

В «арсенале» не только фармацевтов, но и врачей

Ядерный магнитный резонанс — сугубо физическое явление, позволившее создать уникальный метод исследования химической структуры индивидуальных органических соединений, который получил широчайшее применение у химиков и фармацевтов. Кроме того, это явление легло в основу магнитно-резонансной томографии, которая является единственным методом неинвазивной диагностики, позволяющей получить объемное изображение любых исследуемых внутренних органов человека. Эти выдающиеся разработки были отмечены целым рядом Нобелевских премий

ВЫДАЮЩЕЕСЯ ОТКРЫТИЕ

Явление протонного магнитного резонанса было открыто в 1946 г. американскими исследователями Феликсом Блохом и Эдвардом Перселлом. Суть его состоит в следующем. Ядра атома водорода — протоны — обладают отличным от нуля магнитным моментом (представляют собой своего рода микроскопические компасы), поэтому, если их поместить во внешнее сильное магнитное поле, то стрелки такого «комаса» ориентируются вдоль его силовых линий. В соответствии с законами квантовой механики вектор магнитного момента протона может быть ориентирован как параллельно вектору магнитного поля (состояние с низкой энергией), так и антипараллельно (состояние с высокой энергией), при этом между такими состояниями могут осуществляться переходы, которым будет соответствовать определенная частота в диапазоне радиоволн. Таким образом, если образец из вещества, содержащего атомы водорода, поместить в постоянное магнитное поле и направить на него радиоволну именно той частоты, с которой осуществляются переходы между вышеуказанными уровнями энергии, то возникнет резонанс этих частот (откуда и произошло название рассматриваемого явления). При этом параллельно ориентированные ядра будут поглощать энергию радиоволны и переходить из низкоэнергетического состояния в высокоэнергетическое. По величине поглощенной энергии можно судить о количестве протонов в исследуемом веществе и о некоторых других характеристиках образца.

Магнитный резонанс можно наблюдать не только для протонов, но и для некоторых других ядер, обладающих магнитным моментом, поэтому общее название данного явления — «ядерный магнитный резонанс» (ЯМР). Ученые, открывшие этот эффект в 1952 г., были удостоены Нобелевской премии по физике.

МОЩНЫЙ ИНФОРМАТИВНЫЙ МЕТОД

Сам по себе магнитный резонанс остался бы не более чем занятным физическим явлением, если бы не магнитные взаимодействия ядер друг с другом и с электронной оболочкой молекулы. Эти взаимодействия влияют на параметры резонанса, и с их помощью при использовании метода ЯМР можно получать разнообразную информацию о свойствах молекул — их ориентации, конформации, химическом обмене, вращательной и трансляционной динамике и т.д. Так появилась

ЯМР-спектроскопия, в которой, в отличие от УФ- и ИК-спектроскопии, использован другой диапазон длин волн — метровый.

Вскоре этот вид спектроскопии стал очень мощным инструментом для исследования веществ на молекулярном уровне, который нашел широкое применение не только в физике, но и, главным образом, в химии и молекулярной биологии. Строго говоря, это не один метод, а большое число разнообразных типов экспериментов, то есть импульсных последовательностей. Несмотря на то что все они основаны на явлении ЯМР, каждый из этих экспериментов предназначен для получения конкретной специфической информации.

Одно из основных достоинств ЯМР состоит в том, что, с одной стороны, его природные зонды, то есть магнитные ядра, распределены по всей молекуле, а с другой — он позволяет отличать эти ядра друг от друга и получать пространственно-селективные данные о свойствах молекулы. Почти все остальные методы дают информацию либо усредненную по всей молекуле, либо только о какой-то одной ее части.



Интересно отметить, что в 1991 г. Нобелевскую премию по химии получил швейцарец Ричард Эрнст, работавший в знаменитой Швейцарской высшей Технической школе в Цюрихе. Он был удостоен ее за развитие методов многомерной ЯМР-спектроскопии, которые позволили кардинально повысить информативность ЯМР-экспериментов. В 2002 г. лауреатом Нобелевской премии, также по химии, стал Курт Вютрих, работавший с Эрнстом в соседних зданиях в той же Технической школе. Ему была присуждена премия за разработку методов определения трехмерной структуры белков в растворе. До этого единственным методом, позволяющим определять пространственную конформацию больших биомолекул, был только рентгеноструктурный анализ.

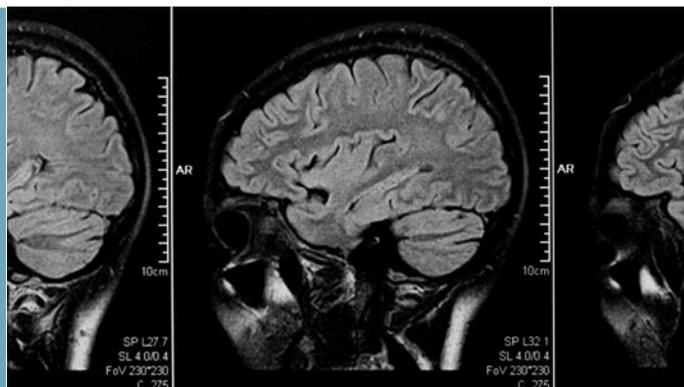
«ПРОПИСАН» В ВЕДУЩИХ ФАРМАКОПЕЯХ МИРА

Известно, что одним из основных направлений совершенствования методологии фармацевтической экспертизы лекарственных субстанций является разработка и внедрение новых аналитических методов контроля их качества, основанных на современных технологиях. При этом предпочтение отдают прямым неdestructивным методам анализа, отвечающим требованиям информативности, экспрессности и достоверности, которые позволяют исследовать химические превращения и определять структуры побочных и промежуточных продуктов на всех стадиях аналитического контроля. Именно таким требованиям отвечает метод ЯМР-спектроскопии. Поэтому не удивительно, что в настоящее время он описан в ведущих фармакопеях мира (Европейской, США, Японии) и рекомендован для установления подлинности ряда лекарственных субстанций (например, тобрамицина, бузерелина, гозерелина, низкомолекулярного гепарина, орфенадрин цитрата, эноксапарина натрия и др.). Для определения других показателей качества субстанций (идентификация примесей и остаточных органических растворителей, количественное определение, исследование стабильности) по-прежнему применяют традиционные физико-химические методы анализа, прежде всего различные варианты хроматографии (ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойная хроматография), а также ИК- и УФ-спектроскопию, характерной особенностью которых является необходимость использования стандартных образцов. В настоящее время ЯМР-спектроскопия не только дополняет традиционные методы аналитического контроля субстанций, но и с успехом может их заменять, решая те же задачи более эффективно и позволяя осуществлять тонкие структурные исследования, недоступные ранее. Метод является универсальным средством для комплексного решения химико-аналитических задач при проведении фармацевтической экспертизы.

«ЧУДЕСА» ДИАГНОСТИКИ

Идея обработать резонансные сигналы протонов, находящихся в составе молекул воды человеческого организма, чтобы получить информацию о ее содержании в разных тканях, появилась в 70-х годах прошлого столетия и привела к созданию метода магнитно-резонансной томографии (МРТ; *англ.*: MRI — magnetic resonance imaging), что стало прорывом в медицине, диагностике и лечении. Слово «ядерный» в названии метода авторы намеренно опустили, поскольку в сознании обывателей оно могло ассоциироваться

Основная задача врачей при установлении диагноза — определить места уплотнений, разрежений, кровяных сгустков в ткани, что позволяет сделать МРТ



с радиоактивными изотопами, вредными излучениями и т.п. В 2003 г. Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена американскому и британскому ученым Полу Лотербуру и Питеру Мэнсфилду за исследования в области МРТ.

В чем же состоит отличие МРТ от обычного ЯМР? Как и в случае ЯМР, объект исследования (в данном случае — человека) помещают в постоянное магнитное поле, а затем облучают радиоволнами в метровом диапазоне. Для удобства измерения источниками радиоволн служат катушки, по форме повторяющие контуры той или иной части тела. Одно из основных отличий заключается в том, что одновременно начинают работать три градиентных магнита, дополнительно генерирующих более слабое магнитное поле. Поле каждого из этих магнитов имеет градиент, то есть плавно меняется — возрастает или снижается — в одном из направлений трехмерного пространства. Поэтому каждую точку пространства характеризует свое значение напряженности магнитного поля. Это и дает возможность регистрировать сигнал ЯМР от небольшого участка тела (условно говоря, кубика, сторона которого составляет 1–3 мм). Сигналы от кубиков, расположенных в одной плоскости, создают картину тонкого слоя. Метод позволяет сканировать любую часть тела в нужном направлении. Именно за разработку этого технологического новшества Пол Лотербур получил Нобелевскую премию.

Основная задача врачей при установлении диагноза — определить места уплотнений, разрежений, кровяных сгустков в ткани, что позволяет сделать МРТ. При выключении электромагнитного излучения протоны относительно медленно возвращаются в исходное состояние, то есть релаксируют. При этом они испускают электромагнитные волны, которые регистрируются катушками. Скорость затухания резонанса, а также амплитуда испускаемых сигналов напрямую зависят от свойств ткани: плотности, содержания воды, однородности. После соответствующей математической обработки эти сигналы превращаются в изображение на экране компьютера. За то, что в считанные секунды врач может увидеть, как выглядит большой орган, мы должны быть благодарны лауреату Нобелевской премии Питеру Мэнсфилду.

На сегодня в мире используются десятки тысяч магнитно-резонансных томографов, без которых не обходится практически ни одно крупное лечебное учреждение в большинстве стран мира. С помощью этого неинвазивного метода уже сейчас можно с высокой вероятностью диагностировать злокачественные опухоли, дистрофические поражения сосудов и сердца, органов грудной и брюшной полости, поражение лимфатических узлов, воспалительные процессы, кисты, инсульт и многие другие патологии. Возможности же применения этого метода в будущем ограничены только рамками нашего воображения.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук