

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2547899

СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА НАСЫЩЕНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ ПЕРЕХОДОВ ПАРАМАГНИТНОЙ ПОДСИСТЕМЫ В ВЕЩЕСТВЕ

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU), Общество с ограниченной ответственностью "ТНГ-Групп" (ООО "ТНГ-Групп") (RU)*

Автор(ы): *Гафуров Марат Ревгерович (RU)*

Заявка № 2013151508

Приоритет изобретения **19 ноября 2013 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **17 марта 2015 г.**

Срок действия патента истекает **19 ноября 2033 г.**

Врио руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Л.Л. Кирий

A handwritten signature in black ink, appearing to read "L.L. Kiriy", is placed over the printed name.





ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2013151508/28, 19.11.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.11.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.11.2013

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Neugebauer P., Krummenacker J.G., Denysenkov V.P., Parigi G, Luchinat C., Prisner T.F. Phys. Chem. Chem. Phys. 15, 6049 (2013). SU 750354A1, 23.07.1980. RU 2083977C1, 10.07.1997. SU 219862A1, 14.06.1968. US 3879653A, 22.04.1975. EP 2344867A1, 20.07.2011

Адрес для переписки:

420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАОУ ВПО КФУ, патентно-лицензионный отдел, И.А. Назмиеву

(72) Автор(ы):

Гафуров Марат Ревгерович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU), Общество с ограниченной ответственностью "ТНГ-Групп" (ООО "ТНГ-Групп") (RU)

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА НАСЫЩЕНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ ПЕРЕХОДОВ ПАРАМАГНИТНОЙ ПОДСИСТЕМЫ В ВЕЩЕСТВЕ

(57) Формула изобретения

1. Способ определения фактора насыщения электронных переходов парамагнитной подсистемы в веществе, заключающийся в том, что берут вещество, содержащее парамагнитную подсистему, помещают в резонатор двойного электронно-ядерного резонанса спектрометра ЯМР, МРТ, ДЭЯР или ДПЯ со схемой накачки на частоте(ах) электронного резонанса и детектирования, на частоте(ах) ядерного резонанса, измеряют положение линии ядерного резонанса вещества δ_1 при приложении некоторой мощности микроволнового излучения с частотой нерезонансной с электронными переходами электронной подсистемы, далее измеряют положение линии ядерного резонанса вещества δ_2 при приложении той же мощности микроволнового излучения на частоте резонансной с электронными переходами электронной подсистемы, после чего сравнивают сдвиги линии ядерного резонанса веществ δ_1 и δ_2 и определяют искомый фактор насыщения из сопоставления результатов измерений друг с другом, а именно из относительного сдвига линии ядерного резонанса $\delta = \delta_2 - \delta_1$.

2. Способ по п.1, где указанный способ применяется для исследований любых веществ, находящихся в жидкой фазе.

3. Способ по п.2, где указанный способ применяется для исследований водных растворов, содержащих парамагнитные примеси и/или поляризующие агенты.

4. Способ по п.3, где указанный способ применяется для исследований водных растворов нитроксильных радикалов с детектированием протонного резонанса воды.

R U 2 5 4 7 8 9 9 C 1



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013151508/28, 19.11.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.11.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.11.2013

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Neugebauer P., Krummenacker J.G., Denysenkov V.P., Parigi G, Luchinat C., Prisner T.F. Phys. Chem. Chem. Phys. 15, 6049 (2013). SU 750354A1, 23.07.1980. RU 2083977C1, 10.07.1997. SU 219862A1, 14.06.1968. US 3879653A, 22.04.1975. EP 2344867A1, 20.07.2011

Адрес для переписки:

420008, г.Казань, ул. Кремлевская, 18, ФГАОУ
ВПО КФУ, патентно-лицензионный отдел, И.А.
Назмиеву

(72) Автор(ы):

Гафуров Марат Ревгерович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования "Казанский
(Приволжский) федеральный университет"
(ФГАОУ ВПО КФУ) (RU),
Общество с ограниченной ответственностью
"ТНГ-Групп" (ООО "ТНГ-Групп") (RU)

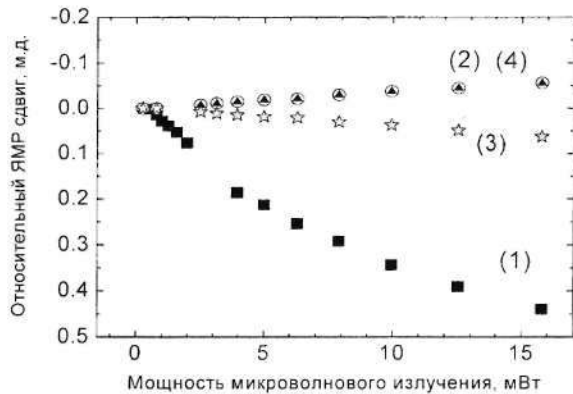
(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАКТОРА НАСЫЩЕНИЯ ЭЛЕКТРОННЫХ ПЕРЕХОДОВ ПАРАМАГНИТНОЙ ПОДСИСТЕМЫ В ВЕЩЕСТВЕ

(57) Реферат:

Использование: для определения фактора насыщения электронных переходов парамагнитной подсистемы в веществе. Сущность изобретения заключается в том, что берут вещество, содержащее парамагнитную подсистему, помещают в резонатор двойного электронно-ядерного резонанса спектрометра ЯМР, МРТ, ДЭЯР или ДПЯ со схемой накачки на частоте(ах) электронного резонанса и детектирования, на частоте(ах) ядерного резонанса, измеряют положение линии ядерного резонанса вещества δ_1 при приложении некоторой мощности микроволнового излучения с частотой нерезонансной с электронными переходами электронной подсистемы, далее измеряют положение линии ядерного резонанса вещества

δ_2 при приложении той же мощности микроволнового излучения на частоте резонансной с электронными переходами электронной подсистемы, после чего сравнивают сдвиги линии ядерного резонанса вещества δ_1 и δ_2 и определяют искомый фактор насыщения из сопоставления результатов измерений друг с другом, а именно из относительного сдвига линии ядерного резонанса $\delta = \delta_2 - \delta_1$. Технический результат: обеспечение возможности измерения фактора насыщения электронных переходов в образцах веществ, содержащих неспаренные электроны, парамагнитные центры и примеси в зависимости от мощности и частоты приложенного электромагнитного излучения. 3 з.п. ф-лы, 2 ил.

(Зависимости относительного сдвига линий протонного резонанса воды с растворенным радикалом ТЕМРОЛ при приложении дополнительного микроволнового излучения на частоте резонансной с электронными переходами электронной подсистемы (1) и нерезонансной с электронными переходами (2), с растворенным сульфатом меди CuSO_4 при приложении дополнительного микроволнового излучения на частоте резонансной с электронными переходами электронной подсистемы (3) и нерезонансной с электронными переходами (4)).



Фиг.1

Изобретение относится к радиоспектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), магнитной резонансной томографии (МРТ), электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), двойного электронно-ядерного резонанса (ДЭЯР) и динамической поляризации ядер (ДПЯ) и может применяться для экспериментального определения фактора насыщения различных спиновых систем, содержащих неспаренные электроны, парамагнитные центры и примеси с целью характеристики данных систем, использования извлекаемого параметра для качественной и количественной оценки эффективности применяемых и вновь синтезируемых поляризующих агентов в ЯМР измерениях, исследованиях методами МРТ, ДЭЯР и с использованием эффекта ДПЯ, при изготовлении спектрометров ЭПР, ДЭЯР и ДПЯ, ведущих, в конечном счете, к уменьшению размеров и стоимости вновь разрабатываемых ЭПР, ДПЯ, МРТ приборов, существенному сокращению времени ЯМР, ДЭЯР, МРТ и ДПЯ измерений и, как следствие, к снижению стоимости проведения единичных исследований, созданию новых, эффективных поляризующих агентов, нашедших применение как в материаловедении, так и в здравоохранении, приводящих к более быстрой и надежной идентификации структуры вещества в целом, в частности может найти применение при диагностике онкологических заболеваний и иных метаболических изменений в тканях.

Магнитно-резонансная (МР) визуализация (с применением методов ЯМР - ядерного магнитного и ЭПР - электронного парамагнитного резонансов) является одним из самых эффективных способов диагностики в медицине и биологии, который стал для врачей особенно привлекательным, поскольку он является неинвазивным и не подвергает исследуемого пациента действию потенциально опасного излучения, например рентгеновских лучей. По этим же причинам указанные методы становятся все более популярны и в материаловедении для исследования широкого класса веществ (например, полупроводников, нефти и продуктов их переработки).

Для специалистов в области материаловедения нашел применение термин сигнал/шум в МР исследованиях, в области медицины нашел применение термин контраст изображения.

Увеличение отношения сигнал/шум в МР исследованиях и контраста изображения повышает качество анализа материалов, качество диагностики заболеваний и (или) существенно сокращает сроки исследований изучаемых объектов для достижения требуемых результатов в той или иной областях науки и техники.

Одним из способов достижения эффективного контраста между МР изображениями тканей различных типов и увеличения отношения сигнал/шум является способ с введением поляризующих агентов (например, широко используемых нитроксильных радикалов). Под поляризующим агентом здесь и далее понимается любое вещество, пригодное для осуществления поляризации его электронной системы (например, электрона трифенилметильного радикала) и переноса поляризации к связанной с ней ядерной системе исследуемого вещества или ткани (например, к протонам воды в исследуемой ткани). Таким образом, одним из главных условий эффективного осуществления поляризующим агентом своих функций, таких как достижение эффективного контраста между МР изображениями тканей различных типов и увеличения отношения сигнал/шум, является способность его электронной системы поляризоваться под действием внешнего воздействия (например, электромагнитного излучения). Указанная способность характеризуется числовым параметром, называемым «фактор насыщения».

Анализ заявителем существующего уровня техники выявил следующие аналоги определения фактора насыщения, близкие к заявленному техническому решению по

назначению-реализации поставленных задач и по совокупности совпадающих признаков.

Из литературного источника [1] известен метод определения указанного фактора насыщения, основанный на измерении интенсивности или ширины линии сигнала ЭПР в зависимости от мощности электромагнитного излучения с частотой, близкой к резонансной частоте электронных переходов электронной (парамагнитной) подсистемы вещества (далее микроволнового излучения).

Таким образом, указанный известный метод во многих случаях требует применения большой мощности микроволнового излучения, что может привести к термическим изменениям в веществе или его разрушению, при этом, даже при использовании большой микроволновой мощности, зачастую не удается насытить линии ЭПР в быстрорелаксирующих спиновых системах и, следовательно, определить фактор насыщения, причем детектируемый сигнал ЭПР является обычно суперпозицией сигналов дисперсии и поглощения, зависимости которых от мощности микроволнового излучения различны, что снижает точность определения фактора насыщения.

Из литературных источников [2, 3] известны методы определения указанного фактора насыщения, основанные на измерении отклика сигнала ЭПР с применением импульсных методик. Указанные методы требуют использования большой мощности микроволнового излучения, что приводит к увеличению стоимости используемого оборудования и может привести к необратимым термическим изменениям в веществе. При этом следует отметить, что в указанных методах не удается насытить линии ЭПР в быстрорелаксирующих спиновых системах и, как следствие, не представляется возможным определить фактор насыщения, а необходимость наличия схемы детектирования быстрых процессов ЭПР релаксации существенно увеличивает стоимость используемого оборудования.

Из литературного источника [4] известен метод определения указанного фактора насыщения, основанный на измерении усиления сигнала ДПЯ в зависимости от мощности микроволнового излучения. В указанном методе существует необходимость определения дополнительных параметров, как то - фактора утечки и фактора связи. При этом, если первый может быть достаточно точно измерен в релаксационных ЯМР экспериментах, то определение значения второго фактора (фактора связи), который зависит от многих параметров, например, от величины приложенного магнитного поля, представляет собой самостоятельную экспериментальную и теоретическую задачи, что, в конечном счете, приводит к значительному усложнению процесса измерения и, как следствие, к увеличению стоимости исследований в целом.

Также следует отметить, что величина эффекта ДПЯ зачастую незначительна и вследствие этого не позволяет определить значение фактора насыщения с требуемой точностью при использовании указанного метода.

Особенностью приведенных выше методов [1-4] является то, что они не предусматривают учет влияния изменения температуры образца, вызываемого микроволновым излучением на определяемый фактор насыщения, что значительно ограничивает область их применения.

Наиболее близким техническим решением, выбранным заявителем в качестве прототипа, по совокупности совпадающих признаков и достигаемому техническому результату к заявленному техническому решению является метод, использованный в источнике [5].

Сущность известного технического решения заключается в выполнении следующей последовательности действий:

1) производят измерение положения линии(й) ЯМР ядер ядерной подсистемы,

связанной с электронной, при отсутствии приложенной микроволновой мощности, при этом положение линии(й) ЯМР соответствует значению фактора насыщения, равного нулю;

2) далее производят измерение положения линии(й) ЯМР данной ядерной подсистемы при приложении микроволновой мощности, достаточной для полного насыщения спиновой подсистемы на частоте, резонансной с частотой ЭПР, считая, что при этих измерениях положение линии(й) ЯМР соответствует значению фактора насыщения, равного единице;

3) затем измеряются положения линии(й) ЯМР ядер данной ядерной подсистемы при требуемых значениях частоты и мощности микроволнового излучения и определяют искомый фактор насыщения из сопоставления результатов измерений с ранее произведенными операциями.

К недостаткам известного технического решения [5] следует отнести:

- необходимость применения больших уровней микроволновой мощности, достаточных для полного насыщения электронных переходов исследуемой системы, что может привести к термическому разрушению исследуемого вещества и ведет к существенному удорожанию оборудования, используемого для целей определения фактора насыщения;

- невозможность определения фактора насыщения в быстрорелаксирующих спиновых системах, для которых максимальной микроволновой мощности будет недостаточно для полного насыщения электронных спиновых переходов, что приведет к невозможности выполнить пункт 2 в указанной выше последовательности действий, т.к. указанный способ не предназначен для реализации заявленной(ых) цели(ей);

- необходимость построения калибровочного графика зависимости сдвига линии ЯМР от микроволновой мощности от нуля до единицы, что приводит к увеличению времени и стоимости проведения измерений, а отсутствие численной формулы вычисления фактора насыщения предопределяет необходимость проведения измерений в полном диапазоне изменения микроволновой мощности.

Заявлен способ определения фактора насыщения электронных переходов парамагнитной подсистемы в веществе, заключающийся в том, что берут вещество, содержащее парамагнитную подсистему, помещают в резонатор двойного электронно-ядерного резонанса спектрометра ЯМР, МРТ, ДЭЯР или ДПЯ со схемой накачки на частоте(ах) электронного резонанса и детектирования, на частоте(ах) ядерного резонанса, измеряют положение линии ядерного резонанса вещества δ_1 при приложении некоторой мощности микроволнового излучения с частотой нерезонансной с электронными переходами электронной подсистемы, далее измеряют положение линии ядерного резонанса вещества δ_2 при приложении той же мощности микроволнового излучения на частоте резонансной с электронными переходами электронной подсистемы, после чего сравнивают сдвиги линии ядерного резонанса вещества δ_1 и δ_2 и определяют искомый фактор насыщения из сопоставления результатов измерений друг с другом, а именно из относительного сдвига линии ядерного резонанса $\delta = \delta_2 - \delta_1$, способ по п.1, где указанный способ применяется для исследований любых веществ, находящихся в жидкой фазе, способ по п.2, где указанный способ применяется для исследований водных растворов, содержащих парамагнитные примеси и/или поляризующие агенты, способ по п.3, где указанный способ применяется для исследований водных растворов нитроксильных радикалов с детектированием протонного резонанса воды.

Техническим результатом является устранение ранее выявленных недостатков

прототипа и обеспечение возможности измерения (экспериментального определения) фактора насыщения электронных переходов в образцах веществ, содержащих неспаренные электроны, парамагнитные центры и примеси в зависимости от мощности и частоты приложенного электромагнитного излучения.

5 Более детально, преимущества заявленного технического решения характеризуются тем, что:

- не требует источника микроволнового излучения большой мощности, достаточной для полного насыщения электронных переходов;

- позволяет определить фактор насыщения для быстрорелаксирующих систем (например, для водных растворов нитроксильных радикалов), для которых не достигаются условия полного насыщения электронных переходов, что исключает возможность определения фактора насыщения указанными выше методами, в том числе и прототипом;

- обеспечивает более высокую точность измерения фактора насыщения по сравнению с известными техническими решениями, использующими методы определения факторов насыщения, исходя из изменения интенсивности сигналов, поскольку величиной, измеряемой экспериментально, является частота ЯМР;

- может применяться для сложных спиновых систем при наличии различных видов электрон-электронных и электронно-ядерных взаимодействий;

- не требует наличия аппаратуры детектирования ЭПР сигнала;

- обеспечивает учет влияния температурных изменений путем дополнительных измерений на частотах микроволнового излучения нерезонансных с ЭПР переходами электронной подсистемы.

При этом физическая сущность заявленного технического решения состоит в следующем [6]. Влияние парамагнитных примесей и добавок на положение линий ЯМР ядер можно объяснить дополнительным магнитным полем, B_{add} , создаваемым ансамблем спинов электронной (парамагнитной) подсистемы на окружающих ядрах (ядерной подсистеме). Значение B_{add} зависит от макроскопической намагниченности электронной (парамагнитной) подсистемы M_z . При приложении микроволнового излучения, с частотой резонансной ЭПР переходу, значение M_z будет уменьшаться и отличаться от равновесной макроскопической намагниченности электронной (парамагнитной) подсистемы M_0 (намагниченность в отсутствие микроволновой мощности) фактором $(1-s)$, где s - фактор насыщения. Таким образом, положение линии ЯМР ядерной подсистемы зависит от фактора насыщения.

Если поведение спиновой подсистемы (в отсутствие приложенного микроволнового излучения) определяется законом Кюри, то зависимость дополнительного магнитного поля от фактора насыщения (в международных единицах измерения физических величин СИ) можно записать в виде

$$40 \quad B_{add} = f\chi_0 M_z = f(g\beta)^2 S(S+1)B_0 N(1-s)/(3kT),$$

(1)

где χ_0 - магнитная восприимчивость;

g - g-фактор электронной (парамагнитной) спиновой системы, описываемой спином S ;

- β - электронный магнетон Бора (константа);

- k - константа Больцмана; T - абсолютная температура измерения;

- B_0 - величина индукции внешнего магнитного поля ЯМР спектрометра;

- N - концентрация парамагнитных примесей;
- s - фактор насыщения;
- f - форм-фактор, зависящий от конфигурации исследуемого образца и его расположения относительно направления внешнего магнитного поля.

5 Таким образом, заявленный способ в общем сводится к измерению сдвига ЯМР линий, вызванного наличием микроволнового излучения достаточной и необходимой мощности и дальнейшему определению фактора насыщения согласно уравнению (1).

Заявленное техническое решение поясняется примером конкретного исполнения и графическими изображениями на Фиг.1, 2.

10 На оборудовании Института физики Казанского (Приволжского) федерального университета измерения фактора насыщения описываемым заявителем способом проводились для целого ряда различных объектов - поляризующих агентов и сред (в общей сложности более 30), находящихся в различных агрегатных состояниях (жидкость, суспензия, твердое тело). Все они могли бы быть приведены, как примеры конкретного
15 исполнения, что, однако, по мнению заявителя, потребовало бы неоправданно длинного описания каждого из них. Поэтому, заявителем приведены и сравнены лишь два из них - два водных раствора указанных ниже поляризующих агентов, позволяющие, по мнению заявителя, в полной мере пояснить сущность заявленного технического решения.

В качестве поляризующих агентов для примера конкретного выполнения выбраны
20 известные в исследованиях с применением методов магнитного резонанса вещества - сульфат меди (CuSO_4) и нитроксильный радикал TEMPOL (4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил), разведенные в воде [7, 8]. Ядерная подсистема данных систем содержит протоны - ^1H .

25 Выбор водной подсистемы обусловлен тем, что он соответствует нормальным физиологическим условиям существования и функционирования большинства биологических объектов и тканей и позволяет продемонстрировать преимущества заявленного технического решения применительно к биомедицинским приложениям, достижение результатов использования которого другими приведенными выше
30 техническими решениями либо невозможно [2, 3, 5], либо требуют ряда дополнительных измерений, применения теоретических моделей и вычислений [1, 4], что существенно увеличивает время измерений и снижает точность получаемого результата.

Выбор нитроксильного радикала, помимо его широкого применения в МР
35 приложениях, для примера конкретного выполнения обусловлен еще и тем, что определение фактора насыщения нитроксильного радикала в водных растворах является весьма сложной задачей по ряду причин:

- во-первых, сверхтонкое взаимодействие электронной оболочки с ядром азота ^{14}N приводит к расщеплению линии ЭПР на три компоненты сверхтонкой структуры, отстоящих друг от друга на примерно 45 МГц [6-8], так что насытить электронные
40 переходы полностью возможно лишь при приложении большого значения микроволновой мощности (400 милливольт и более для насыщения электронных переходов указанной системы [5, 8]);

- во-вторых, принятая на сегодняшний момент современная модель расчета фактора насыщения растворов нитроксильных радикалов, учитывающая различные
45 релаксационные и обменные механизмы взаимодействия [9], не имеет простого аналитического выражения и требует знания большого ряда параметров, многие из которых очень сложно измерить экспериментально, при этом такие важные механизмы, как неоднородное уширение, диполь-дипольные взаимодействия фактически не

учитываются, что является существенным недостатком:

- в-третьих, в сильных магнитных полях значение фактора связи для подобного рода систем очень мало, а его значения не определены экспериментально точно [10, 11].

Таким образом, невозможно определить фактор насыщения, используя метод ДПЯ:

5 - в-четвертых, высокие диэлектрические потери в воде приводят к тому, что необходимо лимитировать микроволновую мощность, чтобы не испарить исследуемый раствор;

- в-пятых, выбранная водная система с разведенным нитроксильным радикалом ТЕМРОЛ является быстрорелаксирующей (время продольной спин-решеточной релаксации электронной подсистемы при комнатной температуре в магнитных полях с величиной индукции $B_0=3.4$ Т оценивается как короче чем $4 \cdot 10^{-7}$ с [8]), что требует приложения большого значения микроволновой мощности (400 милливатт и более [8]) для насыщения электронных переходов указанной системы.

15 В примере конкретного выполнения, фактор насыщения s был определен следующим образом.

1. Были взяты растворы указанных поляризующих агентов (парамагнитных примесей) в концентрации около 200 миллимоль/литр (далее мМ) в питьевой воде, качество, жесткость и другие физико-химические параметры которой не контролировались.

20 2. Указанные водные растворы были помещены в длинный тонкий цилиндр, ось которого была перпендикулярна направлению внешнего магнитного поля с индукцией B_0 . В примере конкретного выполнения длинный тонкий цилиндр представлял из себя кварцевую ампулу длиной около 20 мм и внутренним диаметром около 0,4 мм, для которого значение форм-фактора в выбранной геометрии эксперимента было известно из литературы [12], то есть $f=1/2$ в уравнении (1). Значение $B_0=3,4$ Т определялось наличием соответствующего сверхпроводящего магнита, входящего в состав использованной аппаратуры.

30 3. Кварцевые ампулы с образцами помещались поочередно в резонатор двойного электронно-ядерного резонанса импульсного Фурье-спектрометра Bruker 680 со схемой накачки и детектирования для метода ДЭЯР, настроенной на детектирование сигнала ЯМР на частоте протонного резонанса около 145 МГц и частоту микроволнового излучения (частоту ЭПР) около 94 ГГц. Измерения проводились при комнатной температуре ($T=297$ К).

35 4. Экспериментально измерялись положения линии протонного резонанса воды при изменении частоты и мощности микроволнового излучения, а именно:

δ_1 - положение линии протонного резонанса воды при приложении некоторой мощности микроволнового излучения с частотой, нерезонансной с электронными переходами исследуемой системы (в примере конкретного выполнения - 94.5 ГГц),

40 δ_2 - положение линии протонного резонанса воды при приложении той же мощности микроволнового излучения, но с частотой, резонансной с электронными переходами исследуемой системы (в примере конкретного выполнения - 93.8 ГГц).

Поскольку значения g и S в уравнении (1) для примененных поляризующих агентов в водных системах примерно одинаковы и известны из литературы [7], а значения остальных параметров приведены выше, то уравнение (1) для растворов парамагнитных примесей преобразуется в простое соотношение

$$\delta(\text{м.д.}) = 1,62s \quad (2)$$

где

$\delta = \delta_2 - \delta_1$ и представляет собой относительный сдвиг линии протонного резонанса воды, выраженный в миллионных долях (м.д.),

s - определяемый фактор насыщения.

5. На основании уравнения (2) определялся фактор насыщения s при использовании указанных выше радикалов.

Заявленное техническое решение поясняется графическими изображениями на Фиг. 1, 2, где

- на Фиг.1 приведены зависимости относительного сдвига линий протонного резонанса воды для растворенного нитроксильного радикала ТЕМПОЛ в концентрации 200 миллимоль/литр при приложении дополнительного микроволнового излучения на частоте резонансной с электронными переходами электронной (парамагнитной) подсистемы (закрашенные квадратики, 1) и нерезонансной с электронными переходами (открытые кружки, 2), для растворенного CuSO_4 в концентрации 200 миллимоль/литр при приложении дополнительного микроволнового излучения на частоте резонансной с электронными переходами электронной (парамагнитной) подсистемы (звездочки, 3) и нерезонансными с электронными переходами (закрашенные треугольники, 4); таким образом, (1) и (3) представляют из себя зависимости δ_2 (положение линии протонного резонанса воды при приложении мощности микроволнового излучения с частотой, резонансной с электронными переходами исследуемой системы) для растворов ТЕМПОЛ и CuSO_4 , соответственно, а (2) и (4) представляют из себя зависимости δ_1 (положение линии протонного резонанса воды при приложении мощности микроволнового излучения с частотой, нерезонансной с электронными переходами исследуемой системы) для растворов ТЕМПОЛ и CuSO_4 , соответственно, от мощности приложенного микроволнового излучения;

- на Фиг.2 представлена зависимость фактора насыщения (s) от приложенной микроволновой мощности, пересчитанной в соответствии с уравнением (2) из данных, представленных на Фиг.1, а именно зависимости фактора насыщения водных растворов нитроксильного радикала ТЕМПОЛ (закрашенные квадратики) и сульфата меди (звездочки) от значения микроволновой мощности.

Таким образом, заявителем на практическом примере продемонстрированы базовые результаты, позволяющие определить фактор насыщения без приложения большой микроволновой мощности (15 мВт и менее против 400 мВт для полного насыщения электронных переходов у аналогов) в быстрорелаксирующих системах, что невозможно реализовать у аналогов описанных методов, включая прототип [1-5].

На основании полученных данных, приведенных на Фиг.2, для случая конкретного выполнения можно сделать следующие выводы:

1. Максимальный коэффициент увеличения отношения сигнал/шум при использовании нитроксильного радикала ТЕМПОЛ как поляризующего агента в указанных условиях и определенной максимальной величины $s=0.25$ может достигать $330 \cdot 0.11 \cdot 0.25 = 9$, где значение фактора связи 0.11 и максимально теоретически возможного увеличения отношения сигнал/шум для протонов 330 взяты из работы [8]. Это означает, что при применении ТЕМПОЛ как поляризующего агента в условиях данного конкретного выполнения, можно сократить время ЯМР измерений по сравнению с ЯМР измерениями без применения нитроксильного радикала ТЕМПОЛ как поляризующего агента до $(9)^2 = 81$ раз для получения идентичных значений соотношения сигнал/шум или контраста, то есть обеспечивается существенное сокращение времени эксперимента, что ведет к значительному снижению стоимости одного измерения и увеличению пропускной

способности приборов ЯМР или МРТ и т.п.

2. Основываясь на сопоставлении графиков на Фиг.2 - измерения фактора насыщения - сульфат меди является менее эффективным поляризирующим агентом по сравнению с нитроксильным радикалом TEMPO для протонов водных растворов. Таким образом, показано, что заявленный метод определения фактора насыщения s может служить не только для определения его абсолютных (численных) значений, но и как образцовая мера (эталон) для сравнения (сопоставления) других, например, вновь синтезируемых материалов, в том числе и для биомедицинских приложений, с точки зрения оценки их эффективности как поляризирующих агентов с уже известными поляризирующими агентами.

3. Дополнительные измерения на микроволновой частоте, нерезонансной с электронными переходами, могут использоваться для учета температуры нагрева образца, вызванного микроволновым излучением, как показано в примере конкретного выполнения на Фиг.1, см. графики (2) и (4). По известным из литературных источников [13, 14] линейным зависимостям положения линии протонного резонанса, нагрев образцов не превышал 3°C даже при приложении максимально возможных на использованной аппаратуре микроволновых мощностей, в то время, как в прототипе нагревание при приложении требуемой мощности до 400 мВт водных растворов доходит до более чем 100°C [5] и может привести к его разрушению. Таким образом, доказано, что использование заявленного метода не ведет к существенному нагреванию, а значит и значительному изменению физико-химических свойств исследуемого вещества, что особенно важно для биомедицинских приложений при изучении физиологически релевантных объектов.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «новизна», предъявляемому к изобретениям, т.к. совокупность приведенных признаков, приводящих к достижению указанной(ых) цели(ей), не известна из исследованного заявителем уровня техники.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «изобретательский уровень», предъявляемому к изобретениям, т.к. не является очевидным для специалиста вследствие того, что получение фактора насыщения s при малых значениях прикладываемой мощности электромагнитного излучения в особенности в быстрорелаксирующих системах не представляется возможным по методам, известным из выявленного уровня техники см. [1-5], т.к. заявленное техническое решение обеспечивает возможность измерения фактора насыщения s в том числе при малых и весьма малых мощностях электромагнитного излучения.

Техническое решение реализовано на оборудовании Института физики Казанского (Приволжского) федерального университета, соответствует критерию «промышленная применимость», предъявляемому к изобретениям, т.к. заявленные цели реализованы при проведении экспериментов и получены числовые значения факторов насыщения для различных веществ при использовании мощностей электромагнитного излучения до 15 мВт, вместо до 400 и более у аналогов и прототипа.

Источники информации

1. Пул Ч. Техника ЭПР-спектроскопии. М., Мир, 1970, с.386-396./

2. Я.С. Лебедев, В.И. Муромцев. ЭПР и релаксация стабилизированных радикалов М.: Химия, 1972, стр.128-132.

3. И.З. Рутковский, Г.Г. Федорук, А.С. Якубов. Способ исследования насыщения линии электронного парамагнитного резонанса. Авторское свидетельство на изобретение СССР 750354. Заявка: 2628710, 12.06.1978. Опубликовано: 23.07.1980. Бюллетень №27.

4. Hausser K.H. and Stehlik D. Adv. Magn. Reson. 1968, 3, 79

5. Neugebauer P., Krummenacker J.G., Denysenkov V.P., Parigi G., Luchinat C., Prisner T.F. Phys. Chem. Chem. Phys. 15, 6049 (2013).
6. Абрагам А. Ядерный магнетизм. М., Иностран. лит., 1963, 551 с.
7. Бучаченко А.Л., Вассерман А.М. Стабильные радикалы. Электронное строение, реакционная способность и применение. М., Химия, 1973, 408 с.
8. Gafurov M.R. Magnetic Resonance in Solids 2013, 15, 13103
9. Sezer D., Gafurov M., Prandolini M.J., Denysenkov V.P., Prisner T.F. Phys. Chem. Chem. Phys. 2009, 11, 6638.
10. Prandolini M.J., Denysenkov V., Gafurov M., Lyubenova S., Endeward B., Bennati M., Prisner T. Appl. Magn. Reson. 2008, 34, 399.
11. Denysenkov V.P., Prandolini M.J., Krahn A., Gafurov M., Endeward B., Prisner T.F. Appl. Magn. Reson. 2008, 34, 289.
12. Lim A.R., Kim Ch.S. Bull. Magn. Reson. 1992, 240.
13. Teng Q. Structural Biology: Practical NMR Applications. New-York, Springer, 2005, p.19.
14. Wu T., Kendell K.R., Felmlee J.P., Lewis B.D., Ehman R.L. Med. Phys. 2000, 27, 221.

Формула изобретения

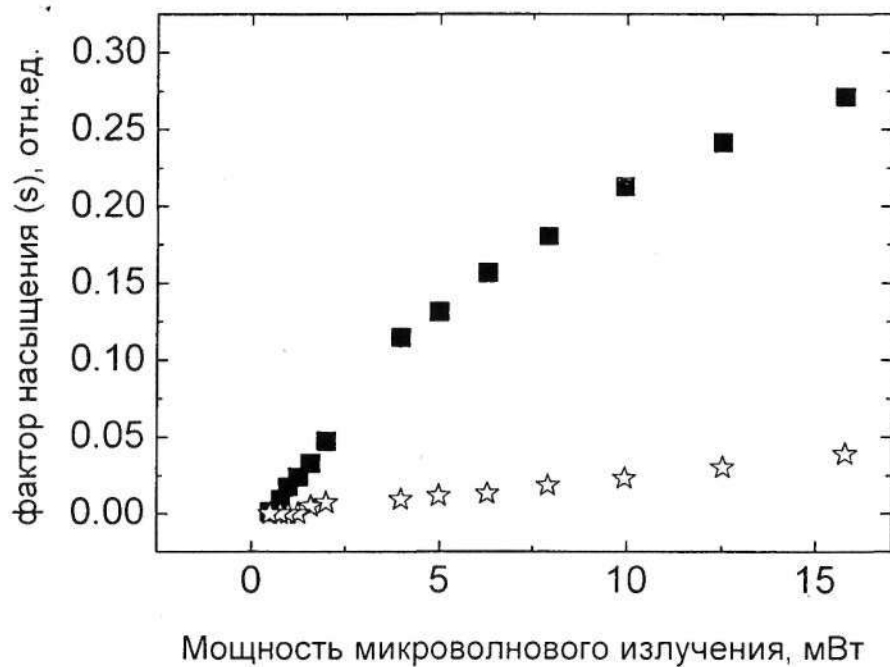
1. Способ определения фактора насыщения электронных переходов парамагнитной подсистемы в веществе, заключающийся в том, что берут вещество, содержащее парамагнитную подсистему, помещают в резонатор двойного электронно-ядерного резонанса спектрометра ЯМР, МРТ, ДЭЯР или ДПЯ со схемой накачки на частоте(ах) электронного резонанса и детектирования, на частоте(ах) ядерного резонанса, измеряют положение линии ядерного резонанса вещества δ_1 при приложении некоторой мощности микроволнового излучения с частотой нерезонансной с электронными переходами электронной подсистемы, далее измеряют положение линии ядерного резонанса вещества δ_2 при приложении той же мощности микроволнового излучения на частоте резонансной с электронными переходами электронной подсистемы, после чего сравнивают сдвиги линии ядерного резонанса веществ δ_1 и δ_2 и определяют искомый фактор насыщения из сопоставления результатов измерений друг с другом, а именно из относительного сдвига линии ядерного резонанса $\delta = \delta_2 - \delta_1$.

2. Способ по п.1, где указанный способ применяется для исследований любых веществ, находящихся в жидкой фазе.

3. Способ по п.2, где указанный способ применяется для исследований водных растворов, содержащих парамагнитные примеси и/или поляризующие агенты.

4. Способ по п.3, где указанный способ применяется для исследований водных растворов нитроксильных радикалов с детектированием протонного резонанса воды.

(Зависимость фактора насыщения (s) от мощности приложенного микроволнового излучения, на примере водных растворов с растворенными радикалами CuSO_4 (звездочки) и TEMPOL (закрашенные квадратики).



Фиг. 2