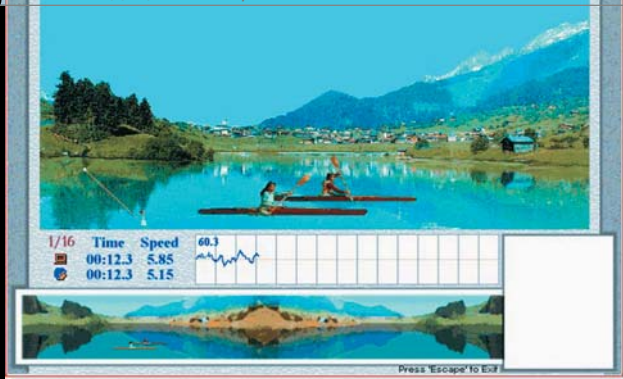
Технология «компьютерного игрового биоуправления» базируется на естественных механизмах саморегуляции функций человеческого организма. При этом благодаря соревновательному характеру устраняется монотонность процедуры обучения: увлекательный сюжет мотивирует испытуемого, вызывая у него эмоциональный интерес к результату и таким образом способствуя более эффективному обучению навыкам саморегуляции.

Поскольку достижение выигрыша требует от испытуемого принятия нетривиальных решений, подобную игру можно квалифицировать как творческую обучающую деятельность, привлекательность которой заключается в непредвиденности конечного результата. Так как каждая последующая игровая попытка базируется на результате предыдущей, игровое биоуправление становится залогом самосовершенствования испытуемого, импульсом к поиску новых эффективных стратегий саморегуляции. А поскольку игрок мотивирован желанием выиграть, он вынужден держаться в предписываемых игрою рамках и сохранять спокойствие.

На сегодня игротека, созданная новосибирскими специалистами НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН (до 1998 г. – Институт медицинской и биологической кибернетики СО РАН), представляет собой семейство уникальных компьютерных игр с адаптивной обратной связью. В этих играх игрок может управлять водолазом или гребцом, волшебником или водителем; участвовать в поиске затонувших сокровищ, шоссейных гонках или строительстве башни «до небес». Цель игры проста: участник побеждает только в том случае, если обучается управлять собой, своими физиологическими функциями в ситуации соревновательного стресса. Игры выполнены в современном мультимедийном дизайне и предназначены для любого возраста

Игры, созданные на основе технологии биоуправления, можно использовать для решения широкого класса лечебных и реабилитационных задач. С их помощью можно оценить актуальное психофизиологическое состояние человека, к тому же подобная игровая деятельность сама по себе обладает выраженным антистрессовым эффектом. Но главное, с помощью этой технологии можно раскрыть потенциальные ресурсы организма, которыми мы в нашей обычной жизни не умеем пользоваться

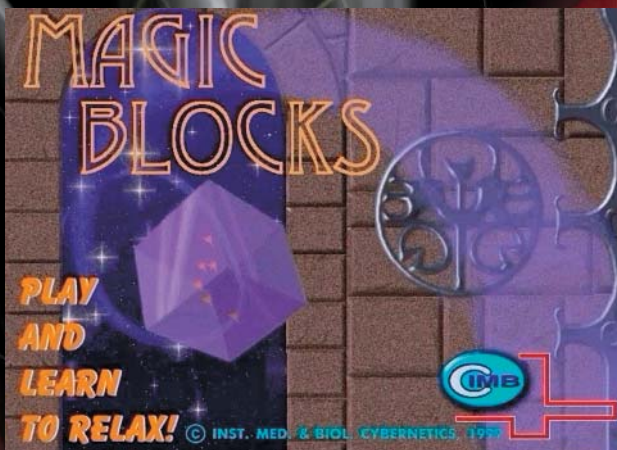
## Биомедицинские приложения МРТ-технологий



В игре «Гребной канал» участник учится управлять своими эмоциями под контролем физиологического параметра. Чтобы победить в состязании по гребле на байдарках, нужно от заплыва к заплыву прогрессивно замедлять свой сердечный ритм или повышать температуру пальцев или кожно-гальваническую реакцию. Состязание организовано по олимпийской системе



В игре «Ралли» участник «сидит» за рулем автомобиля, мчащегося по гоночной трассе, а в зеркало заднего вида он может наблюдать за движением автомобиля соперника. Игрок придет к финишу первым, если сможет контролировать свой пульс в азарте гонок. Однако, расслабляясь, нужно быть начеку, чтобы успеть среагировать на камни, внезапно появляющиеся на дороге



Волшебная обстановка и чудесные превращения в игре «Магические кубики» постепенно погружают в состояние глубокого расслабления. Чародейные кубики, складывающиеся в башню, ложатся друг на друга тем точнее, чем больше игрок сумеет замедлить свое сердцебиение. В ином случае башня развалится, и строительство нужно будет начинать заново



Последовательное вовлечение мозговых структур в организацию новых нейронных сетей во время виртуального тренинга обеспечивает возникновение нового навыка и его последующее закрепление в мозге. И в этом смысле подобные работы лежат в русле нового тренда в развитии современного социума, который получил название «игрофикация».

## Эффективно или справедливо?

Психология – одна из наиболее перспективных сфер использования технологии нейровизуализации средствами фМРТ, потому что эта научная область практически лишена представлений о локализации (в анатомическом смысле) когнитивных функций. Ведь основные сведения об их «территориальной привязке» психологи обычно черпают из общения с пациентами, у которых инструментально обнаруживается локальное поражение мозга либо которым на длительное время живлены внутримозговые электроды.

В одной из работ американских исследователей была сделана попытка ответить на вопрос о локализации мозговых структур, призванных классифицировать такие когнитивные категории, как равенство и эффективность (Hsu Ming *et al.*, 2008). Другими словами, структур, призванных решить извечную дилемму: как следует действовать – эффективно или справедливо?

В игровом эксперименте испытуемых «усаживали» за руль грузовика, везущего продукты питания в «голодный» район Южной Африки. Условия были таковы: если испытуемый будет неукоснительно следовать инструкции и раздавать продукты поровну каждому голодающему, часть груза обязательно испортится в пути. Если же пренебречь половиной нуждающихся, то потеря продуктов уменьшится в разы, но, естественно, достанется меньшему числу людей. Как же поступить? Пожертвовать потерей продуктов или же, руководствуясь «разумным» выбором, оставить половину нуждающихся без надежды на помощь?

Оказалось, что эмоциональная оценка «эффективности», «справедливости» и «общей пользы» принимаемого решения осуществляется тремя разными мозговыми структурами. Отдел мозга, называемый «скорлупа» (лат. *putamen*), отвечает за эффективность, кора «островка» (лат. *insula*) защищает интересы справедливости, совокупную же меру эффективности и неравенства, т.е. полезность, оценивает септальный орган (лат. *septum*).

Эти результаты согласуются с уже имеющимися данными, что именно вышперечисленные мозговые структуры являются интеграторами различных психических «переменных» в вынесении окончательных «социально ориентированных» приговоров и оценок. Можно предположить, что окончательное решение

поставленной этической проблемы принимается путем сравнения сигналов из разных источников и сличения их с ретроспективным опытом, при этом в когнитивный процесс вовлекаются и другие области мозга.

Число публикаций, посвященных различным фундаментальным и прикладным аспектам функциональной магнитно-резонансной томографии и проблемам интерфейса «мозг – компьютер», за последние годы неуклонно растет (главным образом за рубежом, отечественных работ в этом списке практически нет). Развитие соответствующих технологий открывает сразу несколько перспективных прикладных направлений. Например, появилась возможность наблюдать за особенностями циркуляции крови в мозговом сегменте, находящемся в активированном состоянии, – это можно использовать для мониторинга определенных структур мозга в случае нарушения мозгового кровообращения (инсульта) или при подборе сосудистых препаратов.

Большие перспективы открывает и развитие когнитологии – направления нейронаук, занимающегося исследованием базовых механизмов работы мозга: «ментальными стратегиями», их локализацией, динамикой, способами использования и совершенствования в повседневной жизни. Так называемая интерактивная стимуляция дает возможности организовать обучающую (лечебную) обратную связь непосредственно через «заинтересованную» мозговую структуру. Визуализируя, например, поясную извилину или гиппокамп, вы получаете шанс «прямого разговора» с мозгом.

Функциональная магнитно-резонансная томография – мощный инструмент, позволяющий достичь качественно нового понимания организации головного мозга и особенностей высшей нервной деятельности человека и животных. Внедрение технологий фМРТ в различные сферы человеческой деятельности – нейромаркетинг, профессиональный кастинг, оценку эффективности образовательных программ, «детекцию» лжи и т.п. – окажет огромное влияние на дальнейшее развитие не только самих нейронаук, но и всего общества в целом.

### Литература

Каплан А.Я. *Нейрокомпьютерный симбиоз: движение силой мысли // НАУКА из первых рук. 2012. № 6 (48).*

Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А. *Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43, №1. С. 3–29.*

В публикации использованы фото М.А. Покровского

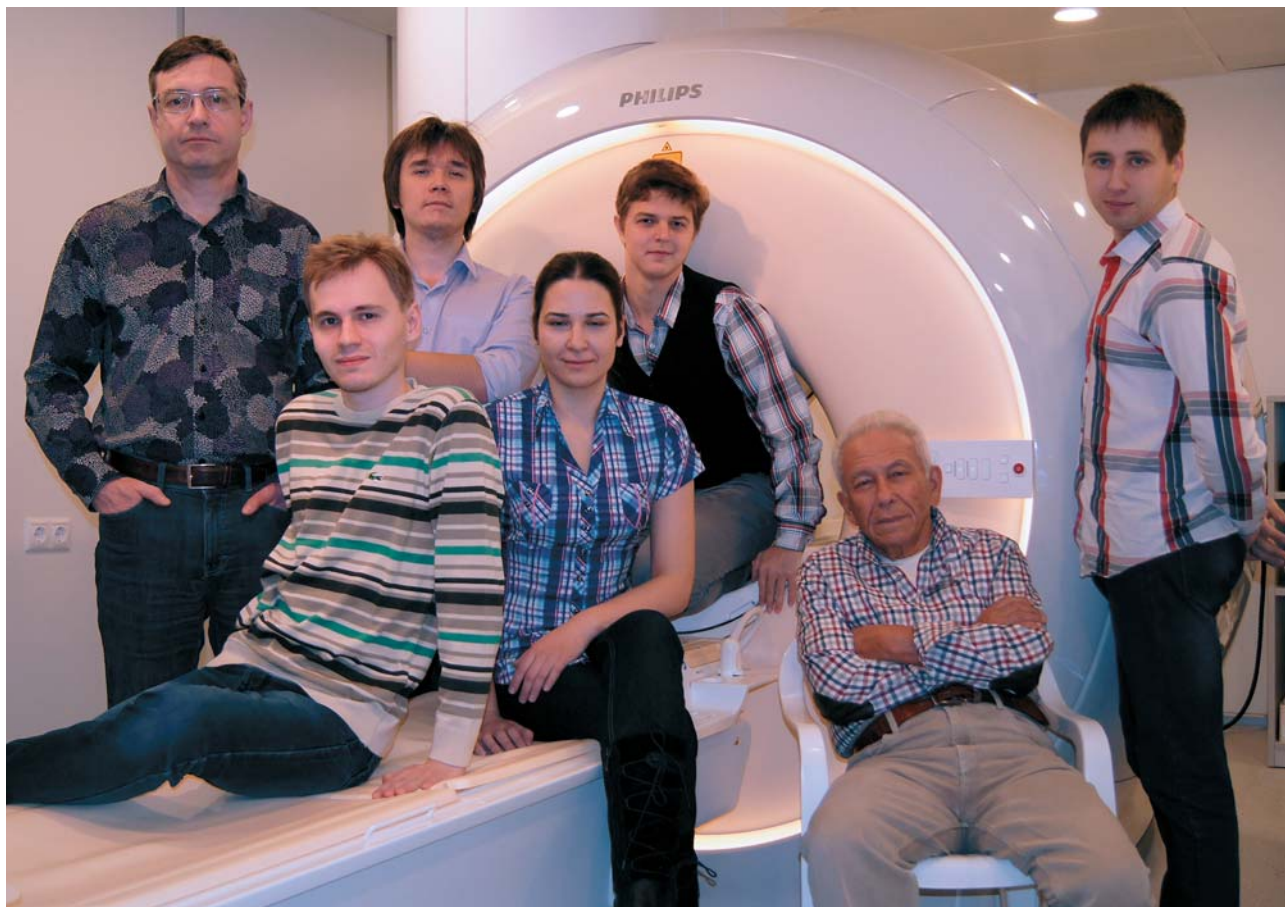


М. Е. МЕЛЬНИКОВ,  
Д. Д. БЕЗМАТЕРНЫХ,  
Л. И. КОЗЛОВА,  
К. Г. МАЖИРИНА,  
Е. Д. ПЕТРОВСКИЙ,  
М. А. ПОКРОВСКИЙ,  
А. А. САВЕЛОВ,  
М. Б. ШТАРК



# НЕЙРОТЕРАПИЯ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

Нейротерапия – это относительно новое направление в клинической неврологии и психотерапии, суть которого состоит в формировании у человека навыков волевого когнитивного (произвольного) управления физиологическими функциями, которые обычно неподконтрольны сознанию. «Чудо» становится возможным благодаря использованию компьютерной приспособительной обратной связи и современным технологиям исследования мозговой активности, позволяющим человеку обучиться управлять характеристиками конкретных и точно локализованных мозговых образований (извилил или ядер). Такое интерактивное воздействие (стимуляция) может использоваться в лечении широкого спектра психоневрологических заболеваний, от депрессий до болезни Паркинсона, но в первую очередь – в реабилитации пациентов после инсульта и создании интерфейса «мозг – компьютер», благодаря которому даже полностью парализованный человек приобретает возможность движения и коммуникации



На фото слева направо:

канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Международного томографического центра СО РАН (МТЦ СО РАН) А. А. САВЕЛОВ; канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИИ молекулярной биологии и биофизики (НИИМББ) М. Е. МЕЛЬНИКОВ; младший научный сотрудник МТЦ СО РАН Е. Д. ПЕТРОВСКИЙ; научный сотрудник НИИМББ Л. И. КОЗЛОВА; магистрант Новосибирского государственного университета Д. Д. БЕЗМАТЕРНЫХ; академик РАН, д. б. н., заведующий отделом биофизики и биоинженерии НИИМББ М. Б. ШТАРК; инженер НПФ «Компьютерные системы биоуправления» М. А. ПОКРОВСКИЙ

**Ключевые слова:** головной мозг, нейрососудистое сцепление, биоуправление, функциональная МРТ, интерактивная стимуляция мозга, интерфейс «мозг – компьютер», инсульт.

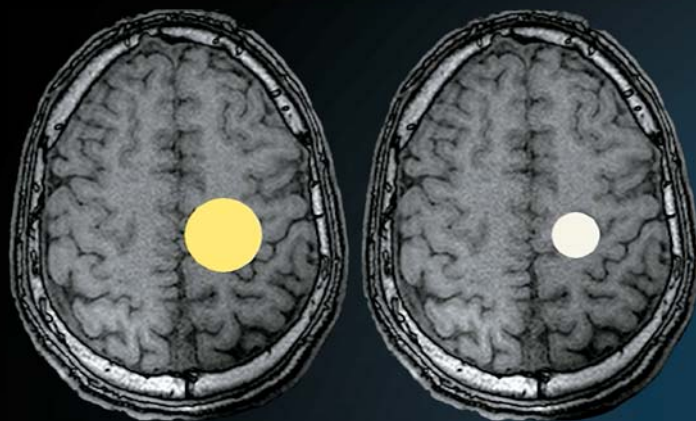
**Key words:** brain, neurovascular coupling, biofeedback, fMRI, interactive brain stimulation, brain-computer interface, stroke

Главная идея технологии биоуправления состоит в том, что если известен участок мозга, связанный с нарушением определенной функции, то человека можно обучить управлять его активностью. Другими словами, это означает, что благодаря тренингу непроизвольные биологические процессы в нашем мозге могут в определенной степени стать подконтрольными сознанию.

Суть этой сложной и активно развивающейся технологии следующая: в ходе сеанса обучения пациентам практически в реальном времени предоставляется информация об изменении у них того или иного биологического параметра. Это может быть, к примеру, график температуры, который показывает информацию, зарегистрированную закрепленным на пальце термистором. Отслеживая на мониторе значение целевого параметра, т.е. характеристики, подлежащей волевому

изменению в нужную для пациента и врача сторону, человек методом проб и ошибок находит стратегию, позволяющую решить эту задачу. Например, он может представить, как тепло согревает его руку. Частота сердечных сокращений будет связана с ощущением спокойствия или тревоги, мощность ритмов электроэнцефалограммы – с эмоциональным состоянием или уровнем бодрствования и т. д.

Длительное наблюдение за сигналом помогает испытуемым выделить (обучиться управлять) связанные с его изменениями когнитивные и эмоциональные *паттерны* («образцы»), что позволяет установить контроль над целевым процессом. После длительной тренировки у человека формируется способность использовать подобную стратегию в обычной жизни по окончании курса биоуправления.



В экспериментах с интерактивной стимуляцией головного мозга могут использоваться разные варианты обратной связи. *Слева* – пример сравнительно простой: когда испытуемый справляется с поставленной задачей, желтый круг на фоне среза головного мозга становится более ярким и увеличивается в размерах, в случае неудачи – бледнеет и уменьшается. *Справа* – достаточно сложное представление обратной связи в виде компьютерной игры, в которой два водолаза соревнуются в скорости достижения дна, где находятся «сокровища»

Сложность изображения, информирующего пациента об изменении параметра сигнала, может варьировать от простого графика и карт активности головного мозга до соревновательных игровых сюжетов и феномена виртуальной реальности. Изображение как таковое не важно, а вот звуковые или тактильные «подсказки» могут быть эффективны; некоторых испытуемых удается стимулировать к овладению навыком биоуправления с помощью небольшого денежного вознаграждения. Важно, что участникам эксперимента не требуется информация об изменении сигнала целевой области мозга, что говорит о возможности обучения на интуитивном, неосознанном уровне.

Механизм, благодаря которому подобная саморегуляция возможна, называется *нейропластичностью* и заключается в том, что головной мозг реагирует на появление новой задачи установлением дополнительных связей между нейронами, вовлеченными в ее выполнение. Это приводит к формированию функциональной системы, нацеленной на истолкование «метафоры» физиологического параметра и «включение» осознаваемых или неосознаваемых стратегий для

**Биоуправление сегодня используется как в лечебно-реабилитационном процессе (при различных видах хронических болей, наркотических зависимостях, детском церебральном параличе и др.), так и для увеличения эффективности профессиональной деятельности спортсменов, музыкантов и иных специалистов, для которых важен своевременный выход на «пик формы»**

его контроля. При этом речь может идти как о создании новых нейронных сетей, так и об «оживлении» предсуществующих, но в данный момент неактивных.

Возвращаясь к многообразию сигналов, доступных волевому управлению, заметим, что, поскольку давно известна функциональная специализация многих мозговых образований, большим соблазном стало так организовать нейробиоуправление, чтобы испытуемый научился контролировать активность конкретной мозговой структуры (извилины или ядра). Однако до недавнего времени единственным способом, позволявшим приблизиться к этой цели, были математические модели на основе электроэнцефалограммы (в первую очередь *LORETA*), позволявшие с той или иной точностью обнаруживать источник этой активности.

## По сигналу фМРТ

В наши дни возможность прямой «коммуникации» пациента с тем или иным участком собственного мозга предоставляет *функциональная магнитнорезонансная томография* (фМРТ) – неинвазивная, безопасная и относительно быстрая (один «кадр» записи за 1–4 с) технология оценки активности головного мозга, позволяющая локализовать области повышенного потребления кислорода нейронами с точностью до нескольких миллиметров.

Напомним, что фМРТ использует различия сигнала в магнитном поле от разных форм *гемоглобина* – белка-переносчика кислорода. Сила сигнала зависит

от интенсивности кровотока, который приносит к клеткам насыщенный кислородом *оксигемоглобин* и вымывает дезоксигемоглобин.

Изменения кровотока при этом воспринимаются как свидетельство работы определенного участка мозга, поскольку с активацией нейронов включается механизм *нейрососудистого сцепления*, увеличивая скорость их насыщения кислородом. В результате потребность в кислороде перекрывается с некоторым избытком, что проявляется в росте концентрации оксигемоглобина. Сосуды реагируют на изменение активности нервной ткани с небольшой задержкой: так называемый *гемодинамический ответ* обычно достигает максимума через 5–6 с. после значимого для головного мозга события, еще через 5–6 с. падает к нулевой отметке и ниже, практически затухая через полминуты.

На тканевом уровне нейрососудистое сцепление представлено *нейрососудистыми единицами*, каждая из которых состоит из капилляра, нейроглиальных клеток (астроцитов) и нейронов, окончания которых контактируют с астроцитами. Вся эта система регулируется посредством процессов, связанных с метаболизмом

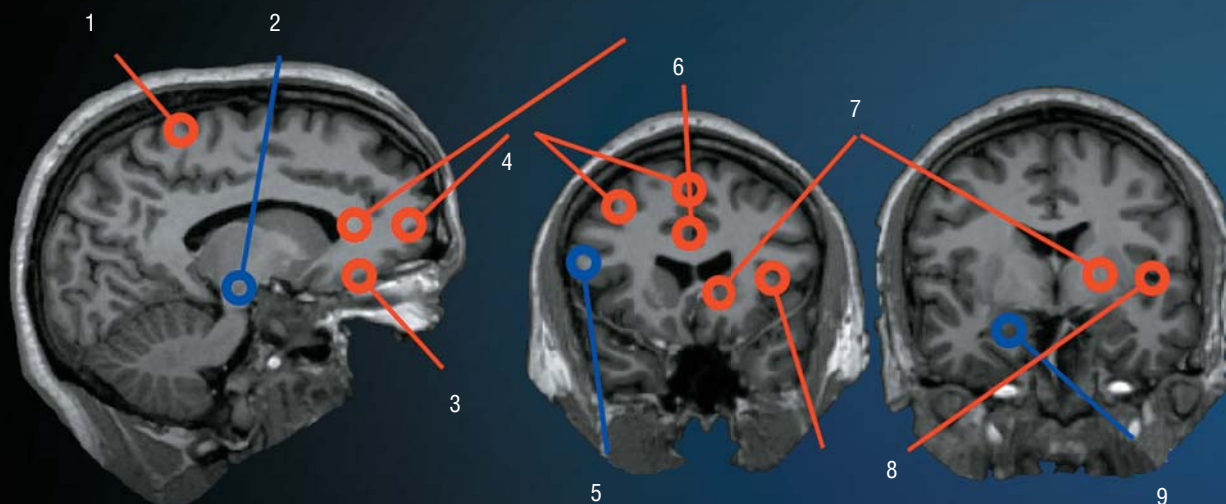
целого ряда соединений, управляющих сжатием или расширением сосудов. В целом же нейрососудистое сцепление – механизм хрупкий, чувствительный к разным нарушениям работы нервной системы, что следует непременно учитывать при организации нейробиоуправления.

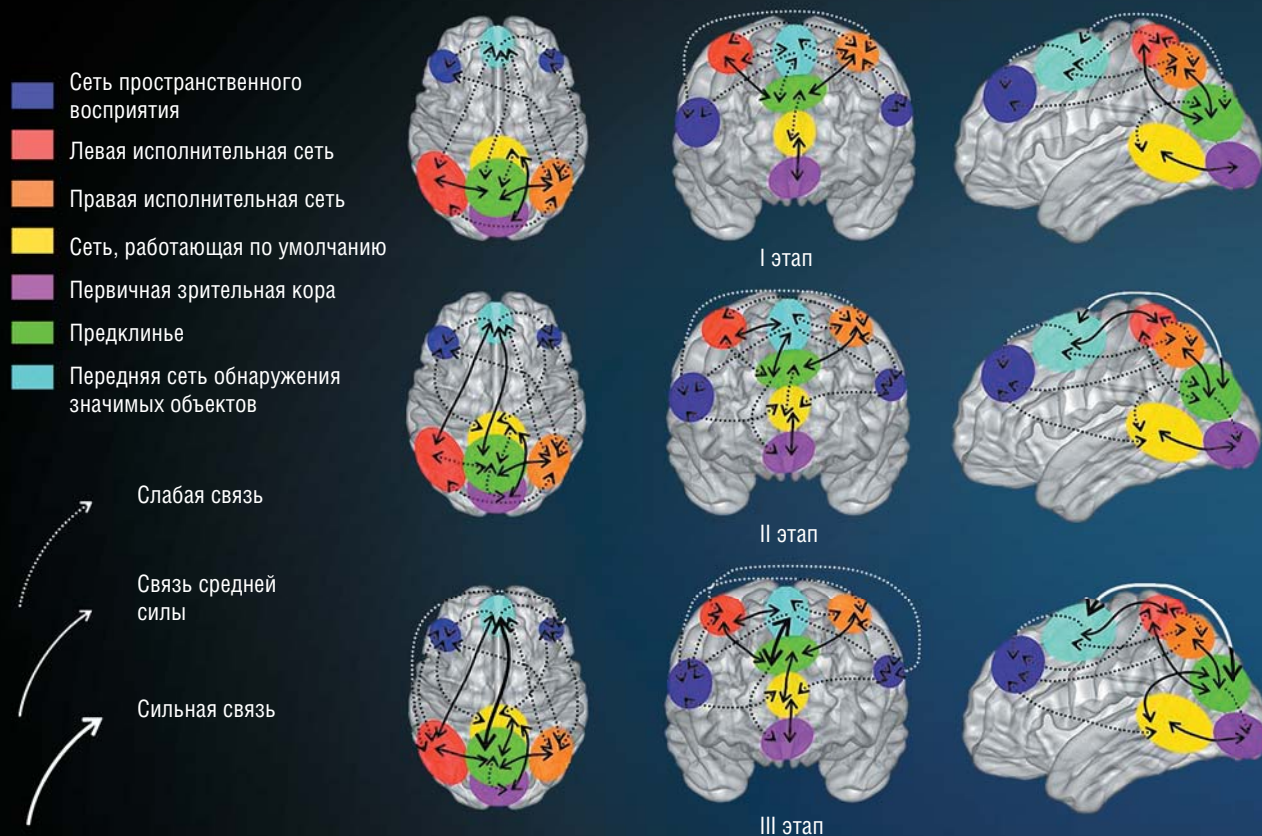
Итак, в простейшем случае биоуправление по сигналу фМРТ – это тренинг целенаправленного повышения или снижения интенсивности работы конкретной области, отмеченной в атласе головного мозга. Однако целевая зона может быть задана не только по анатомическим границам, но и функционально – как мозговой участок, выполняющий ту или иную задачу. Например, зона распознавания лиц определяется как область, которая активируется при рассматривании человеческих физиономий, но остается неактивной, например, при взгляде на здания. Широко распространены и варианты одновременного тренинга по сигналу нескольких церебральных структур.

Очень важно, что пациенты способны обучиться управлению именно взаимодействием зон головного мозга. Например, иногда достаточно просто усилить

К сегодняшнему дню уже выделены наиболее перспективные области головного мозга для биоуправления по фМРТ в целях терапии тех или иных заболеваний и патологий. Моторные области (премоторная, сенсомоторная) мозга (1) целесообразно задействовать в случае постинсультной реабилитации; черную субстанцию (2) – при болезни Паркинсона; орбитофронтальную кору (3) – при фобиях; префронтальную кору (медиальную часть) (4) – при злоупотреблении алкоголем и никотином и при депрессиях и фобиях (латеральную часть); нижнюю лобную извилину (5) – при компульсивном переедании; переднюю поясную извилину (6) – при хроническом болевом синдроме, шизофрении и депрессии; вентральную часть стриатума (7) – при злоупотреблении алкоголем; переднюю кору островка (8) – при хроническом болевом синдроме, шизофрении, депрессиях и т. д.; левую миндалину (9) – при депрессии.

Красным цветом отмечены зоны, исследованные на больных, синим – гипотетически важные или протестированные только на здоровых людях





связь иерархически доминирующей области с подчиненной, чтобы последняя стала работать без сбоев. Также доступна обучению управлением активность крупных нейронных сетей и смена режимов работы головного мозга, например, переход от состояния с высоким уровнем внимания к сонливому.

Если пациенты могут регулировать активность головного мозга в нужном направлении, то, вероятно, способны и генерировать «на заказ» мозговые сигналы, отличающиеся настолько, чтобы они были распознаны компьютером как разные сообщения. Эти «послания» мозга компьютеру можно использовать в качестве команд для различных внешних устройств. Речь идет еще об одном интригующем приложении – так называемом *интерфейсе «мозг – компьютер» (brain-computer interface, BCI)*. С помощью такой нейрокомпьютерной системы можно управлять устройством набора текста, инвалидной коляской или экзоскелетом; так даже полностью парализованный человек вновь приобретает возможность движения и коммуникации.

Результаты фМРТ могут использоваться и для создания интерфейсов по сигналу функциональной инфракрасной спектроскопии. Эта технология позволяет определять активность головного мозга по изменениям кровотока, «просвечивая» кору инфракрасными лучами. Глубинные церебральные структуры этой технологии недоступны, да и точность ниже, чем у фМРТ, однако на ее основе создаются легкие, портативные и сравнительно дешевые регистрирующие приборы, которые к тому же нечувствительны к движениям пациента, что является важным преимуществом при массовом создании устройств типа интерфейса «мозг – компьютер».

В процессе нейробиоуправления в мозге формируются новые нейронные сети с сильными и слабыми связями.

При этом наибольший рост силы функциональных связей отмечен между сетью предклинья и сетью обнаружения значимых объектов. I, II, III – стартовый, промежуточный и финишный этапы эксперимента с двухнедельным интервалом между измерениями

**Нейрокомпьютерный интерфейс (НКИ) – система, созданная для обмена информацией между мозгом и электронным устройством (например, компьютером, рукой-роботом, коляской, средством набора текста). В однонаправленных интерфейсах устройства либо принимают сигналы от мозга, либо посылают их. Двухнаправленные интерфейсы позволяют обмен информацией в обоих направлениях**

## После инсульта

На сегодня в мире было сделано несколько пилотных попыток применить технологию фМРТ-биоуправления для лечения людей, перенесших инсульт. В одном из них участвовали 2 пациента с нарушениями движения, от которых требовалось волевым усилием увеличивать активность вторичной моторной области. Работая над задачей в течение трех дней, участники эксперимента успешно ее разрешили (Sitaram *et al.*, 2012). Еще в одном исследовании 4 пациента тренировались в синхронизации работы моторной коры и таламуса (зрительного бугра). После двух относительно коротких «сеансов» трое из них овладели желаемым навыком, причем двое научились изменять активность мозга в нужном направлении при отсутствии обратной связи, т. е. надолго фиксируя приобретенный навык (Liew *et al.*, 2016).

В 2013 г. биоуправление, организованное по сигналу функциональной инфракрасной спектроскопии (технологии, о которой упоминалось выше), было проведено на 20 пациентах с частичным параличом половины тела. Все испытуемые прошли по шесть сеансов тренировки активности премоторной коры, при этом половина из них получала достоверный сигнал обратной связи, остальные – ложный. По завершении курса пациенты

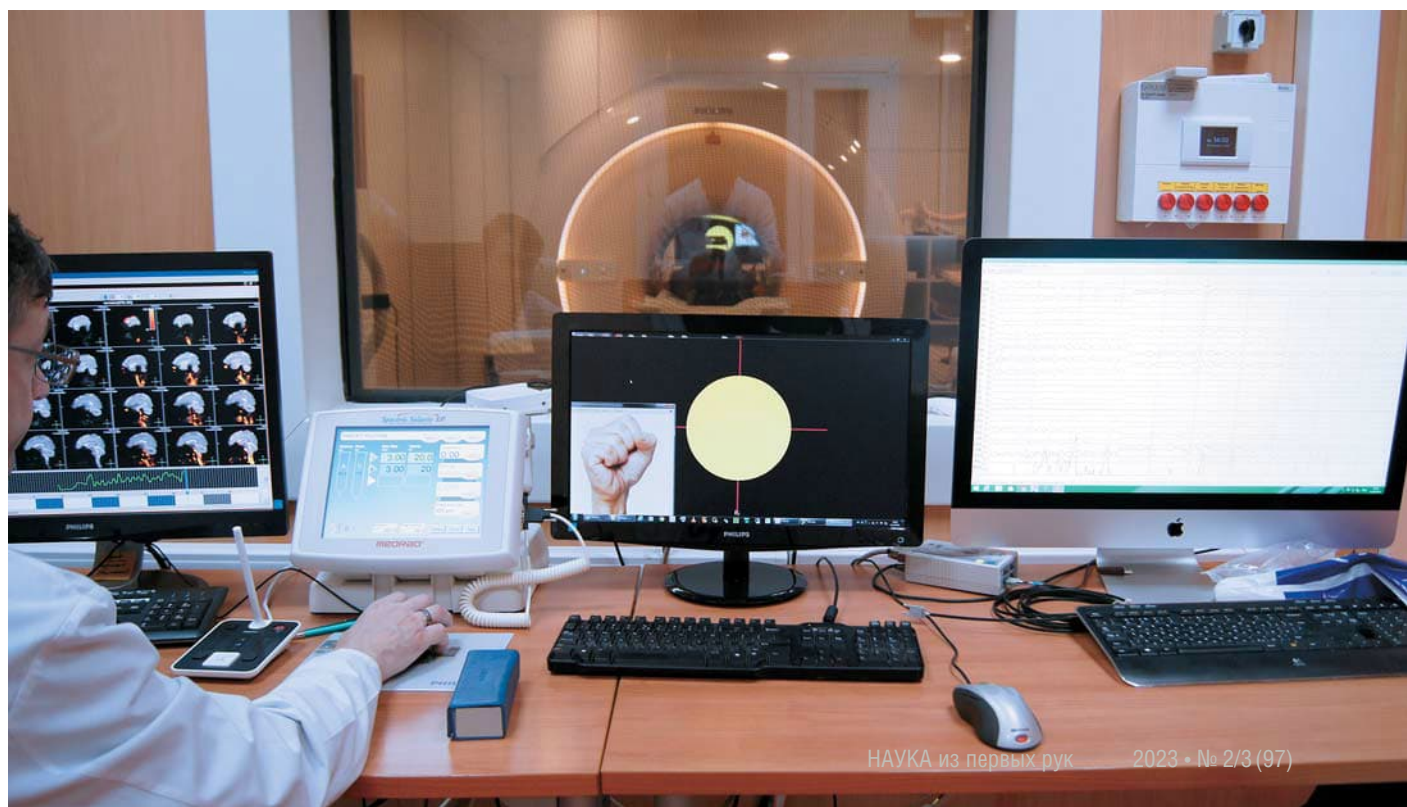
из первой группы лучше контролировали работу целевого участка мозга и показали значительный прогресс в расширении объема подвижности парализованных конечностей (Mihara *et al.*, 2013).

В исследовании, где для биоуправления использовался сигнал ЭЭГ, пациентам после инсульта удалось частично ослабить работу пораженного полушария в пользу другого, «здорового», чтобы активизировать процессы компенсации для замещения функций пораженных областей мозга (Young *et al.*, 2014). Аналогичная идея лежала в основе другого исследования, в котором применялся сигнал фМРТ из важнейшей двигательной области – первичной моторной коры. Из 13 здоровых испытуемых 6 успешно справились с задачей (Chiew *et al.*, 2013).

В наших собственных работах технология интерактивной стимуляции мозга была вначале опробована на здоровых людях (16 чел.), прошедших краткий сеанс регуляции активности по сигналу фМРТ первичной моторной коры в левом полушарии (Мельников и др., 2015). Соответствующая область мозга для каждого испытуемого определялась индивидуально в эксперименте со сжатием в правой руке резиновой груши.

Участники исследования должны были повышать активность этой области на основе обратной связи, где ориентиром служило изображение цветного круга,

Пример работы интерфейса «мозг – компьютер»: пациент, находящийся в томографе, пытается волевым усилием управлять активностью премоторной зоны коры головного мозга с целью восстановить движения парализованной конечности. «Метафора», которую он использует, – шарик, меняющий цвет в результате упражнений пораженной рукой



**Каждые 1,5 мин одного из наших соотечественников поражает инсульт. В крупных городах число острых инсультов достигает 100–120 случаев в сутки. Половина заболевших погибает, а большая часть выживших становятся инвалидами и нуждаются в длительном реабилитационном лечении**

меняющего размер и насыщенность окраски в зависимости от успешности тренинга. Добровольцам предлагалось либо мысленно воспроизводить сжатие руки с грушей в кулак, либо использовать для достижения результата собственные образы. И хотя испытуемым не удалось добиться достоверного увеличения кровотока в целевой области, оказалось, что в случае нейробиоуправления со «свободной» стратегией участники исследования активировали дополнительный объем головного мозга, особенно в лобных и теменных областях коры, что свидетельствует о большей сложности выполняемой задачи.

Этот эксперимент показал техническую возможность реализации биоуправления на основе имеющегося аппаратного обеспечения. С переходом на более мощный МР-томограф с напряженностью магнитного поля 3Т мы начали проводить новую серию исследований, связанных с восстановлением подвижности

конечностей у пяти постинсультных пациентов. И хотя эта работа не завершена, ясно, что в некоторых случаях его участникам удалось добиться кардинальных улучшений моторных функций: после курса биоуправления у пациентов восстановилась глубокая чувствительность, возросла свобода и уверенность в движениях, нормализовалась походка, увеличилась работоспособность.

Сегодня не вызывает сомнения, что интерактивная стимуляция головного мозга (биоуправление по фМРТ-сигналу) – это новое поколение нейротерапии, исследовательская технология с высоким терапевтическим потенциалом. Работы последних лет подтверждают возможность ее использования при хроническом болевом синдроме, болезни Паркинсона, алкогольной и никотиновой зависимостях, депрессиях и различных фобиях, но главным образом в постинсультных состояниях.

Вместе с тем технология интерактивной стимуляции мозга порождает свои проблемы. Описанный нами тренинг достаточно требователен к характеристикам томографа и параметрам записи, его возможности не до конца изучены, а результаты не всегда поддаются однозначной интерпретации. Тем не менее разработка



Эти карты активности головного мозга были сняты у испытуемых в пилотном эксперименте с биоуправлением. Целевой областью служила первичная моторная кора. Эксперимент проходил в двух «вариантах». В первом участники должны были использовать для увеличения ответа целевой области только воображаемое сжатие кисти руки (а). Во втором те же самые испытуемые имели возможность применить любую другую стратегию (например, представление изменения размера круга обратной связи, эмоционально значимых сцен и др.) (б). По картам активности хорошо видно, что, хотя в обоих этих вариантах основная активность наблюдалась во вторичной моторной области обоих полушарий (с некоторым левополушарным доминированием), во втором объеме задействованного вещества мозга оказался больше



Технология биоуправления позволяет обучиться способам контроля над произвольными физиологическими параметрами, включая мышечное напряжение, температуру выдыхаемого воздуха, длительность фаз дыхательного цикла и амплитуду звуковой волны. Последнее очень важно для реабилитации пациентов с речевыми нарушениями после инсультов



этой технологии включена в крупные международные исследовательские проекты, что позволяет в ближайшие год-два ожидать большей ясности относительно ее перспектив. Таким образом, сегодня интерактивная стимуляция головного мозга является многообещающим инструментом с большим полем клинического применения и широкими, еще не до конца изученными возможностями.

От биоуправления интерактивная стимуляция мозга унаследовала минимальную инвазивность, возможность анализа динамики показателей пациента, совместимость с большинством других терапевтических вмешательств. При этом, в отличие от биоуправления, использование сигнала фМРТ позволяет пациенту с высокой точностью и избирательностью вмешиваться в работу конкретных мозговых структур и отслеживать их ответную реакцию. Но главное преимущество нейробиоуправления как такового состоит в изменении позиции больного, который предстает не объектом медицинских манипуляций, а полноправным субъектом лечебно-восстановительного процесса, от стараний и изобретательности которого зависит конечный успех. Это влияет на отношение пациента к болезни и лечению, что связано с укреплением веры человека в себя и повышением степени его ответственности за свою жизнь.

© М.Е. Мельников, Д.Д. Безматерных, Л.И. Козлова, К.Г. Мажирина, Е.Д. Петровский, М.А. Покровский, А.А. Савелов, М.Б. Штарк, 2023

#### Литература

Гук Р.Ю., Штарк М.Б., Джафарова О.А. и др. Дистанционная реабилитация мозговых катастроф. Сетевые технологии компьютерного биоуправления // НАУКА из первых рук. 2014. 2(56). С. 54–63.

Мельников М.Е., Штарк М.Б. Функциональная магниторезонансная томография и динамическая нейроанатомия аддиктивных расстройств. // Успехи физиологических наук, 2014, 4(45), С. 51–69.

Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А. Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки // Успехи физиологических наук. 2012. 1(43). С. 3–29.

Штарк М.Б., Савелов А.А., Резакова М.В. и др. Как увидеть мысли. Неортодоксальные приложения магнитно-резонансной томографии // НАУКА из первых рук. 2013. 4(52). С. 32–43.



# ИНТЕРАКТИВНЫЙ МОЗГ



Что это такое?



*Как работает наш мозг? Возможно ли сегодня с помощью современных нейротехнологий приблизиться к пониманию природы целого ряда широко распространенных и социально значимых заболеваний нервной системы? Новосибирские специалисты одними из первых в нейробиологической проблематике создали и стали успешно применять на практике технологическую платформу, которая позволила с высокой точностью исследовать активность мозга во время тренинга саморегуляции. Такой подход оказался перспективным не только для изучения механизмов реабилитации больных с наркотической зависимостью, депрессией и инсультом, но и для получения новых знаний о законах работы крупных сетей головного мозга, сформировавшихся в результате «интерактивной» терапии – нового типа восстановительной неврологии*

**К**ак появилась идея «интерактивного мозга» и что подразумевается под этим определением? Речь идет о том, что любого человека можно обучить управлять волевым образом обменом веществ своего головного мозга, в первую очередь снабжением кислородом конкретных и достаточно точно локализованных работающих и «молчащих» мозговых участков.

Для неинвазивного мониторинга мозговой активности специалисты Международного томографического центра и НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН

(Новосибирск) сконструировали «тримодальную» платформу на основе функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейробиоуправления, не привязанного к конкретному способу измерения мозговых сигналов. Эта работа шла параллельно с аналогичными исследованиями зарубежных коллег, которые ссылаются на наши результаты в этом направлении (Zotev *et al.*, 2014; Mano *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2020).

Система состоит из томографа, внутри которого находится магнитно-устойчивый электроэнцефалограф, а также методических и программных решений для проведения тренинга нейробиоуправления, основанного на адаптивной (приспособительной) обратной связи. Томограф, визуализируя работающий мозг в режиме реального времени, превращается в своего рода «эхолот», регистрирующий действующие ансамбли нейронов и не требующий «физического» проникновения в толщу мозга человека.

С созданием системы родились термины, подразумевающие новый функционал: *интерактивная нейробиология* и *интерактивная терапия*

на стр. 148

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сотрудники лаборатории компьютерных систем биоуправления НИИ молекулярной биологии и биофизики ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины (Новосибирск): научный сотрудник Дмитрий Дмитриевич БЕЗМАТЕРНЫХ; руководитель, канд. физ.-мат. наук Ольга Андреевна ДЖАФАРОВА; научный сотрудник Людмила Игоревна КОЗЛОВА; канд. психол. наук, старший научный сотрудник Ксения Геннадьевна МАЖИРИНА; канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник Михаил Евгеньевич МЕЛЬНИКОВ; канд. физ.-мат. наук Виталий Сергеевич РУДНЕВ; невролог высшей квалификации Георгий Максимович ЦИРКИН; академик РАН, д-р биол. наук, главный научный сотрудник Марк Борисович ШТАРК; канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник Ольга Сергеевна ШУБИНА. Сотрудники лаборатории МРТ-технологии Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск): младший научный сотрудник Евгений Дмитриевич ПЕТРОВСКИЙ; инженер Михаил Александрович ПОКРОВСКИЙ; канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Андрей Александрович САВЕЛОВ

**Ключевые слова:** интерактивная нейробиология, интерактивная стимуляция мозга, нейробиоуправление, фМРТ, ЭЭГ, адаптивная обратная связь, аддикции (зависимости), инсульт, депрессия.

**Keyword:** interactive neurobiology, interactive brain stimulation, neurofeedback, fMRI, EEG, adaptive feedback, addiction, stroke, depression



Запись электроэнцефалограммы – процедура, часто используемая в рутинной неврологической диагностике. С помощью этого метода регистрируют электрические сигналы нейронов. Запись идет с поверхности кожи головы, поэтому метод не позволяет судить о точной локализации сигналов

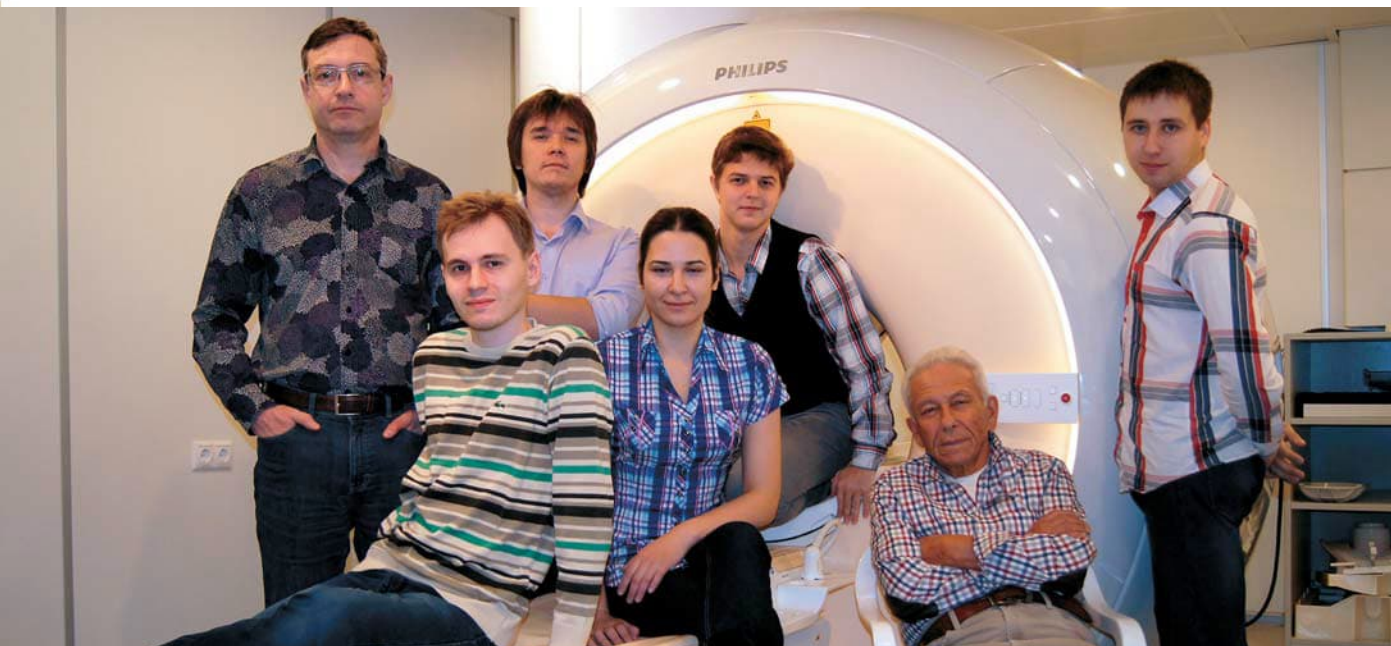
### ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ «КИТЫ»

**Электроэнцефалография (ЭЭГ)** – это классический метод исследования мозга, часто используемый для неврологической диагностики. Его суть состоит в регистрации активности нейронов человека в виде электрических сигналов. При подведении электрода непосредственно к нейрону точность метода становится крайне высокой, однако подобные инвазивные исследования на людях проводятся редко. Обычная запись ЭЭГ с поверхности кожи головы представляет собой сумму сигналов огромного количества нейронов, искаженную за счет сопротивления спинномозговой жидкости, оболочек мозга, костей черепа, мышц и кожи головы. В этом случае о точной локализации активности мозга говорить не приходится. Однако, поскольку сигнал записывается с частотой в несколько сотен герц, вся динамика синхронизации и распада нейронных ансамблей сохраняется. Именно эта картина известна нам как ритмы ЭЭГ, которые отличаются по своему происхождению и психофизиологическому смыслу.

**Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ)** позволяет с высокой точностью локализовать области повышенного потребления кислорода нейронами, что служит оценкой активности головного мозга. Эта технология основана на различии в магнитных свойствах разных

форм *гемоглобина* – белка-переносчика кислорода: сила сигнала зависит от интенсивности кровотока, который приносит к клеткам насыщенный кислородом *оксигемоглобин* и вымывает восстановленный *дезоксигемоглобин*, чувствительный к изменению магнитного поля в томографе. С помощью этой неинвазивной, безопасной технологии появилась возможность локализовать активность, возникающую в любой точке головного мозга человека, с точностью до миллиметра и относительно быстро: получение одного «кадра» занимает примерно 1–4 с.

ФМРТ-исследования наглядно продемонстрировали существование в мозге распределенных действующих нейросетей, включающих различные структуры, активность которых изменяется синхронно. При этом каждое такое мозговое образование отвечает за определенные довольно сложные психические функции: чувствительность, внимание, движение, речь, эмоции, планирование деятельности, общение, самосознание и т. п., – за все проявления разумной деятельности, «переписанные» в динамический архив. Одновременная регистрация двух сигналов – ЭЭГ и фМРТ – позволяет оценивать активность конкретной нейронной сети и практически непрерывно следить за ее изменениями



Члены команды академика М. Б. Штарка около 3Т-томографа: слева направо – А. А. Савелов, М. Е. Мельников, Е. Д. Петровский, Л. И. Козлова, Д. Д. Безматерных, М. Б. Штарк, М. А. Покровский

**Нейробиоуправление – новая когнитивная технология, позволяющая усилить контроль человека над активностью его собственного мозга для исследовательских и клинических целей. С ее помощью можно преобразовать работу мозга, сделать его «интерактивным». Это позволяет воздействовать на врожденные механизмы саморегуляции физиологических функций и определенных форм психической активности, локализованных в конкретных мозговых структурах, и таким образом инициировать ряд физиологических, психологических и поведенческих феноменов**



Один из первых игровых сюжетов для биоуправления, основанный на контроле частоты сердечных сокращений, – спуск водолазов по тросу на морское дно.

Слева – экран, видимый участнику, на котором происходит игровое действие. Один из водолазов спускается быстрее, так как этому игроку удается существенно снизить свой пульс. Справа – области головного мозга, которые активируются на промежуточном этапе тренингового курса, по данным фМРТ. По: (Shtark et al., 2014)



(стимуляция) – немедикаментозное лечение мозговых нарушений, суть которого состоит в формировании навыков волевого управления физиологическими функциями, обычно неподконтрольными нашему сознанию.

Как все происходит на практике? Нужный вид активности мозга оценивается в численных показателях, которые демонстрируются испытуемому или пациенту, помещенному в томограф, практически в режиме реального времени. Человек начинает пробовать различные ментальные стратегии: концентрацию внимания, воспоминания разного свойства, игру воображения, манипулирование собственными эмоциями и т. п., чтобы добиться изменения значения визуализированного сигнала в «нужном» направлении. Обычно методом проб и ошибок он нащупывает сначала общее направление, а затем, оттачивая приобретаемый в процессе нейробиоуправления навык, добивается более уверенного контроля сигнала. Совершенствование приспособительных навыков становится главным мотивом всего лечебно-восстановительного процесса.

В зависимости от сложности задачи «правильное» решение может быть универсальным для большинства людей либо совершенно уникальным. Результаты наших и зарубежных исследований подтверждают, что подобное «самосовершенствование» можно с успехом использовать для реабилитации и лечения широкого спектра психоневрологических заболеваний: от никотиновой и алкогольной зависимостей и депрессий до эпилепсии, болезни Паркинсона, а также отдаленных последствий инфаркта мозга (инсульта).

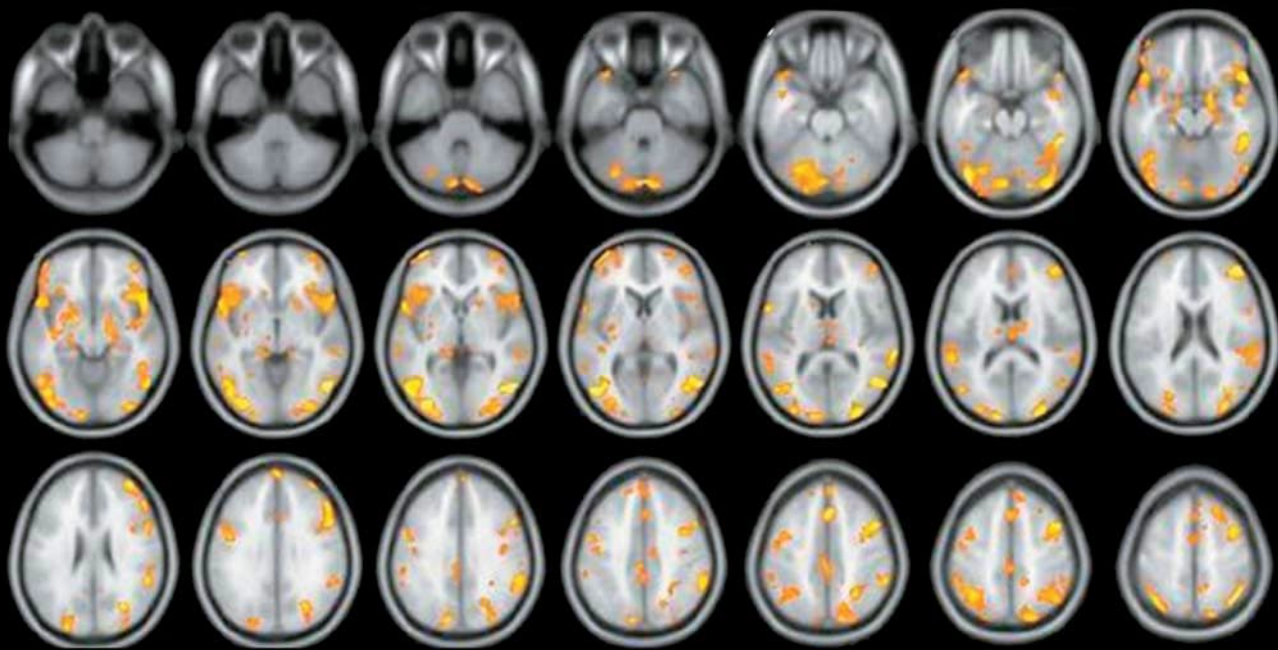
Об истории формирования этого нового поколения нейротерапии мы уже рассказывали на страницах журнала «НАУКА из первых рук» (2013, 2014, 2016 гг.). Ниже мы подробнее остановимся на результатах и перспективах развития нескольких в разной степени успешных проектов.

## Соревнования в томографе

В начале исследований у нас еще не было магнитозащищенного энцефалографа, однако это не помешало изучить формирование навыка саморегуляции при помощи *технологии игрового биоуправления*, основанной на контроле сердечного ритма.

Смысл игры в моделировании ситуации, в которой человек должен оставаться спокойным и хладнокровным, несмотря на азарт, – таким способом можно обучиться мастерству управления своими эмоциями в различных условиях. При этом адаптивная обратная связь позволяет не только «проиграть» возможные варианты поведения, но и оценить степень их эффективности. Биоуправление по пульсу хорошо известно в практике стресс-менеджмента: оно позволяет человеку расслабиться и нормализовать свои физиологические характеристики.

Мы предлагали испытуемым, находившимся в МР-томографе, компьютерную игру, в которой водолазы спускались по тросу на дно моря. Выигрывал тот, кто приходил к финишу первым. Скорость спуска определялась пульсом игрока: чем он реже, тем быстрее



водолаз достигал цели. В каждом следующем раунде скорость игрока, достигнутую на предыдущем этапе соревнования, «наследовал» его соперник. Поэтому для достижения нескольких побед подряд участнику требовалось последовательно улучшать свои результаты в ходе тренировочного дня. Однако для некоторых игроков (контрольная группа) результаты были предопределены заранее: скорость движения их «водолазов» не зависела от ЧСС.

Эти исследования показали, что на начальных этапах обучения мозговая активность диффузно возрастает, а затем локализуется в конкретных регионах и снижается до оптимального уровня. К концу курса у человека формируется сконструированная им самим функциональная сеть мозга, отвечающая за саморегуляцию в ходе игрового сюжета. Она локализуется в височно-теменном узле, ответственном за формирование у индивидуума образа своего тела и манипулирование этим образом.

У участников, получающих ложную обратную связь, наблюдается более широкое, диффузное распределение активности в коре головного мозга. Это указывает на вынужденное использование более разнообразных стратегий, интенсивный и сложный процесс их перебора из-за невозможности найти оптимальный способ, обеспечивающий выигрыш.

Эффекты, сопутствующие деятельности мозга в курсе игрового биоуправления, указывают на то, что формирование навыков саморегуляции физиологических функций сопровождается активацией не только

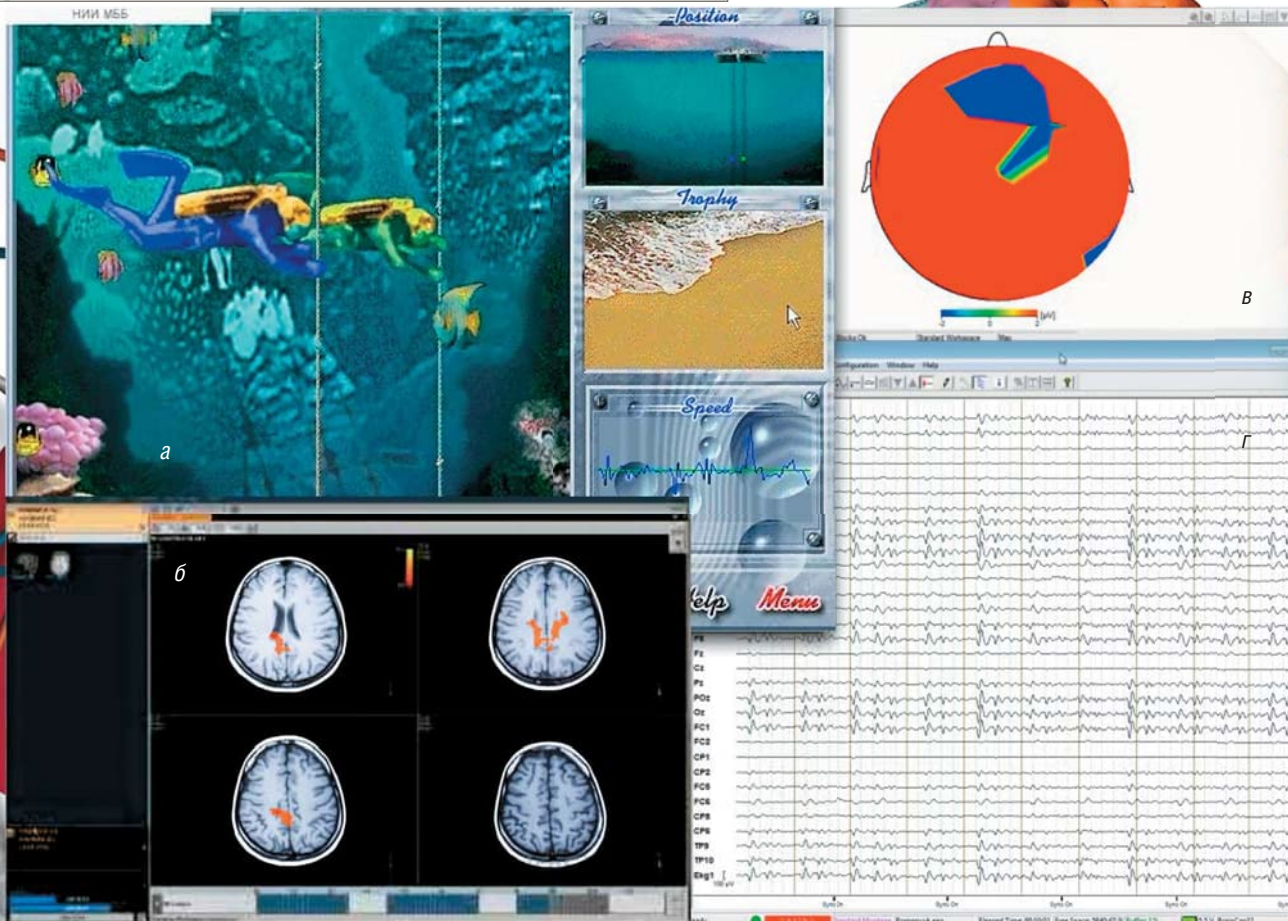
тех областей мозга, которые традиционно связывают с когнитивными действиями, но и центров саморегуляции. Зная местоположение последних, мы можем «прицельно» тренировать и совершенствовать разнообразные психические функции.

## Владейте своим альфа-ритмом

Научить человека управлять ритмами электрической активности его собственного мозга; увидеть, как он этого добивается; открыть механизм его успеха – вот задачи, которые мы начали решать в рамках проблемы «интерактивный мозг», когда все три составляющие нашей тримодальной платформы наконец-то сошлись в одном месте в одно время.

Тогда нам впервые удалось наблюдать непосредственно в томографе, как у человека формируются навыки саморегуляции произвольных функций мозга, представленные модификациями *альфа-ритма* ЭЭГ (Shtark, Verevkin, Kozlova *et al.*, 2014; Shtark, Kozlova, Bezmaternykh *et al.*, 2018).

*Альфа*-ритм – главный ритм электрической активности мозга, который можно рассматривать как маркер спокойного бодрствования. Нейробиоуправление по этому показателю является практически универсальной технологией, которая с некоторыми видоизменениями может применяться для самых разных целей: общей релаксации, улучшения показателей мышления, снижения тревожности и силы хронической боли, снятия абстинентного синдрома.



При использовании тримодальной системы для неинвазивного мониторинга мозговой активности участник исследования может отслеживать на экране монитора ход игры, с помощью которой он приобретает навык биоуправления (а). Кроме того, на экране в режиме реального времени отображается динамика фМРТ-сигнала в конкретных работающих мозговых структурах (б); распределение (карта) ритмов ЭЭГ по поверхности головы (в); суммарная электрическая активность мозга (г)

В исследовании участвовали взрослые мужчины, прошедшие курс нейробиоуправления по *альфа*-ритму ЭЭГ, а в контрольной группе испытуемые в качестве «мишени» обратной связи получали данные о *бета*-ритме, обычно сигнализирующем о выраженной мыслительной активности. Тренировочный курс состоял из 20 обычных сессий и трех дополнительных, которые проходили внутри МР-томографа, при этом на всех сеансах участники получали обратную связь об успешности своих попыток.

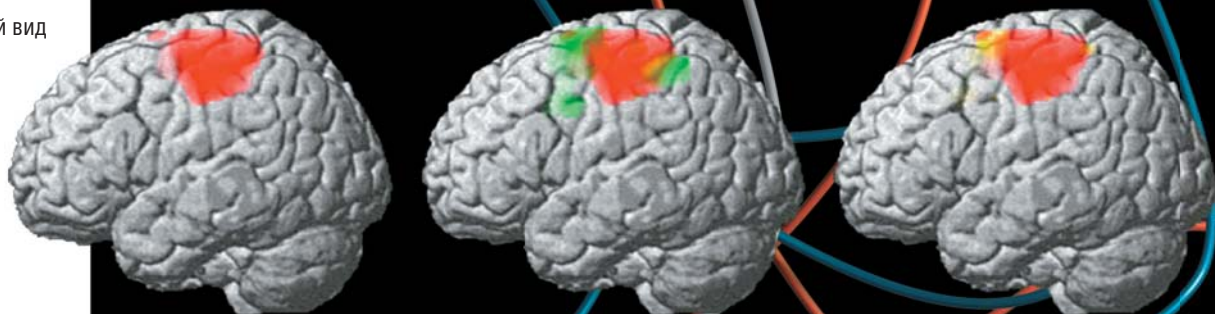
Предполагалось, что подобный длительный курс может изменить характер взаимодействия глобальных мозговых систем – так называемых *сетей покоя*. Это и произошло в действительности: более синхронно стали работать *сеть обнаружения важных стимулов*, участвующая в обработке эмоционально значимой

информации, и *сеть предклинья*, связанная с самосознанием и самовосприятием человека. А связи между лево- и правополушарной частями *исполнительной системы* – важнейшего центра принятия решений, контролирующего высокое качество и безошибочность действий, по мере формирования новых ментальных стратегий, напротив, ослабли.

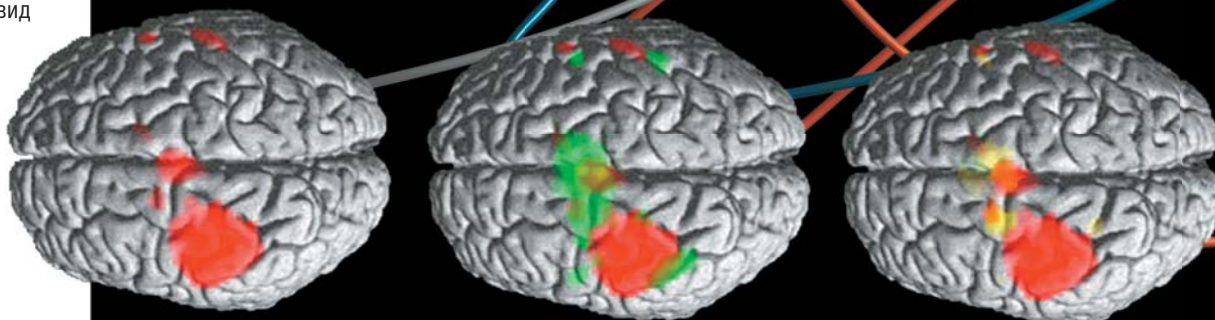
Интересно, что прямую связь между мощностью *альфа*-ритма и фМРТ-активностью мозга удалось выявить только у испытуемых, успешно справившихся с задачей: вероятно, только в этом случае в мозге формировалась сеть, контролирующая произвольную генерацию *альфа*-ритма ЭЭГ. При этом соответствующие локусы активности были обнаружены в лобной области, хотя основная территория *альфа*-ритма расположена в затылочных долях.



Сагиттальный вид



Аксиальный вид



При реальном сжимании кисти в кулак происходит активация корковых моторных областей; аналогичный процесс идет и при попытке воспроизвести подобный ответ мозга усилием воли. В случае правой руки активируются участки в левой первичной моторной коре – целевом регионе (показаны красным цветом). Зеленым цветом отмечены области, активированные при нейробиоуправлении (приемы волевого управления по усмотрению пациента); желтым – области, активированные при попытках саморегуляции с помощью воображения действия. Видно, что в этом случае начинают работать соседние зоны мозга с небольшим перекрытием целевого региона. По: (Мельников и др., 2017)

## После инсульта: движение – это жизнь

Ежегодно 16 млн людей на нашей планете поражает инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения, причем почти половина из них на всю жизнь остается инвалидами с теми или иными дефектами в умственной и моторной сферах. Все эти люди, как правило, нуждаются в длительном восстановительном лечении, причем его результаты далеко не всегда оказываются успешными.

Нами было принято решение использовать фМРТ-нейробиоуправление для восстановления и развития двигательной функции у постинсультных пациентов. Важно, что в большинстве случаев эти люди перенесли инсульт за несколько лет до начала

предлагаемого нами восстановительного курса интерактивной стимуляции, т. е. с позиции классических реабилитационных догм они считались бесперспективными.

Попытки применить технологию фМРТ-нейробиоуправления для лечения перенесших инсульт людей на сегодня предприняты в двух-трех лабораториях мира (Chiew, 2012; Sitaram *et al.*, 2012; Wu *et al.*, 2020). Так, в работе, где для биоуправления использовался сигнал ЭЭГ, пациентам во время движений пальцами удалось частично ослабить работу пораженного полушария мозга в пользу здорового, что сопровождалось клиническими улучшениями (Young *et al.*, 2014).

Идея перераспределения функций между полушариями (для укрепления связи моторики руки с активностью соответствующего ей полушария) была достаточно успешно реализована в другой работе уже



на здоровых людях, где для биоуправления применялся сигнал фМРТ из первичной моторной коры (Chiew *et al.*, 2012). Однако наши предварительные исследования показали, что даже здоровые люди не всегда могут с помощью умственных усилий, воображая движение, активировать первичный моторный центр. Зато вторичные двигательные и сенсорные области оказались более податливой «мишенью».

Курс нейробиоуправления, который мы предложили пациентам, перенесшим инсульт, состоял из нескольких сессий с использованием воображаемого движения кисти 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, повысило их работоспособность. Параллельно были обнаружены перестройки функциональных связей различных структур головного мозга – будущих «мишеней» интерактивной терапии, которая может дать вполне ощутимые результаты.

## В погоне за депрессией

В отличие от постинсультного состояния, попытка использовать новый протокол нейробиоуправления для лечения сравнительно легких форм депрессии оказалась менее успешной. В этой работе был впервые

использован 3Т-томограф, что обеспечило высокое качество изображения и быстрое получение данных. При небольшом снижении чувствительности удалось достичь скорости 1 фМРТ-кадра в секунду, что принципиально для этого подхода.

В качестве «мишени» волевого биоуправления после ряда предварительных исследований была выбрана *медialьная префронтальная кора* больших полушарий головного мозга. Эта структура, как известно, способна корректировать автоматические эмоциональные реакции, возникающие в *миндалевидном теле*, и таким образом влиять на эмоциональную оценку ситуации.

Пациенты с депрессией в течение восьми сеансов обучались волевым воздействием под визуальным контролем увеличивать или уменьшать активность медиальной префронтальной коры, чтобы осознать «полезный» и «вредный» для них стиль мышления. Всем участникам удалось освоить эту технологию: они научились успешно влиять на данный показатель даже при отсутствии обратной связи, когда были вынуждены полагаться на ранее сформированные стратегии самоконтроля, не зная об их эффективности в каждый текущий момент.

При этом клинические результаты такого протокола уступали результатам пациентов контрольной группы, прошедших краткий курс когнитивно-поведенческой психотерапии. Основная проблема исследований реакций пациентов с депрессиями в процессе терапии

Изучать реакцию мозга на терапию у больных с депрессией мешает высокая изменчивость его активности. Справа отображены функциональные связи между разными областями мозга у таких пациентов, не получавших лечения в течение двух месяцев. Сила «красных» связей за этот период возросла, «синих» – снизилась. Сами области, укрепившие связи с другими регионами, обозначены красным цветом, ослабившие – синим, с неоднозначной динамикой – зеленым. По: (Безматерных и др., 2018)

состоит в том, что активность их мозга отличается высокой изменчивостью. Так, даже при отсутствии лечения сила связей между различными структурами у таких больных значительно изменилась за два месяца наблюдения (Безматерных и др., 2018).

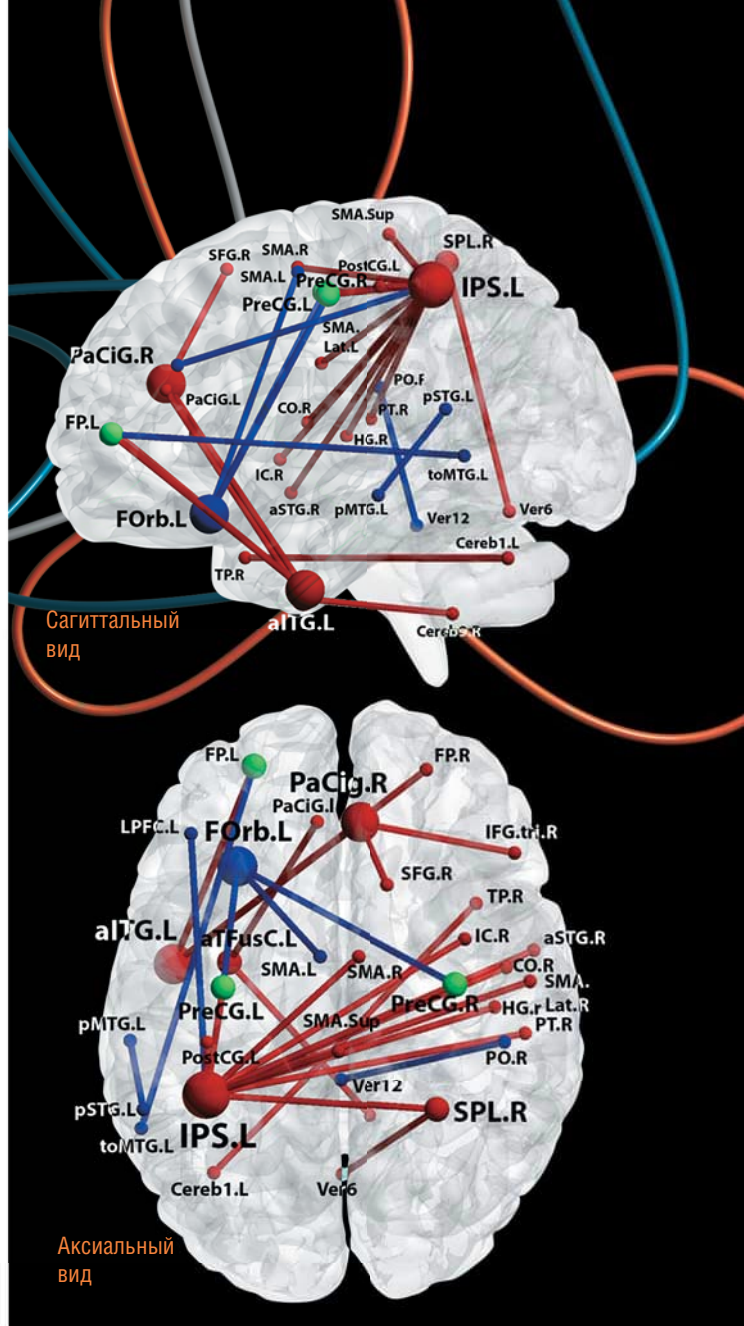
## Зависимость и «я»

В работе, которая выполнялась в сотрудничестве с Новосибирским областным наркологическим диспансером, мы руководствовались глубинно-психологической гипотезой, изложенной в работах известного российского психиатра Ц. П. Короленко и его коллег. Согласно этой гипотезе, у лиц с химической зависимостью формируется альтернативное патологическое «я», постепенно вытесняющее здоровое. Нас интересовало, идет ли в ходе реабилитации восстановление функции самосознания и сопровождается ли этот процесс какими-то видимыми изменениями в работе мозга.

К стандартной программе реабилитации больных мы добавили различные (в зависимости от типа аддикции) протоколы ЭЭГ-нейробиоуправления, с помощью которых попытались корректировать нарушенные ритмы ЭЭГ и связанные с ними когнитивные функции.

На момент включения в программу нейробиоуправления пациенты, судя по данным психологических тестов, действительно характеризовались менее зрелым самосознанием. В соответствующем фМРТ-эксперименте, где требовалось соотнести со своей личностью различные прилагательные, они демонстрировали меньшую активность ряда центров мозга, включая гиппокамп, таламус и подкорковые ядра, а структурные карты показывали снижение объема серого вещества (тел нейронов) практически по всему мозгу.

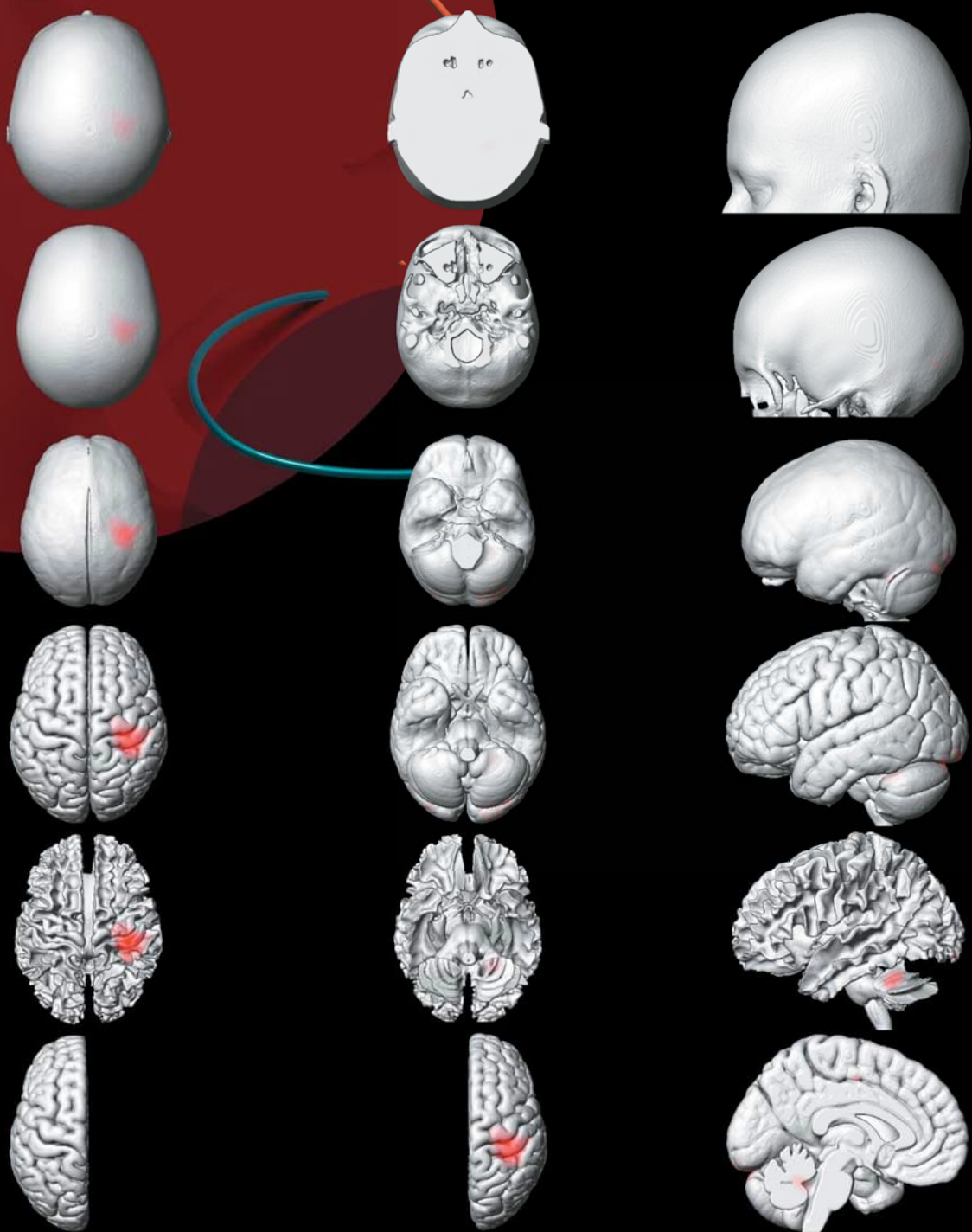
По завершении курса нейробиоуправления пациенты еще раз прошли психологическое тестирование, согласно которому показатели зрелости их «я» пациентов значительно увеличились. Наряду с этим изменился один из стандартных показателей, оцениваемых в нейрофизиологических исследованиях, – уровень падения амплитуды альфа-ритма ЭЭГ при открывании глаз (этот компонент электроэнцефалограммы наиболее полно проявляется в состоянии покоя с закрытыми глазами).



Кроме того, возросла активность мозга в эксперименте по оценке собственной личности, о котором шла речь выше. По предварительным данным, максимальное увеличение фМРТ-ответа отмечалось в *коленчатых телах* промежуточного мозга – эти подкорковые образования выполняют передаточные функции по отношению к коре больших полушарий.

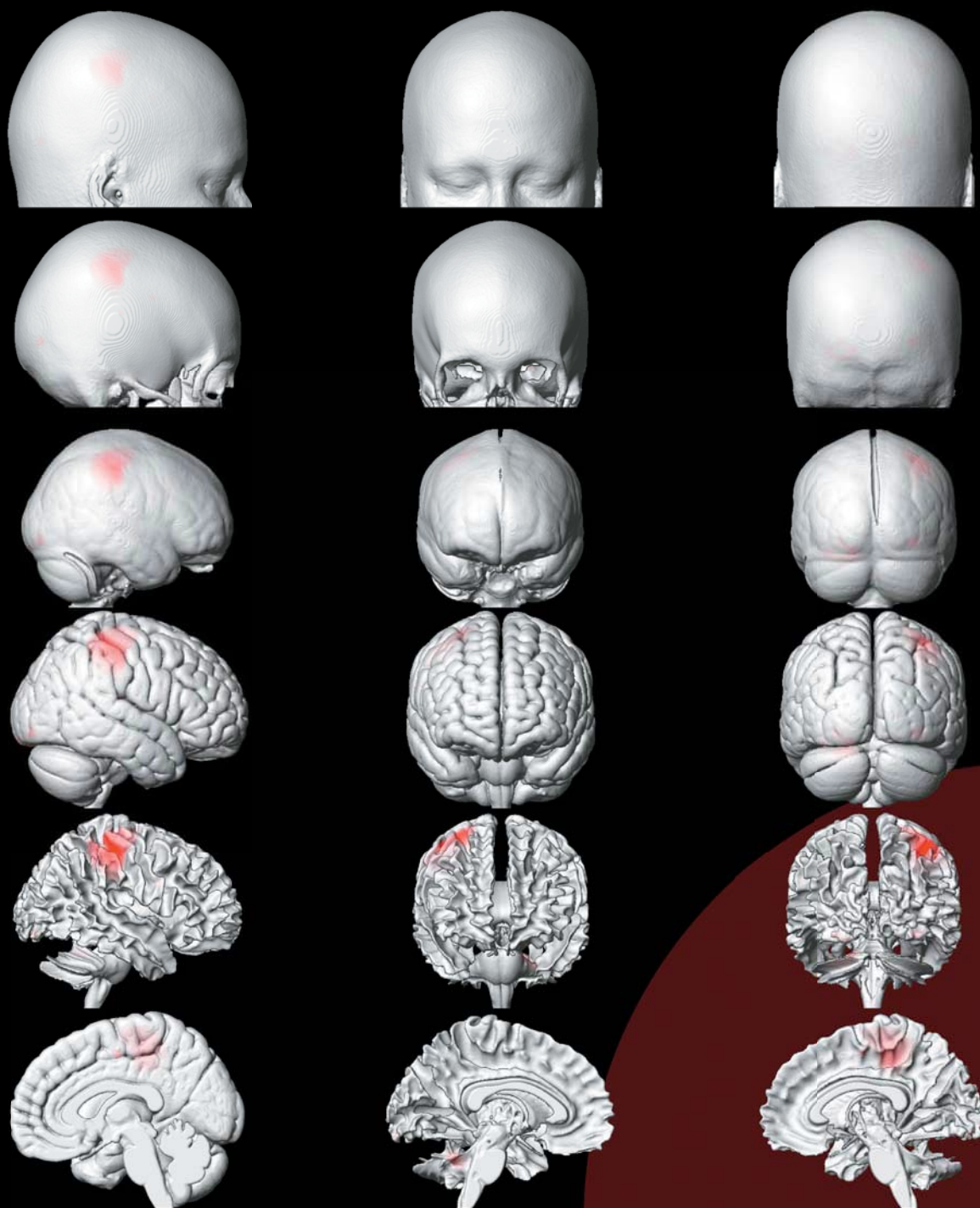
## Томография без томографа

Практика одновременной записи ЭЭГ и фМРТ подразумевает принципиальную возможность математического выражения одного из этих сигналов через другой. Особенно привлекательным видится предсказание фМРТ-ответа на основе ЭЭГ.



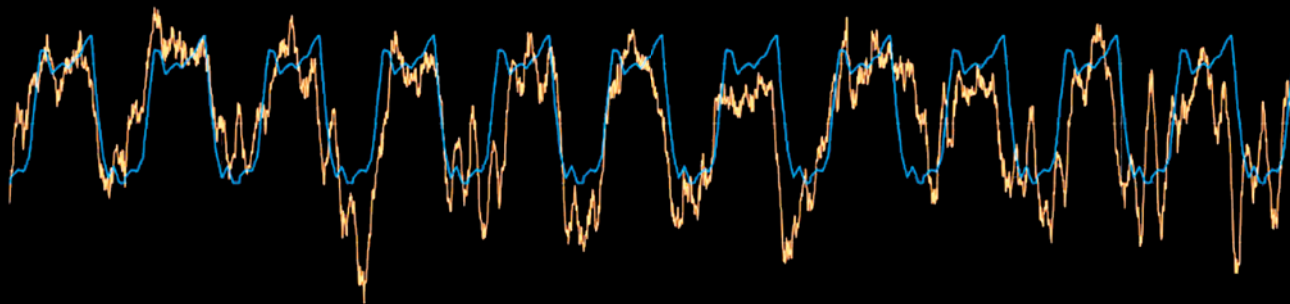
Регрессионные формулы «перевода» ЭЭГ в фМРТ-ответ сенсомоторной коры были составлены на основе собранных новосибирскими специалистами данных моторных проб здоровых людей и пациентов, перенесших инсульт. *Вверху* – изменения в моторной зоне и мозжечке пациента при движении рукой, пораженной парезом, по данным фМРТ. Автор изображений В. С. Руднев

Сложность этой задачи заключается в том, что при снятии ЭЭГ используется ограниченный (в лучшем случае 128–256) набор электродов. На основе этих данных практически невозможно предсказать сложнейшую 3D-карту



фМРТ-сигнала целого мозга, однако вполне реально получить усредненный ответ одной области при выполнении конкретной задачи. Поэтому в случаях, когда не требуется высокая точность, для оценки сигнала от отдельно взятого участка мозга можно использовать «данные фМРТ», полученные без томографа – путем преобразования ЭЭГ.

Одним из таких случаев и является нейробиоуправление. «Томография без томографа» имеет очевидные экономические преимущества и гарантирует развитие и широкое распространение интерактивной терапии мозга, увеличивая доступность процедуры для большого круга пользователей. Кроме того, с помощью этого подхода можно обучить саморегуляции конкретных



Эти графики демонстрируют успешный пример «перевода» данных ЭЭГ в фМРТ. Кривая *синего цвета* – модельный сигнал фМРТ-ответа, *желтого* – предсказание этого ответа на основе ЭЭГ, снятой с использованием одного электрода у конкретного постинсультного пациента, который совершает движение большой рукой. Хорошо видна высокая степень совпадения кривых (корреляция  $r = 0,69$ )

участков мозга даже тех пациентов, которые имеют противопоказания к процедуре МРТ-исследования или испытывают во время нее сильный дискомфорт.

Авторитетный израильский коллектив ранее уже решал подобную задачу преобразования сигналов, получив фМРТ-«отпечаток» активности миндалевидного тела при помощи данных ЭЭГ. Точность реконструкции сигнала фМРТ была затем подтверждена в экспериментах, направленных на профилактику посттравматического стресса у военных (Keunan *et al*, 2019).

Для предсказания активности моторных областей мозга мы использовали данные двигательных проб здоровых людей и пациентов, перенесших инсульт. На основе этих данных были составлены регрессионные формулы «перевода» ЭЭГ в фМРТ-ответ первичной моторной коры. В принципе, алгоритмы на основе этих формул позволяют, записав ЭЭГ даже с помощью устройства с одним-двумя активными каналами, симулировать достаточно качественный фМРТ-сигнал двигательной коры, чтобы проводить на его основе сессии нейрореабилитации. В будущем подобные универсальные алгоритмы могут быть включены в состав программного обеспечения серийных энцефалографов и интерфейсов нового поколения нейротерапии.

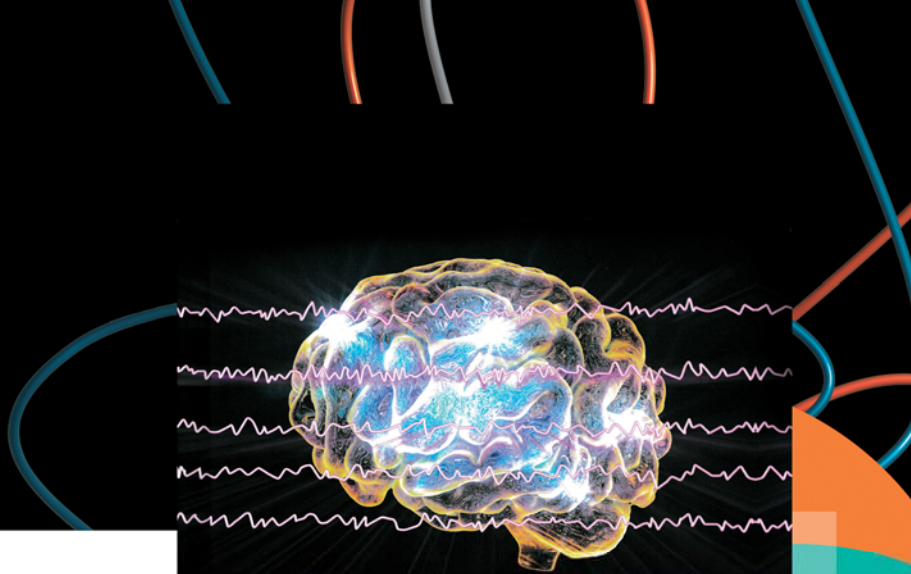
**Н**аш мозг – удивительный и сложный механизм, возможно, самый сложный из всего, что есть на планете. Сегодня мы достаточно хорошо представляем, как работает отдельная нервная клетка, определены области, отвечающие за те или иные конкретные психические функции. Следующим шагом должно стать освоение и понимание функциональной роли более крупных, системных объектов внутри мозга – сетей, объединяющих разные структуры во всех возможных взаимодействиях между ними

в функциональный *коннектом* – главный механизм когнитивной интеграции. Именно поэтому так важно сочетать различные технологии нейровизуализации, демонстрирующие работу мозга в разных масштабах.

Нейробиоуправление на базе фМРТ основывается на механизме, существующем в нас с рождения, – приспособительной обратной связи. С помощью современной компьютерной технологии как здоровый, так и больной человек может обучиться управлять состоянием основных физиологических характеристик нашего главного органа – головного мозга, вовлекая его в интерактивный режим. В определенной степени эта идея реализована в приборах производства новосибирской фирмы «КОМ-СИБ» («Компьютерные системы биоуправления»).

Одна из задач будущего – это создание «клиники интерактивной терапии». В обычной жизни мы привыкли к тому, что при любой форме лечебного или восстановительного вмешательства пациент остается пассивным объектом, полностью отдавая себя в руки врача. И очень важно изменить эту позицию больного, сделать его активным субъектом лечебно-восстановительного процесса. Пора поменять роли в формуле «врач – пациент – врач», используя мозг пациента, который будет уже не «вещью в себе», а интерактивным и доступным для контакта инструментом.

Наш коллектив располагает достаточным опытом, который служит гарантом такого направления развития. Подтверждением этому служит вышедшая в США в 2020 г. энциклопедия *Neurofeedback: The First Fifty Years* («Нейробиоуправление: первые пятьдесят лет»), где новосибирская исследовательская команда представляет Россию в этой перспективной области нейронаук.



В опубликованной в США книге *Neurofeedback: The First Fifty Years* (2020) признанные пионеры в области нейробиоуправления делятся своими взглядами и достижениями в этой перспективной области

#### Литература

Мельников М.Е., Безматерных Д.Д., Козлова Л.И. и др. Нейротерапия нового поколения // *НАУКА из первых рук*. 2016. № 5/6(71/72). С. 110–119.

Штарк М.Б., Веревкин Е.Г., Козлова Л.И. и др. Синергичное фМРТ-ЭЭГ картирование головного мозга в режиме произвольного управления альфа-ритмом // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014. Т. 158, № 1. С. 594–599.

Штарк М.Б., Джафарова О.А., Тарасов Е.А. и др. Дистанционная реабилитация мозговых катастроф. Сетевые технологии компьютерного биоуправления // *НАУКА из первых рук*. 2014. № 2(56). С. 54–65.

Штарк М.Б., Савелов А.А., Резакова М.В. и др. Как увидеть мысли. Неортодоксальные приложения магнитно-резонансной томографии // *НАУКА из первых рук*. 2013. № 4(52). С. 32–43.

Bezmaternykh D.D., Mel'nikov M.E., Kozlova L.I. Functional Connectivity of Brain Regions According to Resting State fMRI: Differences between Healthy and Depressed Subjects and Variability of the Results // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. V. 165. N. 6. P. 734–740.

Keynan J.N. Electrical fingerprint of the amygdala guides neurofeedback training for stress resilience // *Nat. Human Behav.* 2019. V. 3. P. 63–73.

Mano M., Lécuuyer A., Bannier E. et al. How to Build a Hybrid Neurofeedback Platform Combining EEG and fMRI // *Frontiers Neurosci.* 2017. V. 11. P. 1–16.

Mel'nikov M.E., Savelov A.A., Shtark M.B. et al. Experience in Continuous Neurobiocontrol Using fMRI Signals from the Primary Motor Cortex Using a 1.5-T MR Tomograph // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2018. V. 48, N. 4. P. 474–482.

## NEUROFEEDBACK

### THE FIRST FIFTY YEARS

Edited by  
James R. Evans, Mary Blair Dellinger  
Harold L. Russell



Qiong Wu, Zan Yue, Yunxiang Ge et al. Brain Functional Networks Study of Subacute Stroke Patients With Upper Limb Dysfunction After Comprehensive Rehabilitation Including BCI Training // *Front. Neurol.* 27 January 2020. P. 1–14. DOI: 10.3389/fneur.2019.01419.


Shtark M. B., Kozlova L. I., Bezmaternykh D. D. et al. Neuroimaging Study of Alpha and Beta EEG biofeedback Effects Neural Networks // *Appl. Psychophys. Biofeedback.* 2018. V. 43. P. 169–178.

Sitaram R., Veit R., Stevens B. et al. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time fMRI and TMS study // *Neurorehabilitation Neural Repair.* 2012. V. 26. N. 3. P. 256–265.

Shtark M. B. Neurofeedback: A scarce resource at the mental market // *Neurofeedback. The first fifty years* / Ed. by J. R. Evans, M. B. Dellinger, H. L. Russell. 2020. P. 353–358.

Zotev V., Phillips R., Han Yuan et al. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback // *NeuroImage.* 2014. N. 85. P. 985–995.

# ЖИЗНЬ И СМЕРТЬ «Алтайской принцессы»»



За последние полвека арсенал археологии пополнился исследовательскими методами естественно-научных дисциплин, таких как биология, химия, физика, минералогия и геология. Новые перспективы в археологии и антропологии открыл метод рентгеновской компьютерной томографии, внедренный в медицинскую практику в 1970-х гг. Появление компьютерной графики, 3D-реконструкций и морфометрического анализа позволило использовать различные методы отображения, включая магнитно-резонансную томографию, поверхностное сканирование и синхротронную радиационную микротомографию. В последние десятилетия развивается и посмертная магнитно-резонансная томография, прежде всего в судебной-медицинской практике. При этом патоморфологические изменения типа тромбозов легочной артерии, мозговых кровоизлияний, опухолей, черепно-мозговой травмы, перикардиальной тампонады, расслоения аорты, инфаркта миокарда и даже коронарного тромбоза в подострой фазе хорошо визуализируются бесконтрастной магнитно-резонансной томографией, достоверно выявляя причину смерти.

В настоящей публикации впервые представлены уникальные данные по посмертной магнитно-резонансной томографии уникального антропоархеологического объекта из могильника Ак-Алаха-3 урочища Укок – мумии молодой женщины из «замерзшего» погребения пазырьковской культуры, судьба которой стала предметом широкого публичного обсуждения.







САВЕЛОВ Андрей Александрович – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории МРТ-технологии Международного томографического центра СО РАН (Новосибирск). Автор и соавтор более 65 научных работ



ЛЕТЯГИН Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, проф., заместитель руководителя НИИКЭЛ (филиал ИЦиГ СО РАН) по научной и клинической работе. Автор и соавтор более 240 научных работ и 3 патентов

Женщина была очень исхудавшая: вследствие болезни подкожный жировой слой у нее минимален, поэтому не было необходимости в его удалении, как это происходило при мумификации более тучных пазырыкцев из Второго и Пятого Пазырыкских курганов. Тела этих погребенных были покрыты многочисленными швами на местах удаления подкожной клетчатки – вплоть

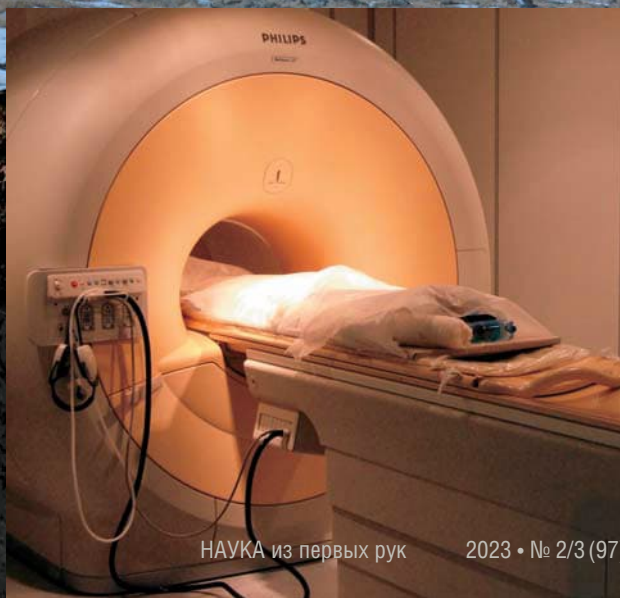
до стоп ног. Такая процедура была необходимым шагом, поскольку процесс разложения начинается именно с жировой ткани. С. И. Руденко при исследовании мумии престарелого вождя из Второго Пазырыкского кургана (1953), которая потом была утрачена, также отметил сильно развитую подкожную жировую клетчатку и тучность тела

**Ключевые слова:** высокопольная магнитно-резонансная томография (МРТ), «замерзшие» могилы, Горный Алтай, пазырыкская культура, плато Укок, мумия женщины.

**Key words:** high-field magnetic resonance imaging (MRI), "frozen" graves, Gorny Altai, Pazyryk culture, Ukok plateau, woman mummy



© А. Ю. Летыгин, А. А. Савелов, 2023



Методы современной неразрушающей визуализации дают принципиально новые возможности для анализа характера развития древних культур, их локализации и динамических процессов археологических общностей, позволяя уточнить подробности существования человека в античный период. Так, антропологические патологоанатомические исследования с помощью технологии *рентгеновской компьютерной томографии* (РКТ) уже доказали распространенность атеросклероза во времена древнеегипетской цивилизации (Thompson *et al.*, 2013).

Радиологические и клинично-диагностические технологии применялись при исследовании Эци («человек во льду»), у которого было обнаружено множество скелетно-мышечных повреждений и патологий, таких как остеоартрит дугоотростчатых суставов шейного отдела позвоночника и правого тазобедренного сустава, остаточные проявления переломов ребер, обморожение пальцев, рана от стрелы и др., а также атеросклероз и болезнь Лайма (Kean *et al.*, 2013).

Богатую антропометрическую информацию для установления возраста дают радиологические и патоморфологические исследования мозгового и лицевого черепа, строения зубных рядов; эти исследования позволяют также подробно анализировать эволюцию античной технологии бальзамирования покойников (Полосьмак, 2000; Smith *et al.*, 2012).

## Находка в «замерзшем погребении»

Объект нашего исследования, известный широкой публике по средствам массовой информации под именем «алтайская принцесса», был обнаружен в 1993 г. на плато Укок в Горном Алтае, на границе с Монголией. В кургане № 1 могильника Ак-Алаха-3 скифской эпохи была найдена забальзамированная мумия женщины в «замерзшем» погребении, относящемся к пазырькской культуре, представители которой в V–III вв. до н. э. населяли эти места.

Возраст находки – около 2,5 тыс. лет (погребение относится к 413 г. до н. э. по дендрохронологическому анализу). Степень сохранности мумифицированного тела свидетельствует о том, что оно постоянно находилось в замороженном состоянии, без оттаивания (Чикишева, 2000).

Патологоанатомические исследования находки проводились в 1993 г. в Институте археологии и этнографии СО РАН (Новосибирск) доктором Р. Хаури и доктором У. Блатер из Института судебной медицины Цюрихского университета (Швейцария). По их мнению, состояние кожных покровов мумии свидетельствует о том, что тело после смерти до погребения сохраняли от трех месяцев до полугода, при этом сама смерть наступила, возможно, в январе. Возраст погребенной женщины был оценен в 28–30 лет, что соответствует средней продолжительности жизни пазырькских женщин (Хаури, Блаттер, 2000).

В 1993–1994 гг. найденные останки были законсервированы проф. В. Л. Козельцевым и В. И. Семке по технологии, разработанной в Центре биологических структур НПО ВИЛАР (ныне НИиУМЦБТ ВИЛАР – Научно-исследовательский и учебно-методический центр биомедицинских технологий ВИЛАР, Москва). Метод ребальзамирования не препятствует



научным исследованиям и позволяет содержать мумию доступной для обозрения, т. е. при комнатной температуре.

27 июня 2010 г. впервые в России было проведено исследование мумии на магнитно-резонансном томографе *Achieva Nova* (производства *Philips*, с индукцией магнитного поля 1,5 Тл) в Международном томографическом центре СО РАН (Новосибирск). Для этого исследования специально был выбран выходной день, чтобы пациенты не «пересекались» с мумией.

Мумия была уложена на специальном деревянном помосте, размер которого, с одной стороны, позволял ему входить в туннель томографа, а с другой – не допускал изменения положения мумии по сравнению с музейным. Все время исследования останки были герметически закрыты непрозрачной пленкой, под которой находились специальные вещества – антисептики и увлажнитель для сохранения водного баланса.

В результате исследования были получены МР-томограммы всего тела мумии. Поствизуализационная 2D- и 3D-обработка и клиничко-анатомический анализ изображений проводился в отделе экспериментальной и клинической нейронауки на базе лаборатории научно-клинической МРТ в НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН (Новосибирск).

Необходимо отметить, что уровень содержания воды в обезвоженных тканях антропоархеологических объектов снижен:  $10,5 \pm 0,2$  % связанной и 4,2 % свободной воды у мумии, против  $20,1 \pm 1,3$  % и  $56,7 \pm 1,1$  % – при посмертных измерениях тканей человека в течение 24 часов после смерти (Быков и др., 2000). Чтобы компенсировать низкий уровень МР-сигнала,

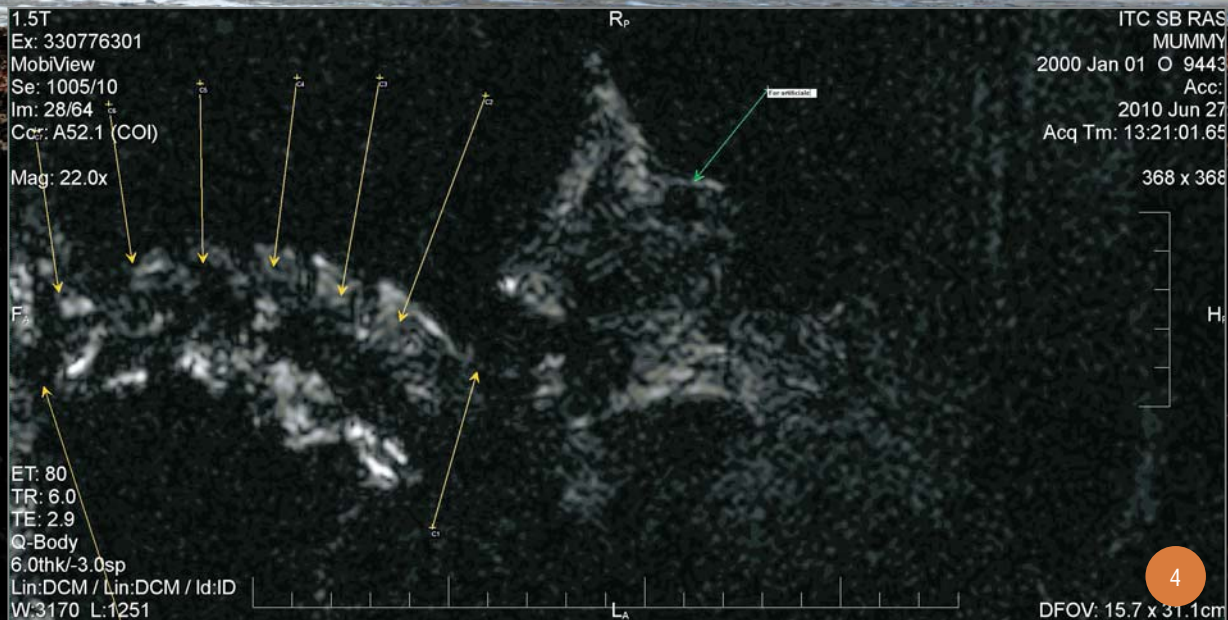
связанный с низким содержанием воды в объекте, был использован специальный прием, позволяющий провести сканирование без сбоев и получить магнитно-резонансные изображения: для этого емкости с водой расположили параллельно телу мумии, благодаря чему во время съемки был достигнут требуемый уровень устойчивости работы прибора.

Добавим, что в предыдущих макроанатомических исследованиях длина (рост) мумии была оценена в 153,9 см (Чижишева, 2000). Оценка роста по МР-томограммам – 157,65 см, длины левой стопы – 21,7 см, правой – 21,3 см; ширина стоп на уровне плюснефаланговых сочленений – до 6,8 см. Надо отметить, что при жизни рост женщины был как минимум на 5–6 см больше, поскольку все межпозвоночные диски были дегидратированы и их ширина составляла 2–3 мм, что в 2–3 раза меньше нормы.

*Рис. 2.* Процедура морфометрической оценки роста мумии. Использовались «опорные» точки: *vortex* мозгового черепа, шейно-грудной переход позвоночника (уровень диссекции), уровень центра головок бедренных костей (тазобедренные суставы), уровень менисков коленных суставов, центр блоков пяточных костей, плоскость плантарной поверхности стопы

*Рис. 3.* Трепанационное отверстие в нижней части затылка диаметром до 40–50 мм (измерение 45,3 мм), показано измерение сагиттального размера мозгового черепа (176,9 мм)

*Рис. 4.* Артифициальное отверстие между глазами и околоносовыми пазухами (зеленая стрелка). Желтые стрелки показывают уровни по позвоночнику



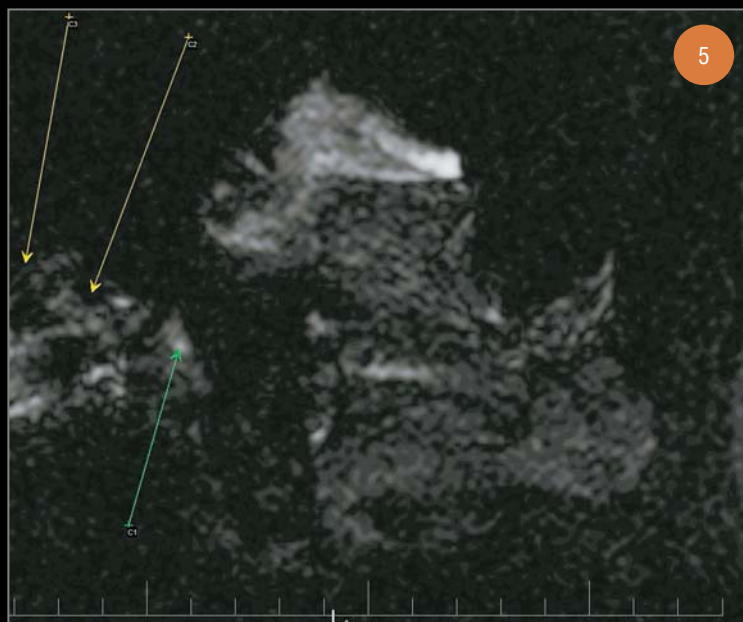
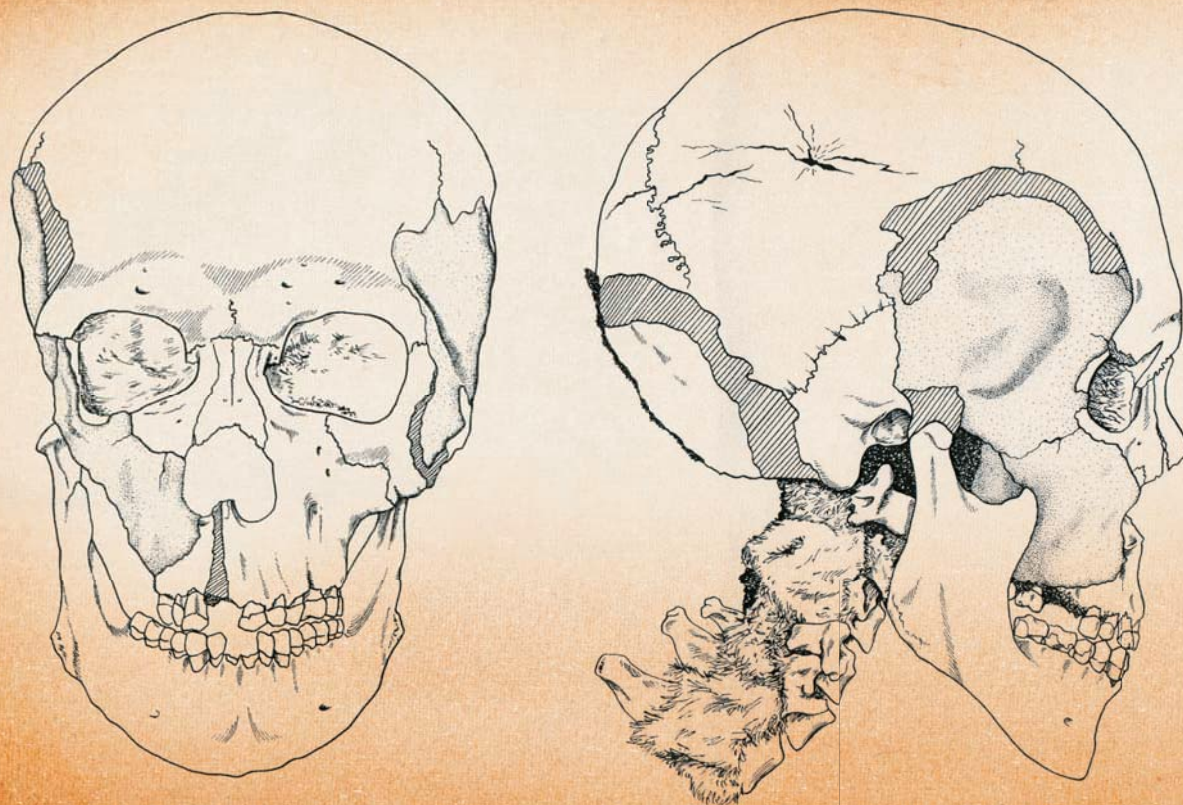


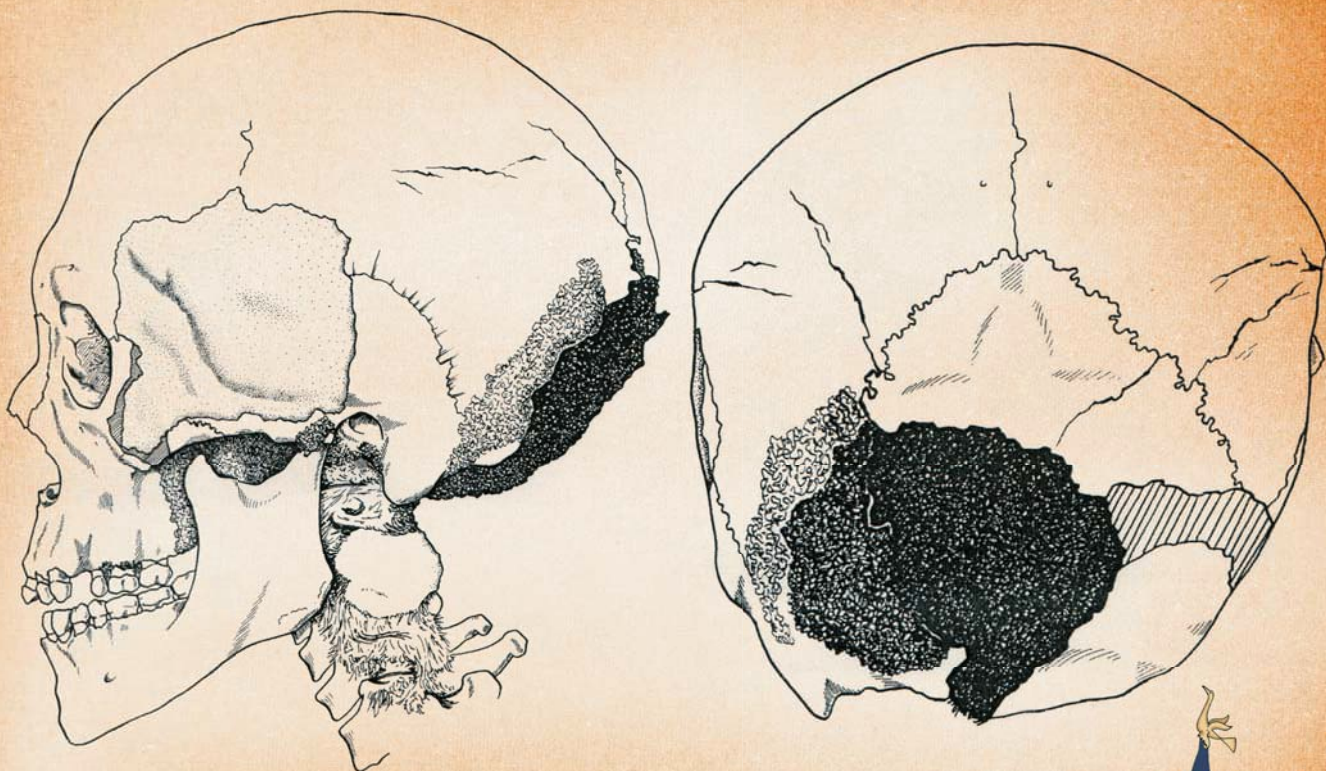
Рис. 5. Видны корни моляров правой верхней челюсти. Стрелки показывают ориентиры по трем первым шейным позвонкам

Рис. 6. Угол левой ветви нижней челюсти –  $103,9^\circ$ . Использована технология наложения изображений из программы *Radiant Dicom Viewer 1.9.2.* (64-bit)

## Мозговой и лицевой череп

Еще при патологоанатомическом исследовании черепа в 1993 г. в нижней половине затылочной части было отмечено трепанационное отверстие диаметром около 40–50 мм, через которое был удален головной мозг (Хаури, Блаттер, 2000). На МР-томограммах этой области также было выявлено трепанационное отверстие. Антропометрические размеры мозгового черепа мумии составляют: длина – 176,9 мм, ширина – 136 мм, что сопоставимо со средними показателями современного человека (177 и 146 мм соответственно) (Степаненко, 2010).

Также ранее было отмечено, что кости лицевого черепа между обеими глазницами, носовой полостью и параназальными пазухами (*sinus maxillaries* и оба *sinus maxillaris*)

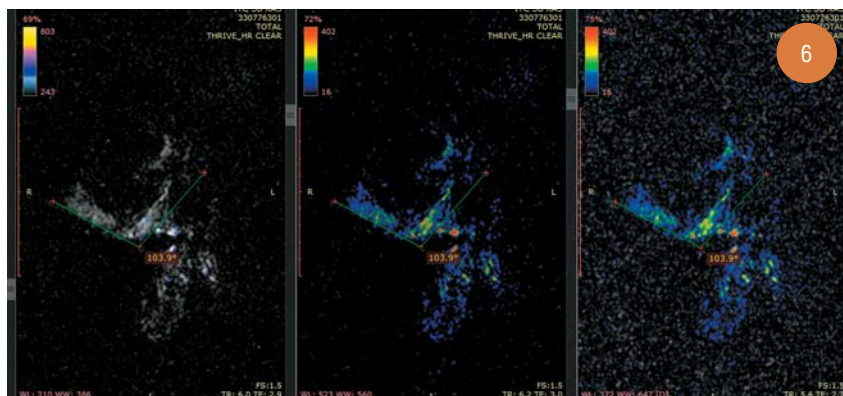


Рисунки черепа мумии из могильника Ак-Алаха-3

соединяет отверстие диаметром около 20 мм с зазубренными краями. Через это отверстие могли удалить глазные яблоки, слизистую оболочку носа и околоносовых пазух. Это отверстие также было нами визуализировано.

Краевых деформаций по наружным контурам костей головы и лица на МР-томограммах выявить не удалось из-за недостаточного уровня разрешения в этой зоне, но можно утверждать о явной асимметрии (смещении влево) мозгового черепа и нижней челюсти.

В исследованиях 1993 г. была также определена псалидодонтная форма прикуса, а также гиподонтия: отсутствие обоих третьих моляров нижней челюсти, обоих первых премоляров верхней челюсти и второго премоляра правой части зубного ряда верхней челюсти (удалены прижизненно),



6

163

медиальных резцов нижней челюсти (утрачены посмертно). «Травматических» летальных (прижизненных) изменений не было обнаружено: кости мозгового черепа в лобно-теменной области и лица сохранены, на темени имеется слабо уплощенный участок округлой формы, который мог быть следствием местного нарушения нервно-сосудистой сети, вероятно, из-за небольшого пучка волос, который совмещался с отверстием в парике (остальная кожа головы была обрита для ношения парика) (Хаури, Блаттер, 2000).

К сожалению, на полученных МР-томограммах невозможно было визуализировать все зубные ряды, хотя некоторые зубы верхней челюсти и их корни были видны: низкий сигнал от тканей зуба выделялся на фоне более высокого сигнала в альвеолярном отростке в челюсти.

Головной мозг в полости черепа отсутствует: сниженный МР-сигнал указывает, что там находится воздух.

Величину угла нижней челюсти оценивали между касательными линиями к телу и ветви нижней челюсти. Височно-нижнечелюстные суставы и нижняя челюсть имеют свои особенности: угол нижней челюсти больше прямого и составляет  $103,9^\circ$ . Для сравнения: у гейдельбергского человека этот показатель достигал  $95^\circ$ , у неандертальца –  $100^\circ$ , у современного человека –  $130^\circ$ . Подобные изменения в индивидуальном плане связывают с формированием прикуса, а в эволюционном – с развитием речевой функции за прошедшие 2,5 тыс. лет. Поскольку, как упоминалось выше, зубные ряды у мумии достаточно хорошо сохранились, результаты ее томографического исследования могут быть использованы для подтверждения второго предположения.

## Мягкие ткани: кожные покровы, клетчаточные пространства, молочные железы

Судя по томограммам, толщина подкожно-жировой клетчатки у мумии значительно варьирует и составляет от 2–3 мм на левой кисти и предплечье до 13–16 мм на ягодицах и бедрах.

Кожа правой кисти и фрагмента предплечья проксимальнее лучезапястной складки, утолщена до 7–8 мм против 2–3 мм на левой кисти и предплечье и при этом резко отечна. Такая ситуация может возникнуть при развитии локальной лимфедемы (нарушения оттока лимфы) или воспалительного процесса типа флегмоны, и ее можно связать с блокированием лимфооттока на уровне лимфоузлов подмышечной впадины. Мягкие ткани проксимальной части предплечья и плеча правой руки утрачены, возможно, по этой же причине: прижизненно отечные ткани имеют низкую резистентность –

как в случае инфекционного, так и онкологического процесса.

Внутренних органов не было обнаружено, поскольку перед захоронением тело женщины мумифицировали: были удалены хрящевые части ребер и грудина, вскрыта и «очищена» от внутренних органов брюшная полость; череп и шейные позвонки были отделены от туловища. Когда мумию нашли, ее грудная, брюшная полости и полость таза были заполнены гомогенным торфоподобным матриксом из волокнистых компонентов – смеси трав, конского волоса, шерсти, песка и глины (Хаури, Блаттер, 2000).

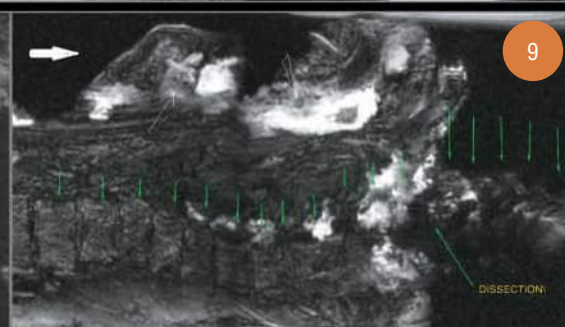
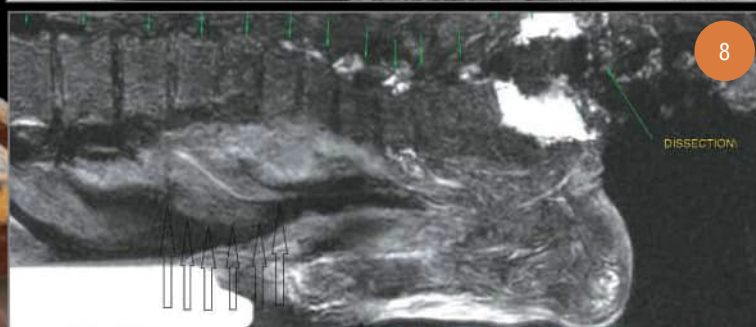
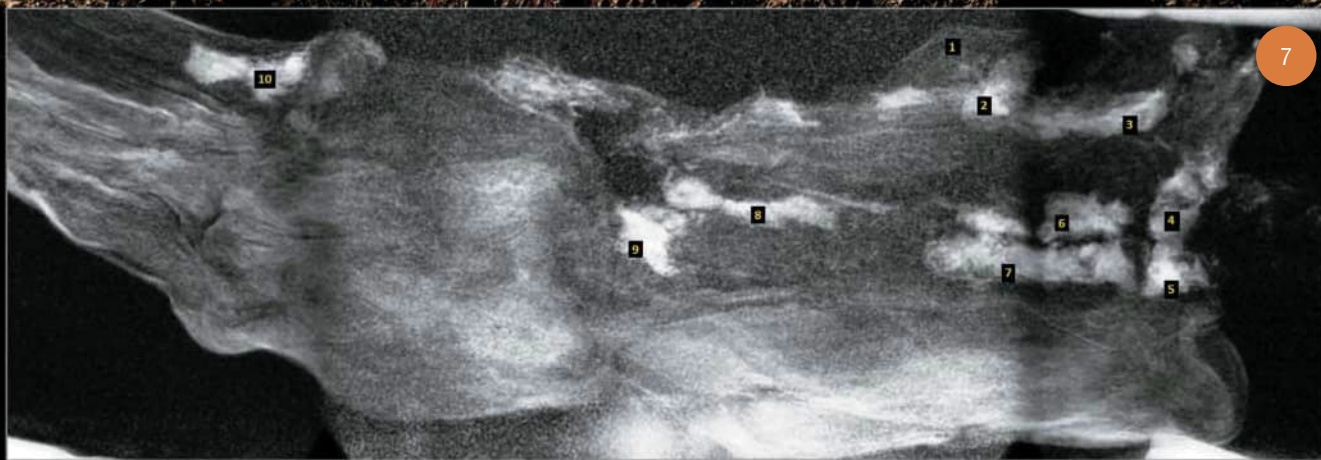
На томограммах также зарегистрирована редукция объемов полостей и практически нулевой МР-сигнал. Поскольку все внутренние органы были удалены при мумификации, представляется абсолютно невозможным сделать заключение об их прижизненном состоянии.

Тем не менее при МРТ-исследовании было выявлено остаточное количество жировой ткани, располагающейся подкожно на спине по задней поверхности туловища (с обеих сторон от позвоночника) и ягодицах, в правом премаммарном пространстве, в зоне шейно-грудного перехода (с обеих сторон), в тазовой полости (справа),

*Рис. 7. Клетчаточные пространства (MPR 3D-реконструкция). Обозначения: 1 – правая молочная железа; 2 – премаммарное клетчаточное пространство, справа; 3 – аксиллярное клетчаточное пространство, справа; 4 – клетчаточное пространство шейногрудного перехода, справа; 5 – клетчаточное пространство шейногрудного перехода, слева; 6 – подкожно по задней поверхности грудной клетки, справа; 7 – подкожно по задней поверхности грудной клетки, слева; 8 – подкожно по задней поверхности брюшной полости, справа; 9 – клетчаточные пространства малого таза, справа; 10 – паховое клетчаточное пространство, справа*

*Рис. 8. Левая молочная железа – достаточно гомогенной МР-структуры. Контур органа показан полыми стрелками. Видна жировая ткань левой аксиллярной ямки (без отека и без узловых включений) и левый плечевой сустав. Серия вертикальных зеленых стрелок показывает уровни по позвоночнику. DISSECTION – уровень искусственного рассечения на уровне шейно-грудного перехода*

*Рис. 9. Правая молочная железа (указано закрашенной стрелкой). В структуре железы имеется сфероидный узел (тонкая стрелка). В подмышечной впадине можно видеть два овоидных плотных объекта (две молниевидные стрелки). Серия вертикальных зеленых стрелок показывает уровни по позвоночнику. DISSECTION – уровень искусственного рассечения на уровне шейно-грудного перехода*



в правой подмышечной впадине и в правой паховой области. Эта ткань имела повышенный МР-сигнал, указывающий на наличие в ней диффузного жидкостного компонента; общий объем ткани составлял до 287,54 см<sup>3</sup>. Поскольку явных повреждений кожи спины не выявлено, то эти изменения можно связать с развитым отеком (гипостатическим) процессом – например, с началом формирования пролежней.

При визуализации молочных желез обращает на себя внимание их несимметричное строение и разнохарактерный МР-сигнал. Есть основания считать, что левая железа была реконструирована 2,5 тыс. лет назад с помощью набивки торфоподобным материалом; правая железа имеет признаки «жирового» перерождения (Хаури, Блаттер, 2000).

По МР-сигналу левая железа гомогенна, а правая – гетерогенна, при этом в ее структуре (в верхнемедиальном квадранте) имеется отечное клетчаточное премаммарное пространство размером до 14×48×56 мм, а рядом – сфероидный узел размером 20×17×15 мм. В правой подмышечной впадине можно видеть два овоидных плотных объекта размером 13×9×12 мм – в верхней половине аксиллярной ямки, 16×14×15 мм – в нижней половине.

Не исключено, что все это может быть результатом бальзамического пропитывания – первичной либо повторной мумификации, но асимметрия аксиллярных пространств, плотные узлы в правом аксиллярном пространстве и узел в правой молочной железе указывают на наличие прижизненного процесса, распространявшегося от центра на периферию по клетчаточным пространствам, где достаточно четко выявляются плотные объекты овоидно-сфероидной формы размерами от 2–3 до 13–16 мм.

В патологоанатомическом плане можно предположить, что мы имеем дело с тканями, обладающими аномальными свойствами; наиболее вероятно – с первичной опухолью в правой молочной железе и с лимфатическими узлами, пораженными опухолевыми метастазами, в правой аксиллярной ямке и в клетчаточных пространствах шейно-грудного перехода, окружающего тела первых трех грудных позвонков, также явно пораженных патологическим процессом, о которых речь пойдет ниже.

Если повышенная отечность тканей мумии имеет прижизненное происхождение, то это объясняется повышением содержания свободной диффузной жидкости за счет метастатического (онкологического) блокирования лимфатических путей оттока тканевой жидкости. Эти изменения, несомненно, характерны для раковой болезни вследствие неопластической патологии молочной железы.

## Позвоночный столб

На МР-томограммах было проведено определение числа позвонков: в шейном отделе обнаружено 7, в грудном – 12, в поясничном – 5, что соответствует современным данным.

В грудном отделе позвоночник сглажен (вероятно, помертно), имеются прижизненные деформации тел позвонков как последствия компрессионных переломов, грыжи Шморля в различных фазах формирования, спондилезные разрастания и зафораменальные протрузии межпозвонковых дисков, особенно в нижней половине грудного отдела и в поясничном отделе позвоночника. Эти прижизненные изменения носят микротравматический и дистрофический характер, что контрастирует с молодым возрастом женщины.

В телах позвонков Th1, Th2 и Th3 выявляется значительное снижение МР-сигнала и деформация наружных контуров, что может указывать на прижизненное патологическое поражение губчатой костной ткани этих элементов, вероятно метастатическим онкопроцессом, тем более что они «окружены» с обеих сторон паравертебральной клетчаткой с проявлениями резкой отечности.

Можно заключить, что у этой женщины при жизни были множественные проявления остеохондроза: формирующиеся грыжи Шморля в грудном и поясничном отделах, клиновидные деформации тел позвонков, явления спондилеза и спондилолистеза практически во всех отделах и снижение высоты тел позвонков. Все это явилось следствием достаточно высоких травмирующих механических вертикальных нагрузок при жизни.

## Кости и связки: конечности, плечевой и тазовый пояс

По данным судебно-медицинского исследования 1993 г., все кости скелета – ребер, таза и конечностей – отличались хорошей сохранностью (Хаури, Блаттер, 2000).

МР-томография также не выявила каких-либо патологических изменений в структуре ребер. Кости левой кисти – без признаков поражения, подкожная клетчатка – без признаков отечности. Кости правой кисти – также без видимой очаговости, но имеется диффузная отечность и утолщение подкожно-жировой клетчатки проксимальнее лучезапястной складки.

Левый локтевой сустав выглядит неизменным, но в структуре локтевого отростка локтевой кости имеется отечный очаг размером до 9×7×8 мм.

Поскольку из-за утраты мягких тканей правого плеча уровень МР-сигнала от правого плечевого сустава был



низким, для его визуализации была использована технология наложения изображений программы *Radiant Dicom Viever 1.9.2*. По верхнему контуру головки правой плечевой кости был обнаружен дефект глубиной до 3,5–4,5 мм. Отчетливая отечная структура толщиной до 4 мм в зоне этого дефекта кости явно указывает на прижизненный травматический характер этого изменения. Отечный очаг был обнаружен и в акромеальном конце правой ключицы.

В левом тазобедренном суставе можно отметить субхондральные диффузные отечно-эрозивные изменения глубиной до 2–4 мм. Угол шейки по отношению к телу бедренной кости составляет  $129,2^\circ$  – как и у современного человека ( $130^\circ$ ).

Визуализация правого тазобедренного сустава показала, что на момент исследования он был вывихнут: головка бедренной кости была выведена из гленоидальной ямки на 17 мм кпереди, а большой вертел из латерального положения переместился назад. На головке правой бедренной кости имеются субхондральные диффузные склеротические изменения глубиной до 5 мм. Угол шейки по отношению к телу бедренной кости составляет  $129,2^\circ$ .

Капсула этого сустава имеет явную отечность со скоплениями жидкости внутри суставной капсулы, с выраженной отечностью в прилежащей клетчатке правой паховой области. Именно эти данные позволяют утверждать, что изменения правого тазобедренного сустава носят прижизненный характер. В сочетании с травматической деформацией головки правой плечевой кости, деформацией передней крестообразной связки правого коленного сустава (о которой речь пойдет ниже) и деформацией поясничного отдела позвоночника по типу сублистеза они дают основания предположить значительную прижизненную травму. Это могло произойти при падении с лошади.

Поскольку пояс нижних конечностей у мумии при томографии находился не в ортогональной позиции, для измерения размеров малого таза пришлось использовать технологию 3D MPR.

Расстояние между большими вертелами бедренных костей оценено в 19 см, но, учитывая вывих правого тазобедренного сустава, можно говорить о том, что при жизни оно было равно 23,0–23,5 см (современная норма – 30–31 см). Расстояние между передними верхними остями подвздошных костей составило 19 см (современная норма – 25–26 см).

Поскольку измеренные наружные размеры малого таза мумии значительно отличаются от нормы, а размеры черепа ее самой и ее взрослых современников и современного человека схожи, то закономерно встает вопрос о размерах полости малого таза. Его размеры –

**Томографические исследования выявили одну важную особенность строения тела женщины. У нее был, по современной медицинской терминологии, «плоскорихитический, или общесуженный, плоский таз». По существующим в современном акушерстве классификациям степеней суженности таза (Литмана и Крассовского) в ее случае показано кесарево сечение, естественные роды опасны для жизни (Гайворонский, Бессонов, Ниаури, 2012). Таким образом становится понятно, что женщина не имела детей – первые же роды могли бы убить ее. Особенности физического строения ее тела подтверждают предположение, сделанное на основе характера погребального обряда (одиноко стоящий курган), о безбрачии женщины как следствии ее особого положения в обществе**

принципиально важный вопрос для деторождения, поскольку малый таз представляет собой костную часть родового канала: его задняя стенка состоит из крестца и копчика, боковые образованы седалищными костями, а передняя – лобковыми костями и симфизом.

Размеры малого таза у мумии оказались гораздо меньше, чем у современных женщин. Опираясь на современные акушерские нормы, можно говорить о III степени суженности таза, при которой невозможны естественные роды.

С другой стороны, нельзя полностью исключить возможность деторождения. Можно предположить эволюцию биомеханики родов, поскольку строение крестца у мумии отличается от современного: межпозвонковые диски не утрачены – по-видимому, крестцовый отдел позвоночника был достаточно подвижен и только 2–3 верхних крестцовых позвонка являли собою единый крестец. Вполне возможно, что такое строение крестца компенсировало узость родового канала. Не исключено также, что в те времена у молодых особой соединения между костями таза могли быть более подвижными, поскольку репродуктивный возраст начинался у них уже со второго десятилетия жизни при ее средней продолжительности в 30–40 лет. Более того, в условиях относительно ограниченных пищевых ресурсов рождение крупного потомства было маловероятным.

Что касается костей бедра, то в дистальной части диафизарной полости левой бедренной кости обнаружены отечно-склеротические овоидные очаги общим размером  $19 \times 16 \times 76$  мм. В метаэпифизарной зоне и в дистальной части диафизарной полости правой бедренной кости также обнаружены серийные отечные очаги общим размером  $13 \times 15 \times 85$  мм. Все эти изменения можно оценить как прижизненные остеомиелитические в остро-подострой фазе.

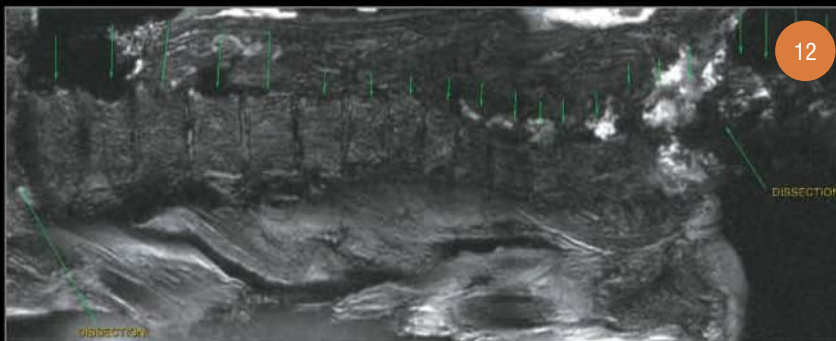
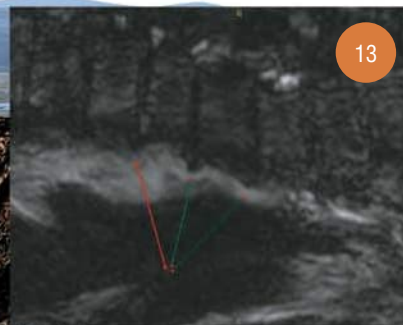


Рис. 10. Позвоночный столб мумии: в шейном отделе позвоночника 7 позвонков, в грудном – 12, а в поясничном – 5. Серия вертикальных зеленых стрелок показывает уровни по позвоночнику. DISSECTION – уровень искусственного рассечения на уровне шейно-грудного перехода. Ниже шейно-грудного перехода видны три грудных позвонка (Th1,2,3), деформированные, со сниженным MR-сигналом по сравнению с нижележащими позвонками. Вокруг них – отечные клетчаточные пространства с высоким MR-сигналом. Второе рассечение без обозначения – на уровне крестцово-поясничного перехода между крестцом и позвонком L5

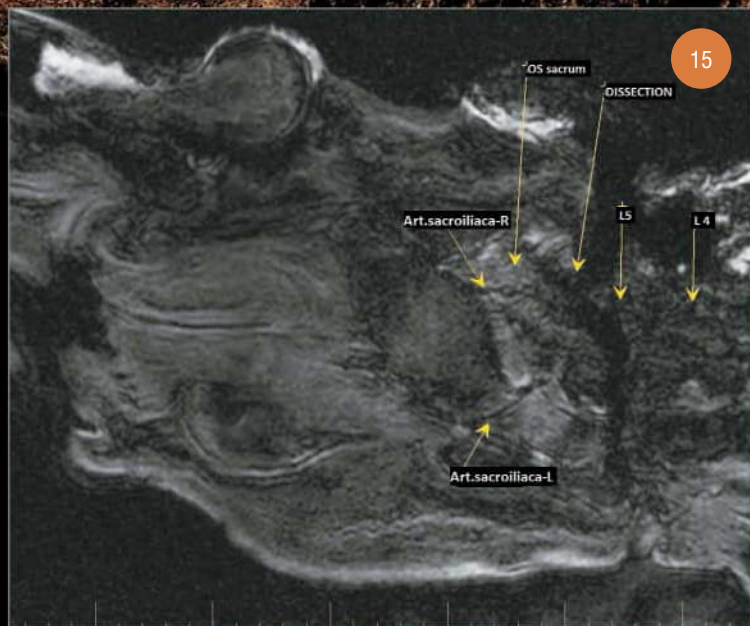
В телах позвонков Th1, Th2 и Th3 выявляется значительное снижение MR-сигнала и деформация наружных контуров, что может указывать на прижизненное патологическое поражение губчатой костной ткани этих элементов, вероятно метастатическим онкопроцессом, тем более что они «окружены» с обеих сторон паравerteбральной клетчаткой с проявлениями резкой отечности



13



14



15

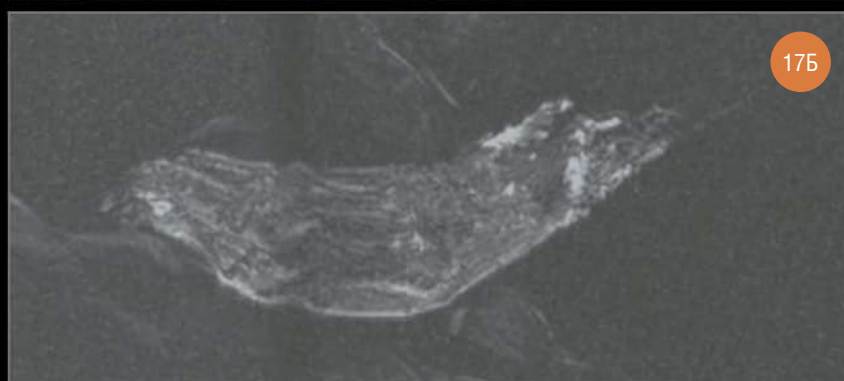
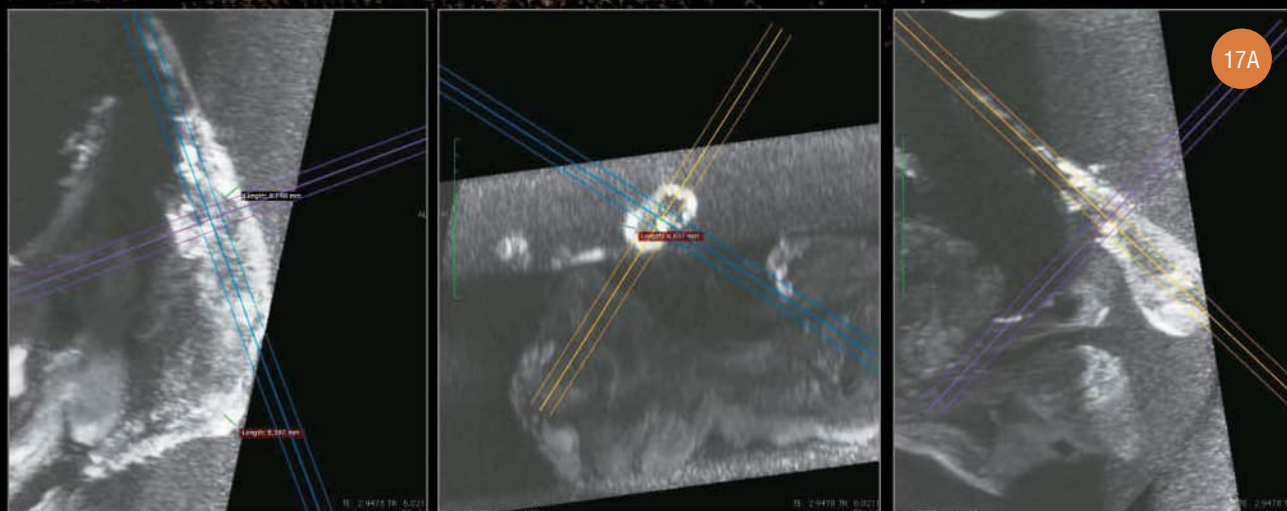
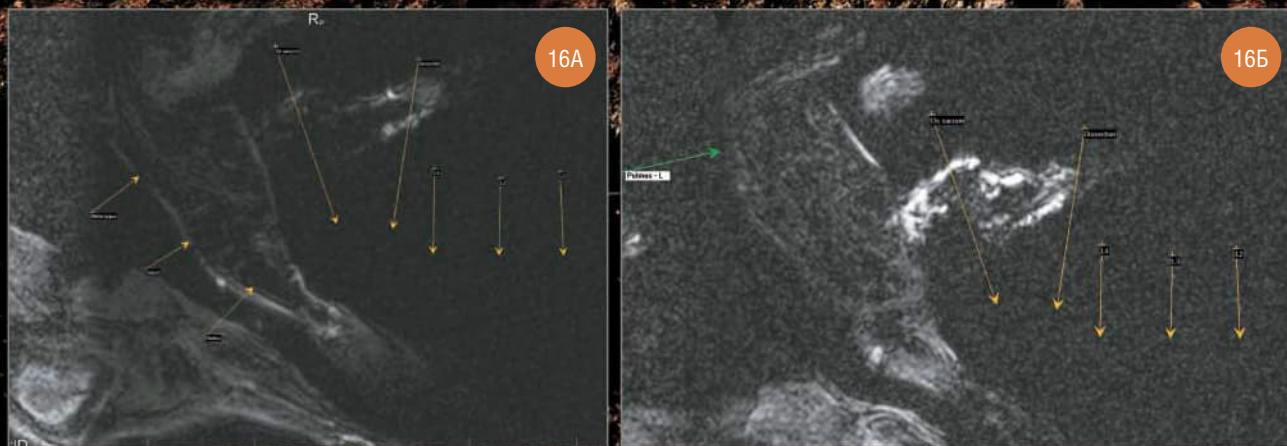
Рис. 11. Компрессионные переломы тел позвонков Th8, 9, 10 (показаны *полными стрелками*). DISSECTION – уровень искусственного рассечения на уровне крестцово-поясничного перехода (между крестцом и позвонком L5 – показано *тонкой стрелкой*)

Рис. 12. Формирующиеся грыжи Шморля в телах позвонков Th8,9,10,11,12. DISSECTION – уровни искусственных рассечений на уровне шейно-грудного и крестцово-поясничного переходов

Рис. 13. Спондилез и боковые (зафораменальные) протрузии в грудном отделе позвоночника (*стрелками* показаны межпозвонковые диски Th7-8, Th8-9, Th9-10)

Рис. 14. Прижизненные изменения поясничного отдела позвоночника и ритуальное рассечение на уровне пояснично-крестцового перехода

Рис. 15. Крестцово-подвздошные сочленения: правое (*Art.sacroiliaca-R*) и левое (*Art.sacroiliaca-L*). DISSECTION – уровень искусственного рассечения на уровне крестцово-поясничного перехода между крестцом (*Os sacrum*) и последним поясничным позвонком (L5)



На левом коленном суставе можно отметить элементы субхондрального склерозирования и сфероидные отечные очаги диаметром 4–13 мм в проксимальном эпифизе левой большеберцовой кости. Передняя крестообразная связка правого коленного сустава деформирована и утолщена, вероятно, в результате прижизненной травматизации.

В латеральной лодыжке (левая малоберцовая кость) имеется зона резкой отечности губчатого вещества до 15×25×10 мм; аналогичный очаг

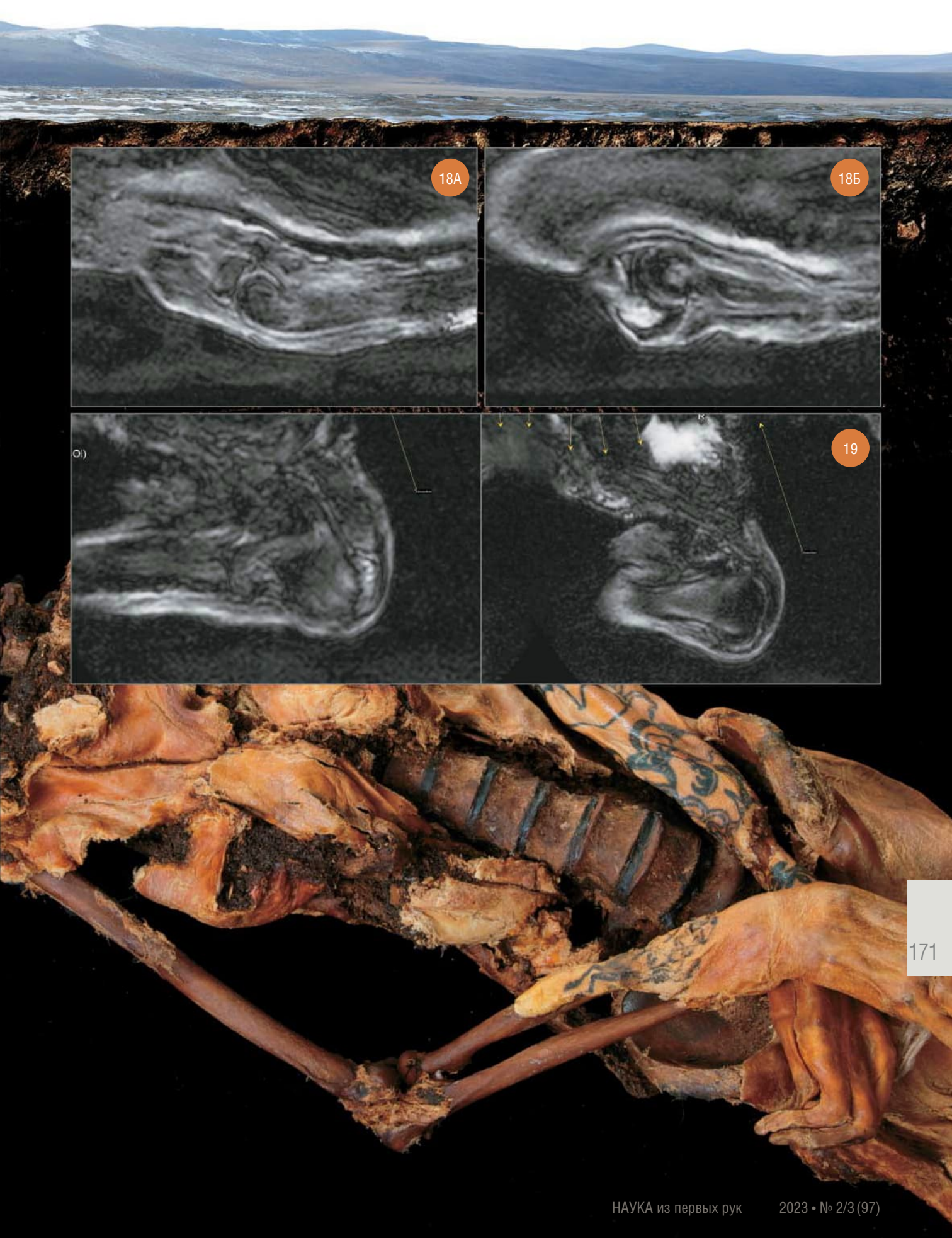
Рис. 16. Левая кисть.  
А – запястные и пястные кости.  
Б – пястные кости и фаланги

Рис. 17. Правая кисть (проксимальные фаланги, запястные и пястные кости, фрагмент предплечья). Видно диффузное усиление сигнала и утолщение подкожно-жировой клетчатки проксимальнее лучезапястной складки.

А – трехпланарная проекция, Б – технология наложения полупрозрачных соседних томографических срезов

Рис. 18. Левый локтевой сустав.  
А – art. humeroradialis,  
Б – art. humeroulnaris (в структуре локтевого отростка (olecranon) – отечный очаг)

Рис. 19. Левый плечевой сустав (параллельные срезы)



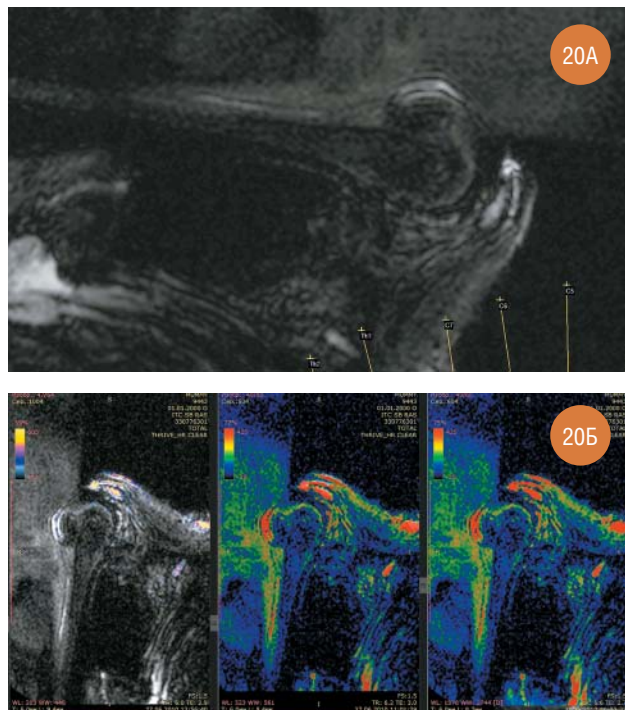
18A

18B

19

19

171



до  $12 \times 15 \times 10$  мм – в дистальном эпифизе левой большеберцовой кости. Правая большеберцовая и малоберцовая кости находятся в хорошем состоянии, без явных очагов, имеются лишь мелкие субхондральные отечно-склеротические изменения.

В костях левой стопы обнаружены очаги с отеочной периферией и с МР-плотными темными центральными зонами. Эти изменения можно интерпретировать как проявления прижизненного инфекционного или, что более вероятно, метастатического процесса. Аналогичные, но менее интенсивные очаги выявлены в костях правой стопы.

## Томографический «диагноз»

Таким образом, магнитно-резонансная томография позволила выявить в мумии ряд очаговых изменений с повышенным МР-сигналом. Можно предположить несколько вариантов происхождения этих очагов, но необходимо отметить, что в любом случае они являются проявлением достаточно тяжелой патологии, которая могла быть причиной летального исхода. Можно назвать два наиболее распространенных варианта происхождения патологических очагов, тем более что по характеру МР-сигнала они отчетливо распадаются на две отдельные группы.

Вариант первый – остеомиелит как проявление общего септического процесса. Сюда можно отнести очаги с высоким МР-сигналом, связанным с повышенным содержанием жидкости (т. е. выраженной отеочностью),

а множественность очагов можно интерпретировать как прижизненное септическое состояние. Тем более что в левой бедренной кости обнаружены отечно-склеротические очаги, очень похожие на постостеомиелитические очаги в подострой или хронической фазе (с элементами остаточной отеочности и перифокального остеосклерозирования), а в правой бедренной кости – аналогичные очаги, но с более выраженной отеочной реакцией, что можно интерпретировать как наличие того же процесса (сепсис, остеомиелит), но в более ранней (острой или подострой) фазе.

Вариант второй – онкология. В пользу этого предположения говорит наличие округлого очага в правой молочной железе, очагов с низкой интенсивностью МР-сигнала, по локализации соответствующих лимфатическим узлам с патологическим (метастатическим) «содержимым», очагов, напоминающих метастазы опухоли в телах позвонков Th1, Th2 и Th3 и очагов с «плотным» центром и «яркой» периферической отеочностью в кубовидной кости левой стопы. Утрата мягких тканей правой руки в этом случае может быть связана с развитием лимфедематозных, а затем деструктивно-воспалительных изменений в этой зоне за счет прижизненного метастатического блока лимфоузлов в правой аксиллярной ямке. Вследствие этого ткани пораженной зоны оказались менее устойчивы к действию факторов внешней среды.

Помимо вышесказанного, были обнаружены и остаточные проявления нелетальных прижизненных воздействий в виде микротравматических (стрессорных) изменений в костных структурах. Их происхождение можно объяснить с точки зрения биомеханики травм при том допущении, что исследуемый объект при жизни подвергался систематическим физическим воздействиям при подъеме тяжестей, верховой езде, падениях и ударах.

Так, практически во всех крупных суставах, в межпозвонковых суставах и в суставах стоп были выявлены деформации артрозного или микротравматического типа, которые, возможно, явились последствиями хронического полиартрита.

Травматический локомоторный характер, вероятно, имеют вывих правого тазобедренного сустава и деформация головки правой плечевой кости, а также большая толщина передней крестообразной связки в правом коленном суставе при выраженной травматизации связки. Обращает на себя внимание, что все эти изменения характерны только для одной, правой, стороны тела. Нужно добавить, что на рисунках черепа (Чикишева, 2000) хорошо видна четкая асимметрия костей лицевого черепа с деформацией и линией перелома правой верхней челюсти, с дефектом правой скуловой кости и асимметрией положения нижней челюсти за счет асимметрии височно-нижнечелюстных суставов.



Acq T

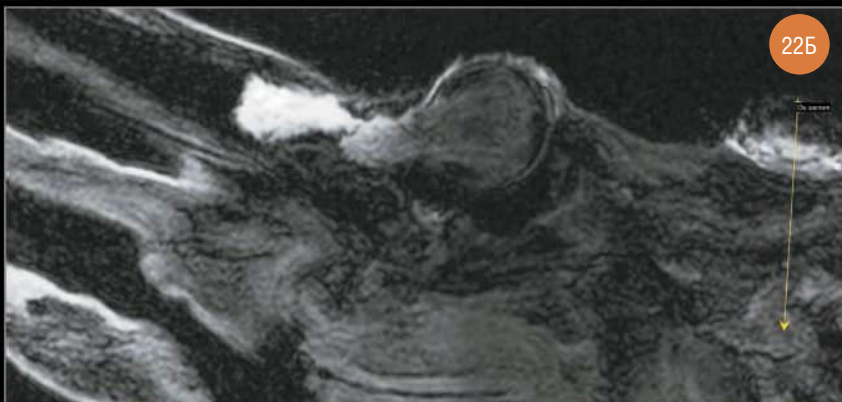
22A

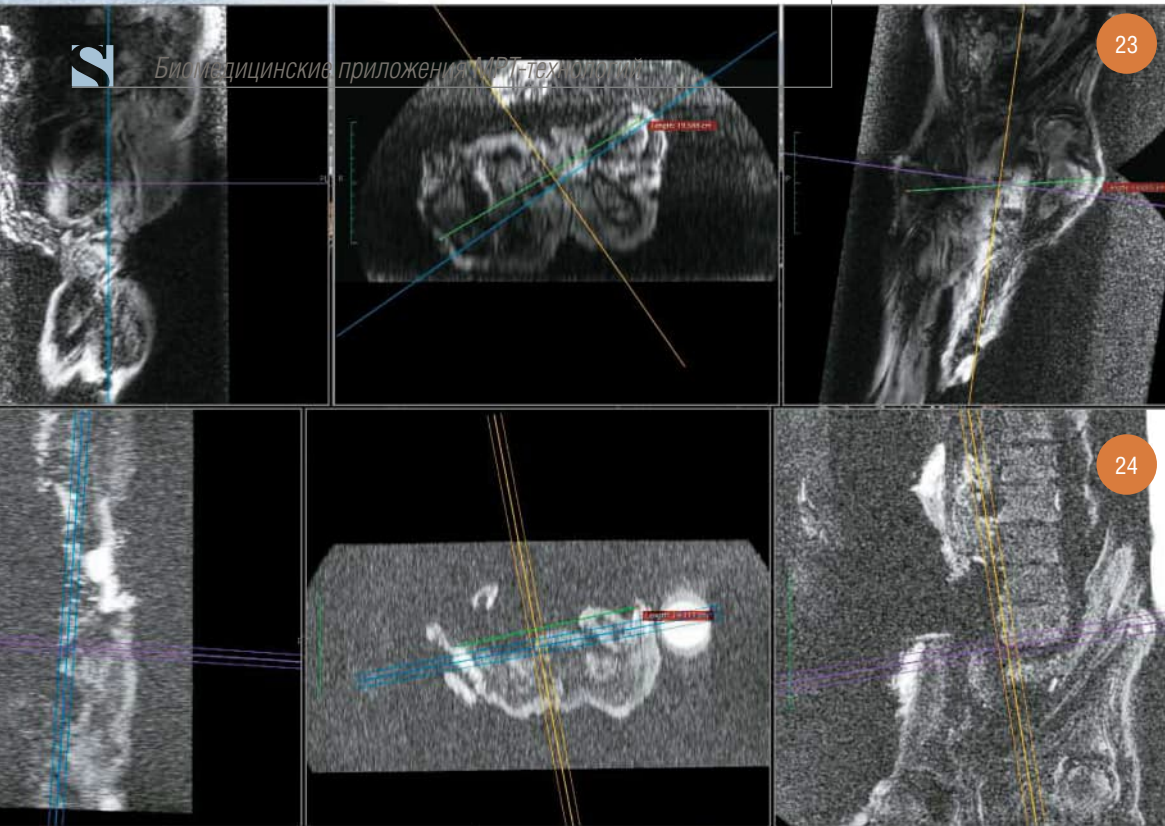
Рис. 20. Правый плечевой сустав. А – нативная томограмма; в акромеальном конце ключицы – очаг отека. Б – технология наложения изображений из программы *Radiant Dicom Viewer 1.9.2.* (64-bit); дефект по верхнему контуру головки плечевой кости

Рис. 21. Левый тазобедренный сустав

Рис. 22 Правый тазобедренный сустав. А – имеется резкая отечность в области шейки и в межтрохантерной зоне (внутри сустава видна «пустая» гленоидальная полость), Б – головка бедренной кости вывихнута за пределы края гленоидальной полости

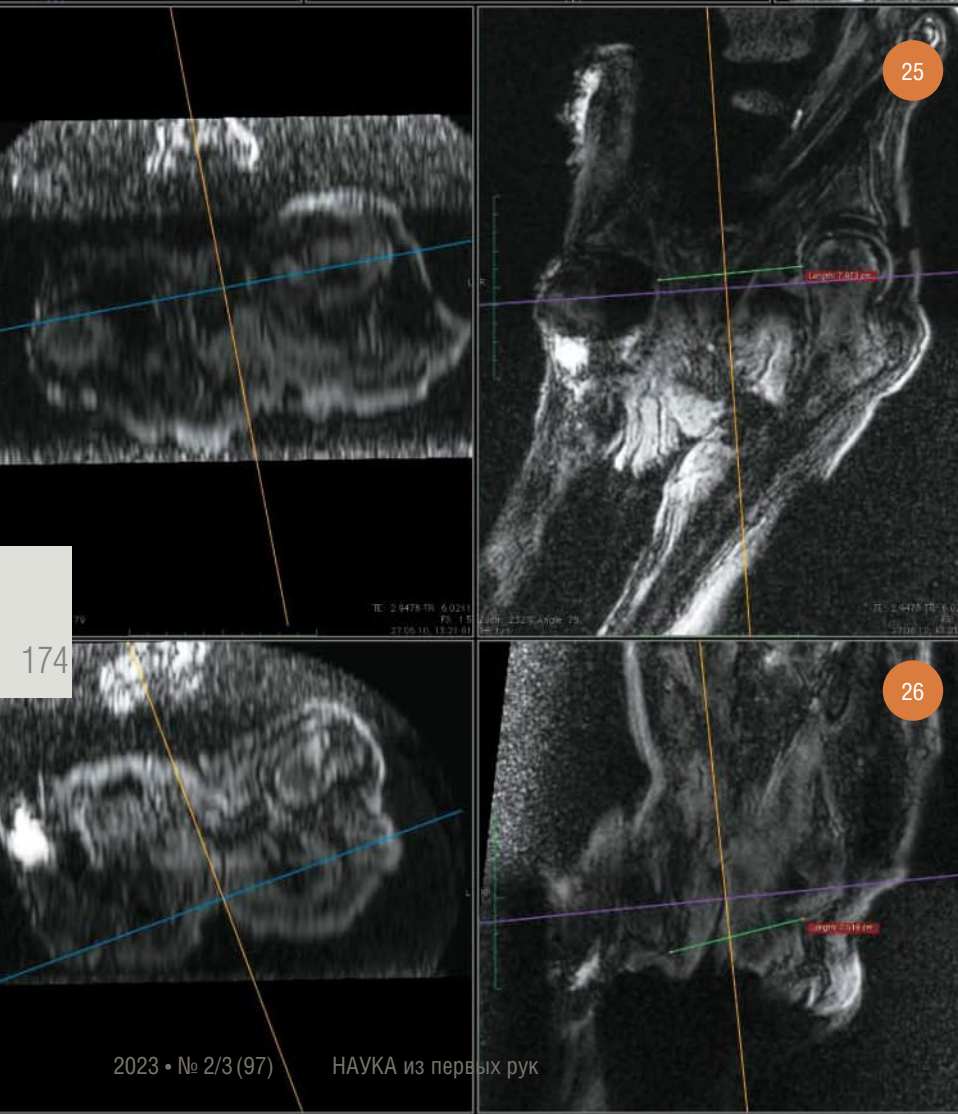
22Б





23

24



25

26

Рис. 23. Измерение distantia intertrochanterica

Рис. 24. Измерение distantia interspinalis

Рис. 25. Измерение поперечного размера плоскости широкой части малого таза

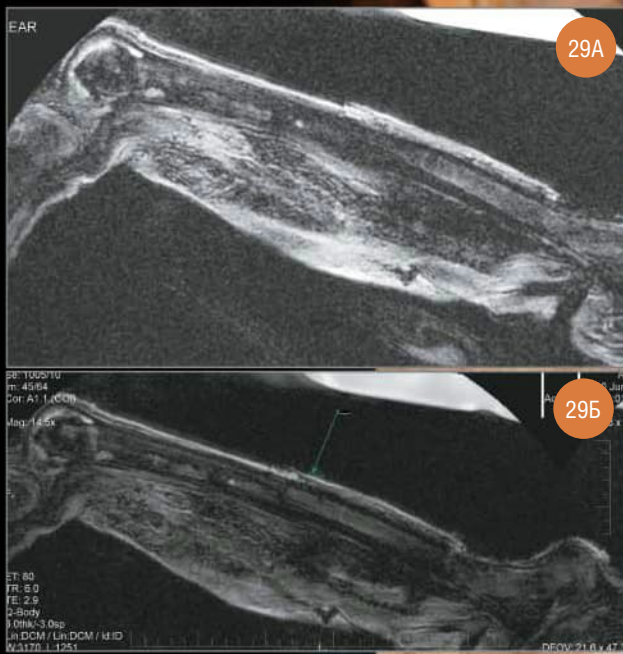
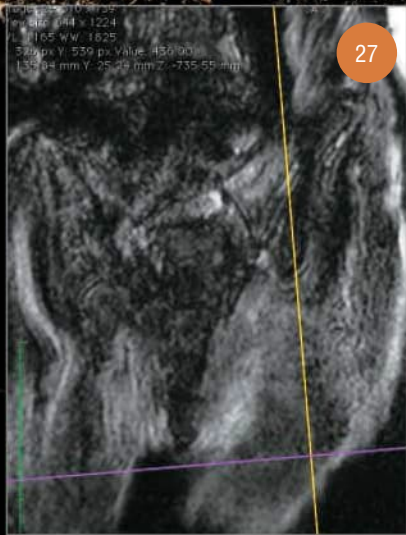
Рис. 26. Измерение поперечного размера плоскости выхода из малого таза

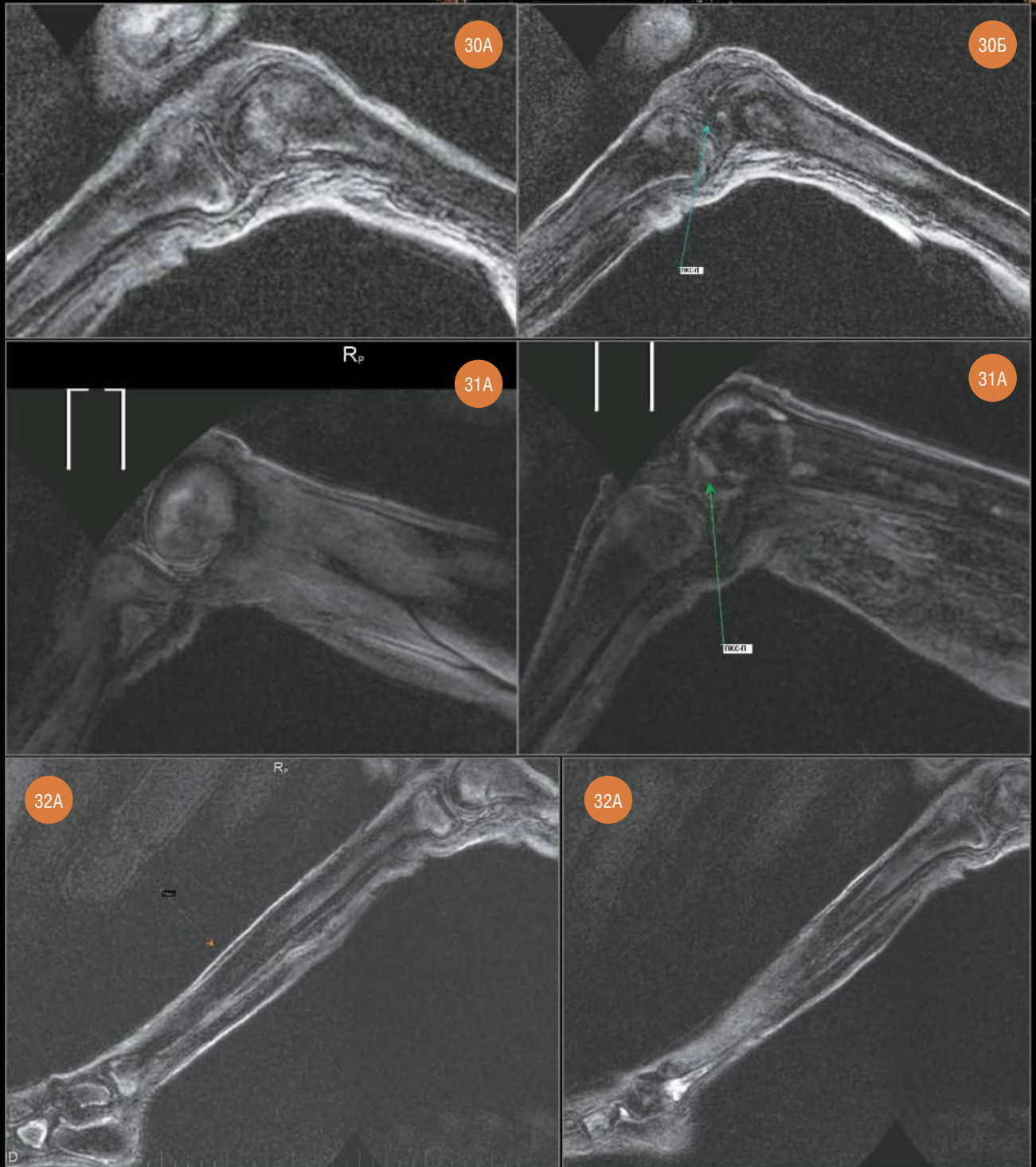
Рис. 27. Строение крестца

Рис. 28. Левое бедро. В дистальной части диафизирной полости – отечно-склеротические очаги

Рис. 29. Правое бедро. А и Б – параллельные срезы. В дистальной части диафизирной полости – отечно-склеротические очаги







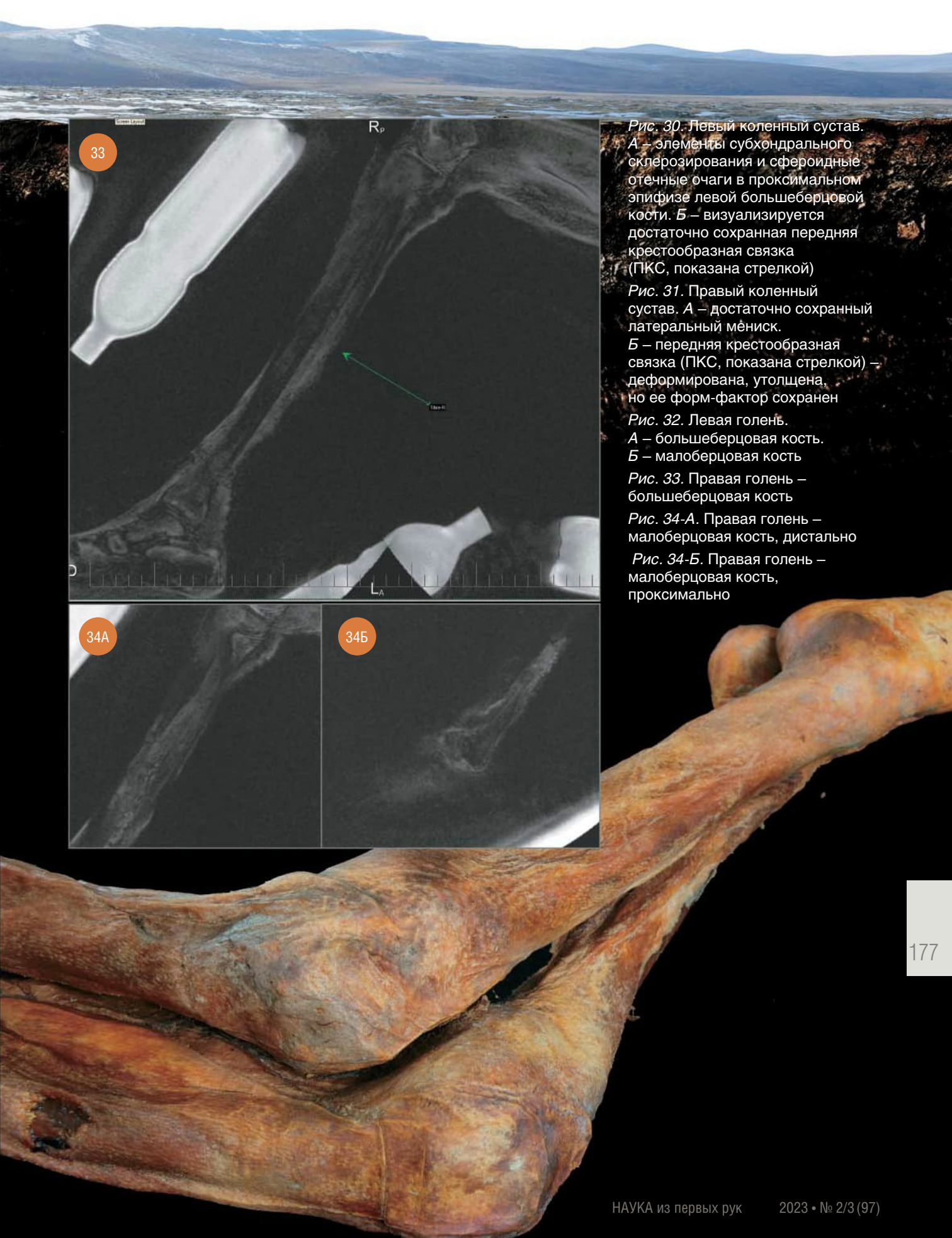


Рис. 30. Левый коленный сустав. А – элементы субхондрального склерозирования и сфероидные отечные очаги в проксимальном эпифизе левой большеберцовой кости. Б – визуализируется достаточно сохранная передняя крестообразная связка (ПКС, показана стрелкой)

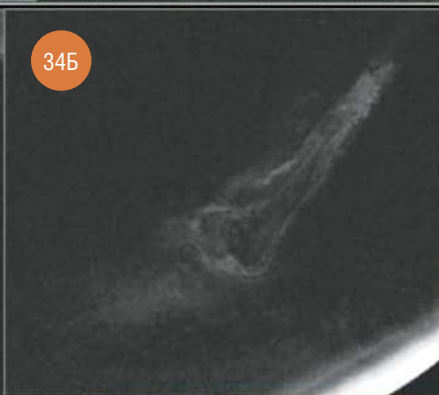
Рис. 31. Правый коленный сустав. А – достаточно сохранный латеральный мениск. Б – передняя крестообразная связка (ПКС, показана стрелкой) – деформирована, утолщена, но ее форм-фактор сохранен

Рис. 32. Левая голень. А – большеберцовая кость. Б – малоберцовая кость

Рис. 33. Правая голень – большеберцовая кость

Рис. 34-А. Правая голень – малоберцовая кость, дистально

Рис. 34-Б. Правая голень – малоберцовая кость, проксимально





*Рис. 35.* Левая стопа.  
А – очаг в кубовидной, таранной кости, в плюсневых костях.  
Б – очаги в кубовидной, пяточной кости и в латеральной лодыжке, в V плюсневой кости.  
В – очаги в кубовидной, пяточной кости, в I плюсневой кости, в проксимальной фаланге I пальца и в дистальном диафизе большеберцовой кости

*Рис. 36.* Правая стопа. А - очаги в I плюсневой кости и в проксимальной фаланге I пальца.  
Б – очаг в правой кубовидной кости



На МР-томограммах также была выявлена асимметрия мозгового черепа и асимметричное положение нижней челюсти. С судебно-медицинской точки зрения такие травмы вполне могли быть получены прижизненно. И хотя их можно отнести к травмам средней степени тяжести, их сочетание с вышеописанной патологией вполне могло привести к смерти, особенно на фоне далекого от нормы здоровья женщины.

**Д**анные, полученные с помощью посмертной магнитно-резонансной томографии мумии женщины из «замершего» пазырыкского погребения, свидетельствуют о выраженном действии на ее костный скелет и суставной аппарат жесткой функциональной нагрузки и неблагоприятных факторов (в основном травматического характера).

Кроме того, результаты МР-томографии указывают на наличие достаточно тяжелых патологических изменений. Они свидетельствуют в пользу продолжения исследования тканей мумии в патоморфологическом аспекте на предмет верификации природы костных очагов, состояния правой молочной железы и оставшихся клетчаточных пространств, а также для поиска лимфоузлов, пораженных метастатическим процессом. На основании подобных находок можно будет с высокой долей вероятности утверждать, что женщина страдала от онкологического заболевания, развившегося на фоне поражения правой молочной железы.

Второй возможной хронической прижизненной патологией мог быть септический процесс, остеомиелитические проявления которого были найдены

на МР-томограммах. Тяжелая травма с поражением мозгового черепа и суставов могла быть «последней каплей, переполнившей чашу», и стать непосредственной причиной смерти.

Если эти гипотезы найдут прямое – патоморфологическое, гистологическое, иммунологическое или генетическое – подтверждение, то можно будет достаточно уверенно судить о факторах внешней среды, воздействовавших на организм, о перенесенных заболеваниях и причине смерти этого антропоархеологического объекта, тем более что исследования в этом направлении в СО РАН в свое время уже были начаты (Докторов и др., 2000).

Что касается нашей дальнейшей работы, то планируется последующая обработка МР-томограмм с целью усиления и дискриминации МР-сигнала на томограммах. Возможно, тогда удастся оценить индивидуальные особенности и эволюционные «аспекты» формы, структуры и функционирования костей черепа, тем более что результаты для сравнений и классификации в современной антропоархеологической литературе уже имеются (Smith *et al.*, 2012).

Участникам этой работы хотелось в первую очередь продемонстрировать возможности использования высокопольной магнитно-резонансной томографии для изучения антропоархеологических объектов с позиций посмертного МРТ-анализа. А поскольку эта технология уже заняла достойное место в антропоархеологии (Scherf, 2013), то мы надеемся, что наши усилия помогут методу МРТ стать достойным дополнением рентгенологического метода изучения в археологии и палеоантропологии.

#### Литература

Jackowski Ch. *Postmortem MRI-current applications and future developments* // *Int. J. Legal Med.* 2012. V. 126 (Suppl. 1). P. S5–S21.

Jackowski Ch., Grabherr S., Schwendener N. *Pulmonary thrombembolism as cause of death on unenhanced postmortem 3T MRI* // *Eur. Radiol.* 2013. V. 23. P. 1266–1270.

Kean W. F., Tocchio Sh., Kean M., Rainsford K. D. *The musculoskeletal abnormalities of the Similaun Iceman (“O” TZI): clues to chronic pain and possible treatments* // *Inflammopharmacol.* 2013. V. 21. P. 11–20.

Ribeiro M. M., Martins H., Carreiras M., *et al.* *Brain anatomy characterization through post-mortem structural MR imaging* // *Surg. Radiol. Anat.* 2013. V. 35. P. 659.

Scherf H. *Computed tomography in paleoanthropology – an overview* // *Archaeol. Anthropol. Sci.* 2013. V. 5. P. 205–214.

Smith M. J., Kneller P., Elliott D., *et al.* *Multidisciplinary analysis of a mummified cranium claimed to be that of a medieval execution victim* // *Archaeol. Anthropol. Sci.* 2012. V. 4. P. 75–89.

Thompson R. C., Allam A. H., Lombardi G. P., *et al.* *Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations* // [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) / Published online March 10, 2013. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60598-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60598-X).

Воевода М. И., Ситникова В. В., Ромашенко А. Г. *Расово-и этноспецифические особенности мпРНК представителей пазырыкской культуры* // *Феномен алтайских мумий* / ред. А. П. Деревянко, В. И. Молодин. Новосибирск: Изд-во Ин-та археологии и этнографии СО РАН, 2000. Гл. 4.7. С. 224–230.

Степаненко А. Ю. *Влияние размеров мозгового черепа на морфометрические показатели мозжечка человека* // *Український медичний альманах.* 2010. Т. 13. № 6. С. 151–155.

*Феномен алтайских мумий* / ред. А. П. Деревянко, В. И. Молодин. Новосибирск: Изд-во Ин-та археологии и этнографии СО РАН, 2000. С. 320.

# ПОДПИСКА

На сайте журнала «НАУКА из первых рук» [www.scfh.ru](http://www.scfh.ru) Вы можете:

● **Оформить подписку на печатную версию журнала**

3 номера печатной версии журнала, первое полугодие 2023 г. – 1740 руб.  
второе полугодие 2023 г. – 1740 руб.

*В стоимость подписки включена доставка журнала заказной бандеролью.*

*Оригиналы бухгалтерских документов для юридических лиц (договор, счет и накладная) будут высланы Вам почтой*



● **Оформить подписку на электронную версию журнала (PDF)**

3 номера электронной версии журнала (PDF), первое полугодие 2023 г. – 350 руб.  
второе полугодие 2023 г. – 350 руб.

*Оплаченный номер электронной версии журнала (PDF) Вы получаете сразу после выхода очередного номера на указанный Вами адрес электронной почты*



● **Купить отдельные выпуски печатной версии журнала «НАУКА из первых рук» за 2007–2023 гг.**

*Печатные выпуски журнала доставляются по почте*

● **Способы оплаты**

*Электронные платежи:* через систему приема платежей Робокасса (банковскими картами, с помощью сервисов мобильной коммерции – МТС, Мегафон, Билайн, через интернет-банк ведущих банков РФ, через банкоматы и т. д.)

*С помощью квитанции:* после оформления заказа Вам будет выслана квитанция ПД-4 для оплаты заказа в ближайшем отделении Вашего Банка

● **По всем вопросам обращаться:**

Тел.: 8 (383) 238-37-20  
e-mail: [zakaz@infolio-press.ru](mailto:zakaz@infolio-press.ru)

● **Платежные реквизиты:**

ООО «ИНФОЛИО»  
ИНН 5408148073, КПП 540801001, р/счет 407 02 810 523 120 001 110  
в Филиале «Новосибирский» АО «АЛЬФА-БАНК», г. Новосибирск,  
кор/счет 30101810600000000774, БИК 045004774

● **Купить отдельные выпуски и комплекты журналов Вы можете на OZON и Яндекс-маркет:**



● **По адресу <https://scfh.ru/en/> Вы можете получить бесплатный электронный доступ к англоязычной версии журнала SCIENCE First Hand**

● **Подписаться на электронную версию и купить отдельные номера журнала Вы можете также:**

*ЛитРес:* [www.litres.ru](http://www.litres.ru)

*Научная электронная библиотека:*  
[www.e-library.ru](http://www.e-library.ru)

*Пресса.ру:* [www.pressa.ru](http://www.pressa.ru)

*В стоимость подписки включена доставка журналов заказной бандеролью*



**НАУКА**  
из первых рук

**SCIENCE**  
First Hand

[www.scfh.ru](http://www.scfh.ru)



**ВСЕ**  
ВЫПУСКИ журнала

С 2004 по 2023 г.  
<http://scfh.ru/archive/> — на русском языке  
<http://scfh.ru/en/archive/> — на английском языке

*«Естественное желание  
хороших людей —  
добывать знание» Леонардо да Винчи*

**«НАУКА  
ИЗ ПЕРВЫХ  
РУК»**



[www.scfh.ru](http://www.scfh.ru)



*Павлины – привычные обитатели парковой зоны, окружающей здания Международного томографического центра: за прошедшие годы здесь сменилось не одно поколение этих царственных птиц с сибирской пропиской. Фото из архива МТЦ СО РАН*



ISSN 18-10-3960



771810396003 97