

*На правах рукописи*

ТРЕПАКОВА Александра Игоревна

РАЗВИТИЕ МЕТОДА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ  
ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПО ЯДРАМ  $^{13}\text{C}$  И  $^{15}\text{N}$  ПОЛЯРИЗОВАННЫХ  
ПАРАВОДОРОДОМ МОЛЕКУЛ

1.3.17 - Химическая физика, горение и взрыв,  
физика экстремальных состояний вещества

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Новосибирск – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук

**Научный  
руководитель**

**Коптюг Игорь Валентинович**  
член-корреспондент РАН, профессор, доктор химических наук, руководитель научного направления МТЦ СО РАН

**Официальные  
оппоненты**

**Бабайлов Сергей Павлович**  
доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории химии полиядерных металл-органических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН), Новосибирск

**Морозов Евгений Владимирович**  
кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной спектроскопии и анализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук - обособленное подразделение ФИЦ КНЦ СО РАН (ИХХТ СО РАН), г. Красноярск

**Ведущая  
организация**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», (МГУ им. М.В. Ломоносова), г. Москва

Защита диссертации состоится “ 22 ” ноября 2023 года в 15:00 на заседании Диссертационного совета 24.1.150.01 при ФГБУН Институте химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН) по адресу: 630090, Новосибирск, ул. Институтская, д. 3, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИХКГ СО РАН и на сайте <http://kinetics.nsc.ru>. Текст автореферата размещён на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <http://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, Институтская, 3, ИХКГ СО РАН, учёному секретарю диссертационного совета 24.1.150.01; e-mail: [ref\\_dissovet@kinetics.nsc.ru](mailto:ref_dissovet@kinetics.nsc.ru).

Автореферат разослан “        ” \_\_\_\_\_ 2023 года

Учёный секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат химических наук



И. П. Поздняков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В настоящее время методы ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) получили широкое распространение не только в научных исследованиях, но и в медицинской диагностике. В научной практике данные методы используют для изучения протекания химических реакций, структур соединений, построения карт скоростей и температурных карт. В медицине МРТ используют для диагностики заболеваний, обнаружения патологических и воспалительных процессов, выявления опухолей. Такое большое распространение в медицине МРТ получила благодаря тому, что данный метод используется неинвазивно, то есть без вмешательства в организм и протекающие в нем биологические процессы.

Методы ЯМР и МРТ основаны на явлении магнитного резонанса. Интенсивность сигнала данных методов напрямую пропорциональна поляризации ядерных спинов в исследуемом образце. Поляризацией в ЯМР называется степень ориентации связанных с ядерным спином дипольных магнитных моментов по отношению к приложенному магнитному полю. Величина поляризации определяется разностью населенностей спиновых подуровней энергии с проекцией ядерного спина вдоль магнитного поля и против него. Из-за того, что энергия взаимодействия ядерных спинов с внешним магнитным полем крайне мала, разность населенностей спиновых состояний, определяемая в условиях теплового равновесия распределением Больцмана, также чрезвычайно мала. По этой причине методы ЯМР и МРТ обладают низкой чувствительностью в условиях теплового равновесия. В настоящий момент решение данной проблемы мировым научным сообществом осуществляется с помощью методов гиперполяризации. Они создают гиперполяризацию, то есть неравновесную заселенность спиновых уровней, что позволяет увеличить энергию взаимодействия ядерных спинов с внешним магнитным полем и, как следствие, чувствительность. В настоящее время развитию и применению методов гиперполяризации ядерных спинов в мировой научной практике уделяется огромное внимание.

В данной работе использовались два метода: индуцированная параводородом поляризация ядер (ИППЯ) [1, 2] и усиление сигнала в процессе обратимого обмена (SABRE) [3]. Они основаны на использовании параводорода в реакции гидрирования в случае ИППЯ или в обратимом обмене в комплексе в случае SABRE. Параводородом называется спиновый изомер водорода, который обладает полным ядерным спином, равным нулю. Сам по себе параводород не наблюдаем в ЯМР. Однако соединения, которые гиперполяризованы с помощью

методов ИППЯ или SABRE, обладают интенсивностью сигнала на 4-5 порядков большей, чем в случае теплового равновесия (без использования методов гиперполяризации).

Такое увеличение интенсивности сигнала значительно расширяет область применимости методов ЯМР и МРТ и позволяет наблюдать процессы и соединения, недоступные ранее. Например, значительное повышение чувствительности становится возможным при регистрации сигналов не только от протонов, но и от гетероядер ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  и др.). Основной проблемой использования гетероядер для регистрации сигнала является низкая интенсивность сигнала, которая возникает не только из-за низкой чувствительности метода, но и свойств самих гетероядер. Так, например, гиромагнитное отношение ( $\gamma$ ) протонов примерно в 4 раза больше, чем  $\gamma$  ядер  $^{13}\text{C}$  и примерно в 10 раз больше, чем  $\gamma$  ядер  $^{15}\text{N}$ . Кроме того, естественное содержание изотопа  $^1\text{H}$  в 100 раз больше, чем изотопа  $^{13}\text{C}$  и  $\sim 280$  раз больше, чем изотопа  $^{15}\text{N}$ . Из-за того, что интенсивность сигнала в ЯМР и МРТ пропорциональна  $\gamma$ , и естественному содержанию изотопа, ее значение в экспериментах с регистрацией сигнала по гетероядрам намного меньше, чем в экспериментах с регистрацией по протонам. В связи с этим методы гиперполяризации не только улучшают уже существующие методы исследований с помощью ЯМР и МРТ, но и увеличивают области применимости методов. В данной работе метод МРТ был применен для получения МР изображений с использованием ядер  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ . В качестве объектов исследования были выбраны преимущественно совместимые с живыми организмами молекулы, которые в дальнейшем могут выступать в качестве контрастных агентов в *in vivo* исследованиях.

Таким образом, данная диссертационная работа посвящена решению актуальной проблемы – развитию гетероядерной магнитно-резонансной томографии с использованием методов гиперполяризации на основе параводорода.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время существует довольно много методов гиперполяризации ядерных спинов. Из них наиболее широко применяемыми являются динамическая поляризация ядер, спин-обменная накачка благородных газов, использование низких температур, ИППЯ и SABRE. Несмотря на то, что многие методы известны и применяются с конца XX столетия, методы гиперполяризации на основе параводорода для получения МР изображений по гетероядрам активно используются только с 2000-х годов. Наиболее популярными гетероядрами для регистрации сигнала являются  $^{13}\text{C}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{19}\text{F}$ . Исследования с ядрами  $^{15}\text{N}$  для регистрации МР изображений с применением методов гиперполяризации на основе параводорода отсутствовали до начала работ по теме данной диссертационной работы. Помимо создания гиперполяризации важным

шагом является перенос поляризации на интересующее гетероядро. Для переноса существует два метода – применение слабых магнитных полей или импульсных последовательностей. Импульсные последовательности для переноса поляризации на гетероядро давно использовались в исследованиях ЯМР, однако, не применялись в МРТ экспериментах. В данной работе впервые объединено использование импульсных последовательностей для переноса поляризации на гетероядро и гиперполяризации на основе параводорода для получения МР изображений по гетероядрам.

#### **Объект и предмет исследования**

**Объект исследования** –  $^{13}\text{C}$ -этилацетат,  $^{13}\text{C}$ -аллилпируват,  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазол,  $^{15}\text{N}_2$ -метронидазол,  $^{15}\text{N}_3$ -метронидазол,  $^{15}\text{N}$ -никотинамид, фампридин,  $^{15}\text{N}$ -фампридин, 4-диметиламинопиридин.

**Предмет** – способы переноса поляризации на гетероядро, возможность получение 2М и 3М МРТ изображений с использованием гетероядра для регистрации сигнала.

#### **Цель работы**

Цель работы – развитие метода гетероядерной магнитно-резонансной томографии с применением методов гиперполяризации на основе параводорода. Для достижения цели в работе были решены следующие задачи:

- 1) Изучить эффективность различных методов для переноса поляризации на гетероядро в экспериментах по гетероядерной томографии с использованием индуцированной параводородом поляризации ядер с гидрированием по боковой цепи;
- 2) Изучить возможность применения импульсных последовательностей для переноса поляризации на гетероядро в экспериментах по гетероядерной томографии с использованием методов гиперполяризации на основе параводорода;
- 3) Определить подходящие импульсные последовательности для регистрации МР изображений по гетероядрам в экспериментах с использованием методов гиперполяризации на основе параводорода;
- 4) Оценить возможность использования методов гиперполяризации на основе параводорода для биомедицинских исследований.

#### **Научная новизна результатов**

Проведено сравнение двух способов переноса поляризации на гетероядро в методе индуцированной параводородом поляризации ядер (ИППЯ) с гидрированием по боковой цепи для таких соединений как  $^{13}\text{C}$ -этилацетат и  $^{13}\text{C}$ -аллилпируват.

Выполнены  $^{13}\text{C}$  2М МРТ  $^{13}\text{C}$ -этилацетата и  $^{13}\text{C}$ -аллилпирувата, которые были гиперполяризованы с использованием метода ИППЯ с

гидрированием по боковой цепи и импульсных последовательностей типа INEPT для переноса поляризации на гетероядро.

Были получены  $^{15}\text{N}$  2М МРТ  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазола,  $^{15}\text{N}_2$ -метронидазола и  $^{15}\text{N}_3$ -метронидазола с использованием метода SABRE и слабых магнитных полей для переноса поляризации на гетероядро. Для  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазола были зарегистрированы 16 последовательных  $^{15}\text{N}$  2М МР изображений, которые позволяют проследить за изменениями сигнала во времени.

Показано, что импульсная последовательность SLIC-SABRE для переноса поляризации на гетероядро применима для МРТ исследований с регистрацией сигнала по ядрам  $^{15}\text{N}$ .

С помощью SLIC-SABRE гиперполяризованы такие соединения как  $^{15}\text{N}$ -никотинамид, фампридин,  $^{15}\text{N}$ -фампридин, 4-диметиламинопиридин.

Проведено сравнение двух импульсных последовательностей для регистрации  $^{15}\text{N}$  МР изображений в экспериментах с использованием метода SLIC-SABRE.

Получены 2М  $^{15}\text{N}$  МР изображения  $^{15}\text{N}$ -никотинамида, фампридина,  $^{15}\text{N}$ -фампридина, 4-диметиламинопиридина с использованием метода SLIC-SABRE.

Получено 3М  $^{15}\text{N}$  МР изображение фампридина с использованием метода SLIC-SABRE.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Впервые получены МР изображения по ядрам  $^{15}\text{N}$  с использованием метода SLIC-SABRE. Для  $^{15}\text{N}$ -никотинамида, фампридина,  $^{15}\text{N}$ -фампридина, 4-диметиламинопиридина получены 2М  $^{15}\text{N}$  МР изображения, для фампридина также получено 3М  $^{15}\text{N}$  МР изображение. Для каждого из субстратов были оптимизированы условия эксперимента и параметры импульсной последовательности SLIC-SABRE. В перспективе методология по получению  $^{15}\text{N}$  МР изображений с помощью метода SLIC-SABRE является фундаментом для дальнейших практических применений в биомедицинской практике и для создания новых контрастных агентов.

Проведено сравнение эффективности методов переноса поляризации на гетероядро в исследованиях по  $^{13}\text{C}$  МРТ с использованием ИППЯ с гидрированием по боковой цепи. Данные результаты дополняют имеющиеся текущие знания в области гетероядерной МРТ.

Получены МР изображения по ядрам  $^{15}\text{N}$  с использованием метода SABRE и слабых магнитных полей для переноса поляризации для таких субстратов как  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазол,  $^{15}\text{N}_2$ -метронидазол и  $^{15}\text{N}_3$ -метронидазол. Показано, что метод SABRE в совокупности с использованием слабых магнитных полей для переноса поляризации обеспечивают достаточную интенсивность сигнала, чтобы зарегистрировать последовательные изображения и пронаблюдать динамику изменения  $^{15}\text{N}$  МР изображения.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

В качестве основного метода исследования в диссертационной работе использовались спектроскопия ядерного-магнитного резонанса и магнитно-резонансная томография. Для усиления сигнала использовались методы индуцированной параводородом поляризации ядер и усиления сигнала в процессе обратимого обмена. Перенос поляризации на гетероядра проводился с использованием слабых магнитных полей и импульсных последовательностей.

### **Положения, выносимые на защиту**

1) Результаты экспериментального сравнения двух методов по переносу поляризации на гетероядро  $^{13}\text{C}$  в МРТ исследованиях с использованием индуцированной параводородом поляризации ядер. Использование слабых магнитных полей для переноса поляризации дает более высокие значения поляризации ядер  $^{13}\text{C}$  и отношения сигнал/шум на МР изображениях таких соединений, как  $^{13}\text{C}$ -этилацетат и  $^{13}\text{C}$ -аллилпируват, чем использование импульсных последовательностей типа INEPT.

2) Интенсивность сигнала, достигнутая методом SABRE с переносом поляризации на гетероядро  $^{15}\text{N}$  с помощью слабого магнитного поля, является достаточной для регистрации МР изображений по ядрам  $^{15}\text{N}$  таких соединений, как  $^{15}\text{N}_2$ -метронидазол,  $^{15}\text{N}_3$ -метронидазол и  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазол.

3) Подход для получения МР изображений по ядрам  $^{15}\text{N}$  с использованием метода SLIC-SABRE. На примере ряда соединений (никотинамид, 4-диметиламинопиридин, фампридин) показано, что наиболее оптимальной для этого является импульсная последовательность FLASH.

4) Экспериментально установленная возможность получения двумерных и трехмерных МР изображений по ядрам  $^{15}\text{N}$  с использованием метода SLIC-SABRE в комбинации с томографической импульсной последовательности FLASH.

### **Личный вклад соискателя**

Автор участвовал в планировании экспериментов, их проведении, анализе экспериментальных данных, обсуждение полученных результатов и их интерпретации. Автор участвовал в проведении всех исследований, описанных в работе, за исключением некоторых частей:

- спектроскопические исследования в работах с метронидазолом и ниморазолом на приборе 1.4 Тл (проведены к.х.н. О.Г. Сальниковым);
- моделирование уровней поляризации в экспериментах с использованием слабых магнитных полей и импульсных последовательностей типа INEPT для этилацетата и аллилпирувата (проведены В.П. Козиненко);

- эксперименты по подтверждению правильности выбранного слабого магнитного поля для переноса поляризации на гетероядро в молекулах этилацетата и аллилпирувата (проведены В.П. Козиненко);

- моделировании импульсной последовательности SLIC-SABRE для пиридина и фампридина (выполнено к.ф.-м.н. А.Н. Правдивцевым).

Подготовка тезисов докладов и статей проводилась автором совместно с научным руководителем и соавторами работ.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследований**

Достоверность экспериментальных данных, анализа и выводов работы обеспечены использованием современного экспериментального оборудования и тщательной подготовкой к исследованию, а также высокой степенью воспроизводимости результатов экспериментов. Полученные экспериментальные данные согласуются с построенными теоретическими моделями и находятся в согласии с литературными данными, работами других групп. Корректность результатов работы также признана мировым научным сообществом, что подтверждается публикациями в ведущих рецензируемых международных журналах соответствующей тематики.

Основные результаты работы изложены в 7 статьях и были лично представлены автором и обсуждальсь на следующих школах и конференциях: OpenBio 2022 (Новосибирск, Россия, 2022), X International Voevodsky Conference "Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes" (Новосибирск, Россия, 2022), EUROISMAR-2019 (Берлин, Германия, 2019), ICMRM-2019 (Париж, Франция, 2019), Международная научная студенческая конференция МНСК-2019 (Новосибирск, Россия, 2019), The 7<sup>th</sup> Cross-Strait Magnetic Resonance Symposium (Тайбэй, Тайвань, 2018), V International School for Young Scientists (Санкт-Петербург, Россия, 2018).

### **Соответствие специальности 1.3.17 – химическая физика, горение и взрыв, физика экстремальных состояний вещества**

Диссертационная работа соответствует п. 1 «Атомно-молекулярная структура химических частиц и веществ, механизмы химического превращения, молекулярная, энергетическая, химическая и спиновая динамика элементарных процессов, теории скоростей химических реакций и экспериментальные методы исследования структуры и динамики химических превращений, в том числе в межзвездной среде» Паспорта данной специальности.

### **Связь работы с научными программами и грантами**

Работа проводилась по плану НИР Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института «Международного томографического центра» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск), в рамках проектов РФФИ 19-53-12013



(руководитель И.В. Коптюг), РФФИ 19-43-540004 (руководитель И.В. Коптюг), РФФИ 19-29-10003 (руководитель И.В. Коптюг), РФФИ 18-43-543023 (руководитель Н.В. Чуканов), РФФИ 18-33-20019 (руководитель И.В. Сковпин), РФФИ 17-54-33037 (руководитель И.В. Коптюг), РФФИ 16-03-00407 (руководитель И.В. Коптюг), РФФИ 19-13-00047 (руководитель И.В. Коптюг), РФФИ 17-73-20030 (руководитель К.В. Ковтунов), РФФИ 21-73-10105 (руководитель О.Г. Сальников).

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и основных выводов, списка используемых сокращений, списка литературы и приложения. Полный объем диссертации составляет 171 страницу с 58 рисунками (из них 2 в приложении) и 4 таблицами. Список литературы содержит 172 наименования.

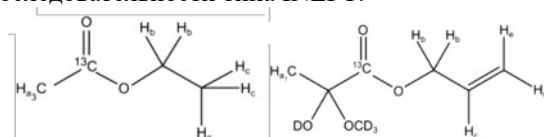
### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Первая глава** представляет собой обзор работ, посвященных развитию метода магнитно-резонансной томографии с использованием гетероядер для регистрации сигнала. Приводится описание различных методов гиперполяризации, позволяющих увеличить интенсивность сигнала МРТ, при этом особый акцент делается на методах на основе параводорода и способам переноса поляризации на гетероядро. Также приводится обсуждение работ по использованию методов гиперполяризации в гетероядерной магнитно-резонансной томографии. Подчеркивается, что в литературе отсутствуют работы по сравнению эффективности методов по переносу поляризации на гетероядро в контексте МРТ. Также слабо представлены работы с использованием импульсных последовательностей для переноса поляризации на гетероядро для исследований МРТ. В данной главе также уделяется внимание применимости методов гиперполяризации для исследований биологических объектов методом МРТ, и описываются необходимые шаги для перехода от экспериментов *in vitro* к исследованиям *in vivo*. Отдельным разделом в данной главе представлено описание исследуемых молекул и их производных, а также их биологическая значимость.

**Вторая глава** содержит описание материалов, реактивов и экспериментальных методов, использованных в диссертационном исследовании. *В разделе 2.1.* описываются материалы и реактивы, с помощью которых были получены исследуемые образцы. *В разделе 2.2.* кратко описаны методики обогащения водорода пара-фракцией. *В разделе 2.3. и 2.4.* описываются методики проведения экспериментов ИППЯ и SABRE, соответственно. *В разделе 2.5.* детально представлены параметры томографических последовательностей, используемых в экспериментах.

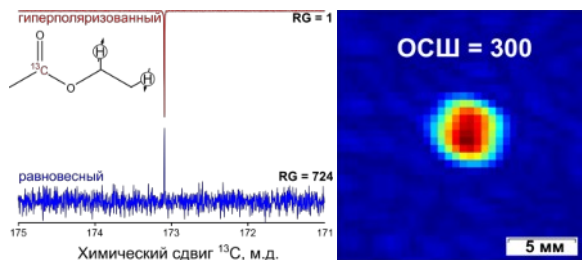
**Третья глава** диссертационной работы посвящена представлению и обсуждению полученных результатов. *В разделе 3.1.* представлено

сравнение эффективности методов переноса поляризации в экспериментах с использованием ИППЯ с гидрированием по боковой цепи для таких соединений, как  $^{13}\text{C}$ -этилацетат и  $^{13}\text{C}$ -аллилпируват (рис. 1). В качестве методов для переноса поляризации были выбраны слабые магнитные поля и импульсные последовательности типа INEPT.



**Рисунок 1.**  $^{13}\text{C}$ -этилацетат и  $^{13}\text{C}$ -аллилпируват.

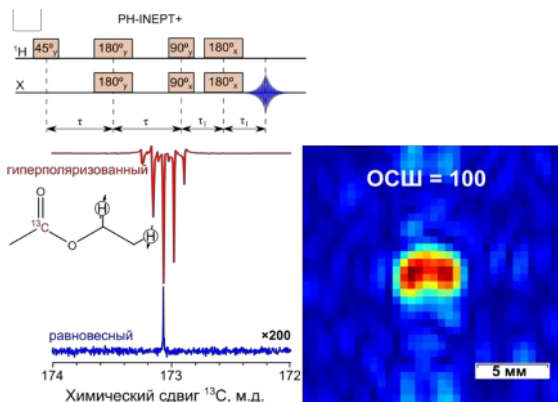
Во всех экспериментах с винилацетатом, обогащенным изотопом  $^{13}\text{C}$ , конверсия в  $^{13}\text{C}$ -этилацетат составляла 40%. В экспериментах ЯМР с переносом поляризации с помощью слабых магнитных полей (400 нТл) усиление сигнала ( $\mathcal{E}$ ) составило 1100 раз, что соответствует уровню поляризации  $^{13}\text{C}$   $P(^{13}\text{C}) = 0.65 \pm 0.05\%$  в магнитном поле 7.1 Тл (рис. 2). В экспериментах МРТ использовался томограф с магнитным полем 9.4 Тл. Полученное МР изображение обладает пространственным разрешением  $0.48 \times 1.92 \text{ мм}^2/\text{пиксель}$  (после заполнения нулями –  $0.48 \times 0.48 \text{ мм}^2/\text{пиксель}$ ) и отношением сигнал-шум (ОСШ) = 300 (рис. 2).



**Рисунок 2.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  для  $^{13}\text{C}$ -этилацетата и МР изображение, полученное по ядрам  $^{13}\text{C}$ . Красный спектр получен с применением ИППЯ с переносом поляризации с помощью слабого магнитного поля. Синий спектр – без использования метода гиперполяризации

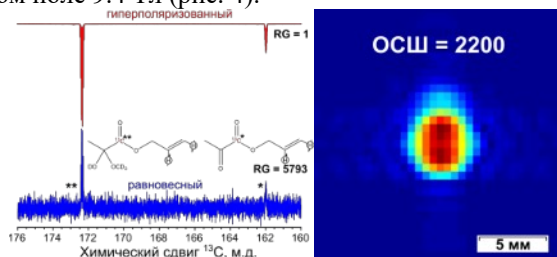
Далее для  $^{13}\text{C}$ -этилацетата была оптимизирована импульсная последовательность для переноса поляризации PH-INEPT+ (рис. 3): оптимальные значения задержек составили  $\tau = 57 \text{ мс}$  и  $\tau_1 = 284 \text{ мс}$ . Используя оптимизированную последовательность PH-INEPT+ в экспериментах ЯМР было получено значение  $P(^{13}\text{C}) = 0.19 \pm 0.02\%$  в магнитном поле 7.1 Тл (рис. 3). В экспериментах МРТ использовались

такие же параметры импульсной последовательности для регистрации сигнала, как и в экспериментах со слабыми магнитными полями. В результате было получено МР изображение с ОСШ = 100 (рис. 3). Уровни поляризации, как и значения ОСШ, отличаются  $\sim 3$  раза и больше в экспериментах с использованием слабых магнитных полей для переноса.



**Рисунок 3.** Последовательность RH-INEPT+, спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  для  $^{13}\text{C}$ -этилацетата и МР изображение, полученное по ядрам  $^{13}\text{C}$ . Красный спектр получен с применением ИППЯ с переносом поляризации с помощью импульсной последовательности RH-INEPT+. Синий спектр получен без использования метода гиперполяризации.

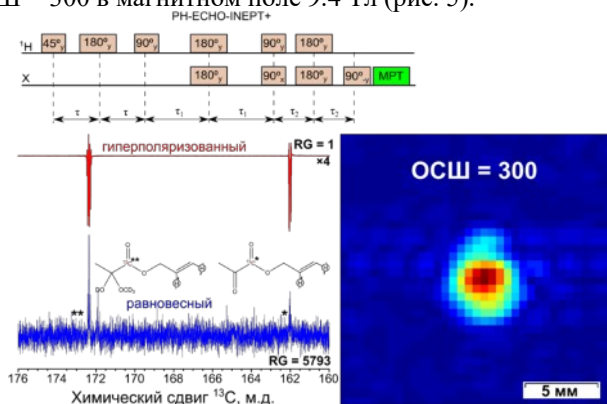
Аналогичные эксперименты были проведены для  $^{13}\text{C}$ -аллилпирувата. Конверсия  $^{13}\text{C}$ -пропаргилпирувата в  $^{13}\text{C}$ -аллилпируват составила 80-90%. В экспериментах ЯМР с использованием слабых магнитных полей (200 нТл) для переноса поляризации полученный уровень  $P(^{13}\text{C})$  составил  $3.95 \pm 0.05\%$  в поле 7.1 Тл (рис. 4). В экспериментах МРТ было получено изображение со значением ОСШ = 2200 в магнитном поле 9.4 Тл (рис. 4).



**Рисунок 4.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $^{13}\text{C}$ -аллилпирувата и МР изображение, полученное по ядрам  $^{13}\text{C}$ . Красный спектр получен с применением ИППЯ с переносом

поляризации с помощью слабого магнитного поля. Синий спектр – без использования метода гиперполяризации

В продукте гидрирования  $^{13}\text{C}$ -пропаргилпирувата протоны из молекулы параводорода находятся на расстоянии 4-5 связей от целевого ядра  $^{13}\text{C}$ , в то время как в продукте гидрирования  $^{13}\text{C}$ -винилацетата они расположены на расстоянии 3-4 связей от целевого ядра. В результате эффективность последовательности РН-INEPT+ существенно ниже для  $^{13}\text{C}$ -аллилпирувата, поэтому она была заменена на последовательность РН-ЕСНО-INEPT+ (рис.5). Основная идея РН-ЕСНО-INEPT+ заключается в последовательном переносе поляризации на гетероядро через промежуточную группу ядер. В случае с  $^{13}\text{C}$ -аллилпируватом промежуточными являются протоны метиленовой группы в аллильном фрагменте. Оптимальные значения задержек составили  $\tau = 115$  мс,  $\tau_1 = 45$  мс и  $\tau_2 = 35$  мс. В результате оптимизации значение  $P(^{13}\text{C})$  составило  $0.66 \pm 0.04\%$  в магнитном поле 7.1 Тл, а в экспериментах МР изображения обладают ОСШ = 300 в магнитном поле 9.4 Тл (рис. 5).



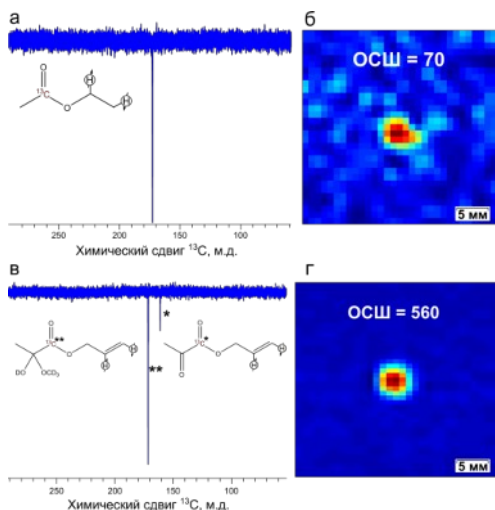
**Рисунок 5.** Последовательность РН-ЕСНО-INEPT+, спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  для  $^{13}\text{C}$ -аллилпирувата и МР изображение, полученное по ядрам  $^{13}\text{C}$ . Красный спектр получен с применением ИППЯ с переносом поляризации с помощью импульсной последовательности РН-ЕСНО-INEPT+. Синий спектр получен без использования метода гиперполяризации.

Таким образом, значение  $P(^{13}\text{C})$  и ОСШ больше в  $\sim 6-7$  раз для экспериментов с использованием слабого магнитного поля для переноса поляризации по сравнению с экспериментами с использованием импульсной последовательности.

По результатам видно, что  $P(^{13}\text{C})$  и ОСШ больше в случае  $^{13}\text{C}$ -аллилпирувата по сравнению с  $^{13}\text{C}$ -этилацетатом. Это связано с бóльшей конверсией в случае гидрирования  $^{13}\text{C}$ -пропаргилпирувата. Также видно,

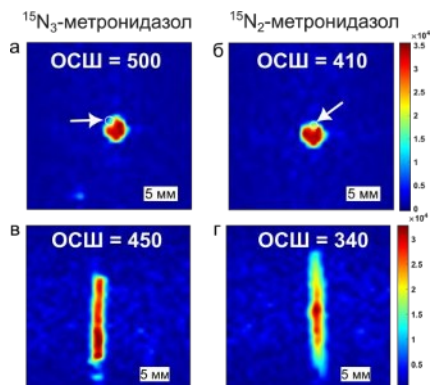
что  $P(^{13}C)$  и ОСШ для обеих молекул больше в экспериментах с использованием слабых магнитных полей для переноса поляризации, а не с использованием импульсных последовательностей. Из-за большей эффективности метода с использованием слабых магнитных полей данный метод был опробован на приборе Bruker BioSpec 7.1 Тл, который используется для *in vivo* экспериментов с животными, в Академии Синика (Тайвань). Основным отличием экспериментов на исследовательском томографе и томографе для животных является устройство прибора. В случае с томографом для животных ампула ЯМР с исследуемым образцом располагается горизонтально, и время переноса образца на  $\sim 5$ -10 секунд больше, чем в экспериментах на исследовательском томографе.

В экспериментах на томографе для животных использовался водород с меньшей долей параводорода (50%), чем в предыдущих экспериментах. Также использовалось стандартное значение магнитного поля для переноса  $\sim 0.1$  мкТл. Концентрация субстратов при этом была изменена с 0.08 М до 0.8 М для винилацетата и до 0.18 М для пропаргиллиривата, обогащенных изотопом  $^{13}C$ . Увеличение концентрации позволило скомпенсировать потери, которые возникли из-за изменения прибора и экспериментальной установки. Спектры ЯМР и МР изображения, полученные на приборе Bruker BioSpec 7.1 Тл, показаны на рис. 6. МР изображения обладают ОСШ = 70 для  $^{13}C$ -этилацетата и 560 для  $^{13}C$ -аллилпирувата, несмотря на то, что толщина среза составляла 45 мм для  $^{13}C$ -этилацетата и 10 мм для  $^{13}C$ -аллилпирувата.



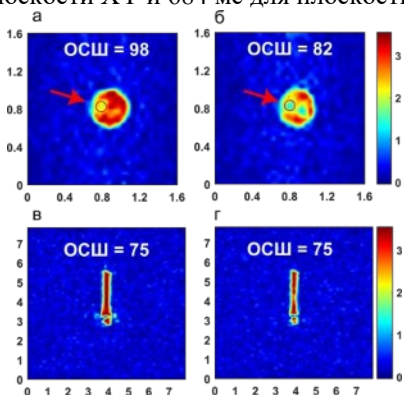
**Рисунок 6.** Спектры ЯМР  $^{13}C$  (а, в) и МР изображения по ядрам  $^{13}C$  (б, г), полученные с помощью МР томографа для животных Bruker BioSpec 7.1 Тл.





**Рисунок 8.** МР изображения, полученные по ядрам  $^{15}\text{N}$ , в плоскости XY от гиперполяризованных с помощью метода SABRE  $^{15}\text{N}_3$ -метронидазола (а) и  $^{15}\text{N}_2$ -метронидазола (б), в плоскости XZ от  $^{15}\text{N}_3$ -метронидазола (в) и  $^{15}\text{N}_2$ -метронидазола (г). Белый кружок и стрелка обозначают месторасположение капилляра, через который параводород поступал в систему.

Для  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазола были получены значения  $P(^{15}\text{N}_1) = 0.003\%$ ,  $P(^{15}\text{N}_3) = 0.33\%$  и  $P(^{15}\text{NO}_2) = 0.78\%$ . Регистрация сигнала  $^{15}\text{N}$  МРТ проводилась с отстройкой по частоте на группу  $^{15}\text{NO}_2$ , так как для этого ядра  $^{15}\text{N}$  наблюдалось наибольшее значение интенсивности сигнала ЯМР. В результате было зарегистрировано 16 последовательных  $^{15}\text{N}$  МР изображений в плоскостях XY и XZ. На рис. 9 представлены по два  $^{15}\text{N}$  2М МР изображения из каждой серии. Наибольшее значения ОСШ  $\sim 100$ , пространственное разрешение  $0.5 \times 0.5 \text{ мм}^2/\text{пиксель}$  в плоскости XY и  $1.2 \times 1.2 \text{ мм}^2/\text{пиксель}$  в плоскости XZ. Регистрация одного изображения занимала 365 мс для плоскости XY и 684 мс для плоскости XZ.



**Рисунок 9.** Первые два МР изображения, полученные по ядрам  $^{15}\text{N}$ , из серии 16 последовательно-записанных изображений в плоскости XY (а, б) и в плоскости XZ

(в, г) для гиперполяризованного с помощью метода SABRE  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазола. МР изображения были получены по сигналу ЯМР группы  $^{15}\text{NO}_2$ . Красной стрелкой и кружком отмечено месторасположение капилляра.

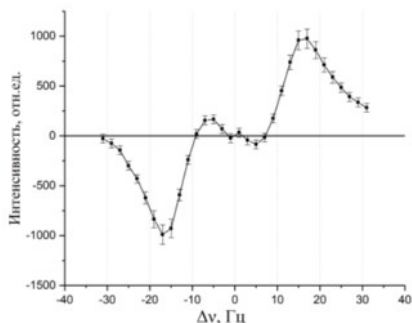
$^{15}\text{N}_3$ -ниморазол является перспективным контрастным агентом для МР исследований по ядрам  $^{15}\text{N}$ ; полученные изображения обладают большим ОСШ, хотя и меньшими в сравнении со значениями ОСШ для  $^{15}\text{N}$ -изотопологов метронидазола.  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазол может быть использован как сенсор гипоксии в опухолях, что может позволить в перспективе улучшить диагностику раковых заболеваний.

Метод SABRE в совокупности с использованием слабых магнитных полей для переноса поляризации имеет большой потенциал для дальнейших биомедицинских исследований.

Однако метод переноса поляризации с использованием слабых магнитных полей имеет основной недостаток – значительное влияние пути переноса образца из слабого магнитного поля в область регистрации сигнала ЯМР на интенсивность регистрируемых сигналов. Поэтому работы по исследованию переноса поляризации с помощью импульсных последовательностей являются также актуальными.

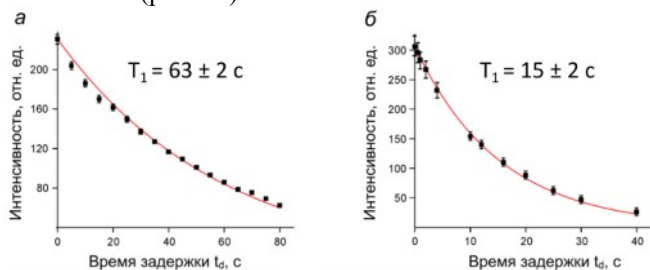
В этой связи в разделе 3.3. представлены результаты по использованию импульсной последовательности SLIC-SABRE для переноса поляризации на гетероядро  $^{15}\text{N}$  в таких соединениях, как пиридин, никотинамид, 4-диметиламинопиридин и фампридин, и получению МР изображений по ядрам  $^{15}\text{N}$  данных соединений. Была проведена оптимизация метода SLIC-SABRE с использованием моделирования, что также было подтверждено экспериментально. Показано, что достижимая с помощью данного метода интенсивность сигнала имеет антисимметричный вид относительно отстройки по частоте (рис. 10). Также были оптимизированы такие параметры, как амплитуда и длительность «непрерывного» импульса для переноса поляризации, давление и температура. После оптимизации параметров эксперимента значение  $P(^{15}\text{N})$  для  $^{15}\text{N}$ -пиридина составило  $\sim 0.45\%$  в магнитном поле 7.1 Тл.





**Рисунок 10.** Зависимость интенсивности сигнала  $^{15}\text{N}$  свободного  $^{15}\text{N}$ -пиридина от частоты отстройки от резонанса  $\Delta\nu$ . Для переноса поляризации на гетероядро и регистрации сигнала использовалась импульсная последовательность SLIC-SABRE.

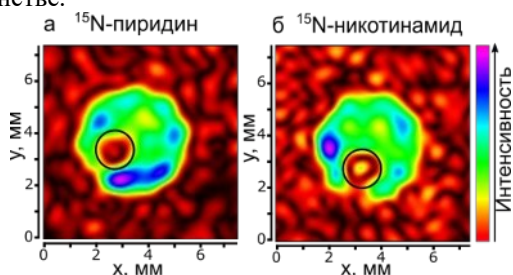
Для выбора оптимальной томографической импульсной последовательности были проведены эксперименты SLIC-SABRE с использованием  $^{15}\text{N}$ -пиридина и  $^{15}\text{N}$ -никотинамида. После оптимизации экспериментальных условий были получены значения  $P(^{15}\text{N}) \sim 0.3\%$  для  $^{15}\text{N}$ -пиридина и  $P(^{15}\text{N}) \sim 0.2\%$  для  $^{15}\text{N}$ -никотинамида в магнитном поле 7.1 Тл. Также были измерены времена  $T_1$  релаксации данных соединений с помощью SLIC-SABRE (рис. 11).



**Рисунок 11.** Результаты измерения времени релаксации  $T_1$  для  $^{15}\text{N}$ -пиридина (а) и  $^{15}\text{N}$ -никотинамида (б) в магнитном поле 7.1 Тл.

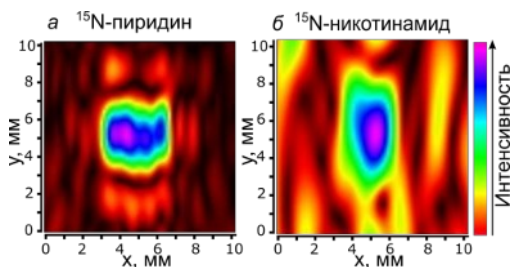
Для экспериментов МРТ были выбраны две импульсные последовательности – SPI (single point imaging) и FLASH (fast low-angle shot). Первая последовательность состоит из двух фазокодирующих градиентов и основана на регистрации спада свободной индукции. Вторая последовательность является последовательностью градиентного эха. Результаты  $^{15}\text{N}$  МРТ с использованием SLIC-SABRE и SPI показаны на рис. 12. Изображения обладают пространственным разрешением  $565 \times 565$   $\text{мкм}^2/\text{пиксель}$ . Благодаря такому пространственному разрешению на

изображениях различим тонкий капилляр ( $\sim 1.6$  мм), через который параводород поступал в систему. Несмотря на полученный результат, в контексте биомедицинского применения данная импульсная последовательность непрактична, потому что время записи изображения  $^{15}\text{N}$ -пиридина составляло 5.5 минут, а  $^{15}\text{N}$ -никотинамида - 27 минут. Такое время записи связано с тем, что гиперполяризация каждый раз заново создается с помощью метода SLIC-SABRE перед регистрацией очередной точки в k-пространстве.



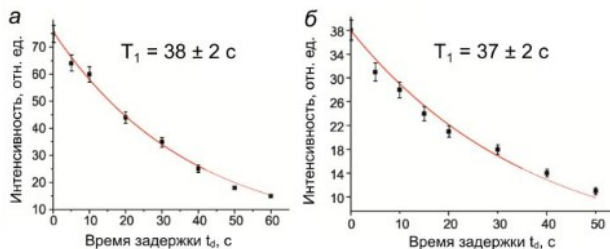
**Рисунок 12.** МР изображения, полученные по ядрам  $^{15}\text{N}$ , гиперполяризованных с помощью метода SLIC-SABRE  $^{15}\text{N}$ -пиридина (а) и  $^{15}\text{N}$ -никотинамида (б), зарегистрированные с помощью импульсной последовательности SPI в магнитном поле 9.4 Тл.

Изображения, полученные с помощью последовательностей SLIC-SABRE и FLASH, представлены на рис. 13. Изображения имеют пространственное разрешение  $0.15 \times 2.4$  мм<sup>2</sup>/пиксель для  $^{15}\text{N}$ -пиридина и  $0.3 \times 4.8$  мм<sup>2</sup>/пиксель для  $^{15}\text{N}$ -никотинамида. Время непосредственной регистрации изображения значительно меньше, чем в случае с SPI, и составляет  $\sim 1$  с.



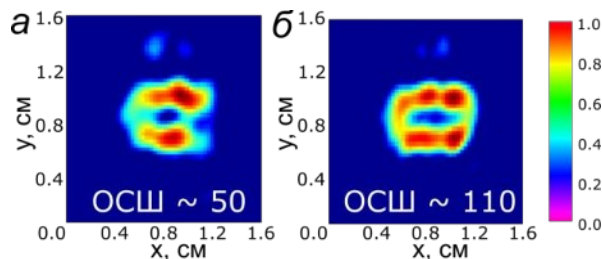
**Рисунок 13.** МР изображения, полученные по ядрам  $^{15}\text{N}$ , гиперполяризованных с помощью метода SLIC-SABRE  $^{15}\text{N}$ -пиридина (а) и  $^{15}\text{N}$ -никотинамида (б), зарегистрированные с помощью импульсной последовательности FLASH в магнитном поле 9.4 Тл.

Дальнейшее исследование с использованием метода SLIC-SABRE заключалось в оценке применимости метода для соединений с естественным содержанием изотопа  $^{15}\text{N}$ . Использовались два соединения – фампридин и 4-диметиламинопиридин. После оптимизации последовательности SLIC-SABRE получено значение  $P(^{15}\text{N}) \sim 7.2\%$  для 4-диметиламинопиридина и  $7.8\%$  для фампридина в магнитном поле 7.1 Тл. Также были измерены времена  $T_1$  релаксации данных соединений с помощью SLIC-SABRE (рис. 14).



**Рисунок 14.** Результаты измерения времени релаксации  $T_1$  для 4-диметиламинопиридина (а) и фампридина (б) в магнитном поле 7.1 Тл.

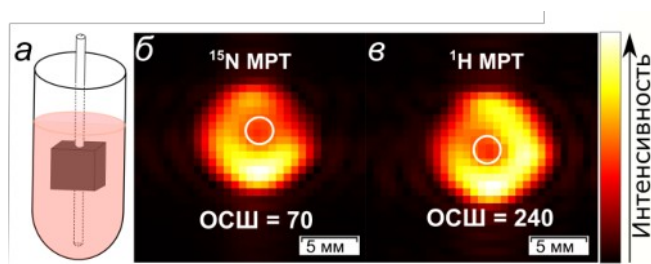
После оптимизации значения  $P(^{15}\text{N})$  и экспериментов ЯМР были проведены эксперименты МРТ в магнитном поле 9.4 Тл (рис. 15). Для регистрации изображений использовалась импульсная последовательность FLASH, которая показала себя наиболее эффективной в предыдущих экспериментах.



**Рисунок 15.** МР изображения, полученные по ядрам  $^{15}\text{N}$ , гиперполяризованных с помощью метода SLIC-SABRE 4-диметиламинопиридина (а) и фампридина (б), зарегистрированные с помощью импульсной последовательности FLASH в магнитном поле 9.4 Тл.

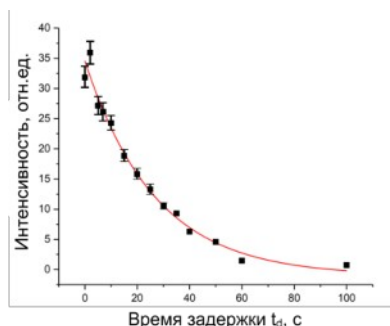
Несмотря на полученные  $^{15}\text{N}$  2М изображения,  $^{15}\text{N}$  3М изображения было невозможно получить из-за недостаточной интенсивности сигнала. Поэтому фампридин был обогащен изотопом  $^{15}\text{N}$ . После оптимизации последовательности SLIC-SABRE было получено  $P(^{15}\text{N}) = 4\%$  в магнитном поле 7.1 Тл для  $^{15}\text{N}$ -фампридина, что в два раза меньше, чем  $P(^1\text{H})$  для фампридина с естественным содержанием изотопа  $^{15}\text{N}$ . Для объяснения данного факта была построена теоретическая модель процесса SABRE.

Для проведения экспериментов МРТ было оценено значение  $P(^{15}\text{N})$  в магнитном поле томографа 9.4 Тл. Оно составило 0.7%. Значительное уменьшение значения связано с изменением экспериментальной установки (наличию фантома – кубика – внутри исследуемого образца, замены ампулы ЯМР на бóльшую, что затрудняет перемешивание). С использованием полученного уровня поляризации  $P(^{15}\text{N})$  была выполнена  $^{15}\text{N}$  2М МРТ раствора гиперполяризованного  $^{15}\text{N}$ -фампридина (рис. 16). На изображении отчетливо видны границы ампулы и месторасположение фантома.



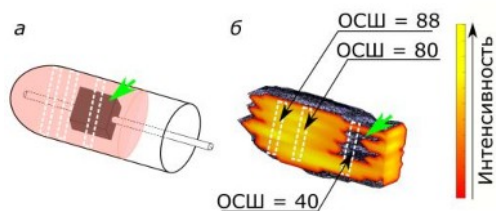
**Рисунок 16.** Схема экспериментальной установки для МРТ экспериментов (а), 2М МРТ, полученное по ядрам  $^{15}\text{N}$ , гиперполяризованного раствора 0.1 М  $^{15}\text{N}$ -фампридина (б) и  $^1\text{H}$  2М МРТ 0.1 М раствора  $\text{H}_2\text{O}$  в  $\text{D}_2\text{O}$  (в).

Для оценки качества полученного МР изображения была также выполнена томография раствора  $\text{H}_2\text{O}$  в  $\text{D}_2\text{O}$  по протонам. ОСШ в случае с  $^{15}\text{N}$ -фампридином составило 70, а в случае с  $\text{H}_2\text{O}$  – 240, что всего в  $\sim 3.4$  раза больше, чем ОСШ  $^{15}\text{N}$  МРТ  $^{15}\text{N}$ -фампридина при использовании одинаковых параметров для регистрации изображения. Этот факт особенно важен, так как разница в чувствительности регистрации сигнала по ядрам  $^1\text{H}$  и  $^{15}\text{N}$  составляет  $\sim 1000$  раз за счет разницы в значениях гиромагнитного отношения  $\gamma$ . Также было измерено время релаксации  $T_1$  для  $^{15}\text{N}$ -фампридина в магнитном поле 9.4 Тл, оно составило  $27 \pm 3$  с (рис. 17).



**Рисунок 17.** Результаты измерения времени релаксации  $T_1$  для  $^{15}\text{N}$ -фампридина в магнитном поле 9.4 Тл.

Как было упомянуто выше, полученное значение  $P(^{15}\text{N})$  в два раза меньше для  $^{15}\text{N}$ -фампридина, чем для фампридина с естественным содержанием изотопа  $^{15}\text{N}$ . Однако значение молярной поляризации в  $\sim 140$  раз больше. Благодаря большой интенсивности сигнала было возможно провести 3М МР визуализацию по ядрам  $^{15}\text{N}$ . Регистрация 3М МР изображения заняла менее 1 секунды. Изображение имело пространственное разрешение  $0.5 \times 5 \times 5 \text{ мм}^3/\text{пиксель}$  (рис. 18). На изображении отчетливо видно местоположение кубика в системе, что соответствует отсутствию сигнала, а также границы ампулы ЯМР. 3М импульсная последовательность была реализована добавлением второго фазо-кодирующего градиента в третьем направлении.



**Рисунок 18.** Схема образца, который использовался в экспериментах по МРТ (а), 3М МРТ, полученного по ядрам  $^{15}\text{N}$ , гиперполяризованного с помощью метода SLIC-SABRE раствора  $^{15}\text{N}$ -фампридина (б). На рисунке зеленой стрелкой отмечен куб, как он расположен в образце (а) и его местоположение на 3М МРТ (б). МР визуализация представлена в виде 3М модели, которая была разрезана двумя плоскостями (ZY – вдоль ампулы ЯМР и XY – перпендикулярно ампуле ЯМР).

Исследование метода SLIC-SABRE для гиперполяризации биологически значимых гетероциклических соединений показало, что

метод гиперполяризации на основе параводорода может значительно расширить возможности МРТ. В частности, МР изображения, полученные с использованием гетероядер для регистрации, могут быть использованы в совокупности с протонными изображениями в медицинской диагностике, привносять новую информацию, которая могла быть упущена из-за наличия фонового сигнала при регистрации  $^1\text{H}$  МРТ. Также, благодаря разнообразию гетероциклических соединений, совместимых с живыми организмами, возможно получение контрастных агентов с разным целевым действием: для регистрации МР изображений мозга, печени, простаты и др.

### ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1) Показано, что при использовании слабых магнитных полей для переноса поляризации на гетероядро  $^{13}\text{C}$  в методе ИППЯ для таких соединений, как  $^{13}\text{C}$ -аллилпируват и  $^{13}\text{C}$ -этилацетат, достигаются более высокие уровни поляризации ядер  $^{13}\text{C}$ , чем при переносе поляризации с помощью импульсных последовательностей типа INEPT. Для  $^{13}\text{C}$ -аллилпирувата и  $^{13}\text{C}$ -этилацетата продемонстрирована возможность получения МР изображений по ядрам  $^{13}\text{C}$  со значениями ОСШ  $\geq 100$  с использованием импульсных последовательностей типа INEPT для переноса поляризации.

2) Показано, что метод SABRE с переносом поляризации на гетероядро  $^{15}\text{N}$  с помощью слабого магнитного поля позволяет создать гиперполяризацию в таких соединениях, как  $^{15}\text{N}$ -изотопологи метронидазола и  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазол. Установлено, что полученные таким методом уровни поляризации достаточны для регистрации МР изображений по ядрам  $^{15}\text{N}$  таких соединений, как  $^{15}\text{N}_2$ -метронидазол,  $^{15}\text{N}_3$ -метронидазол и  $^{15}\text{N}_3$ -ниморазол.

3) Показано, что метод SLIC-SABRE позволяет эффективно создавать гиперполяризацию в таких соединениях, как  $^{15}\text{N}$ -никотинамид, 4-диметиламинопиридин, фампридин и  $^{15}\text{N}$ -фампридин. Установлено, что для регистрации МР изображений по ядрам  $^{15}\text{N}$  соединений, гиперполяризованных с помощью метода SLIC-SABRE, наиболее оптимальной является импульсная последовательность FLASH. Экспериментально установлено, что для фампридина и  $^{15}\text{N}$ -обогащенного фампридина уровни поляризации ядер  $^{15}\text{N}$  отличаются в два раза. Данный факт стал основой для построения теории, которая объясняет данные различия.

4) Показана возможность регистрации двумерных МР изображений по ядрам  $^{15}\text{N}$  таких соединений, как  $^{15}\text{N}$ -пиридин,  $^{15}\text{N}$ -никотинамид, фампридин, 4-диметиламинопиридин и  $^{15}\text{N}$ -фампридин, которые были

гиперполяризованы с использованием метода SLIC-SABRE. Кроме того, для  $^{15}\text{N}$ -фампридина, гиперполяризованного с помощью этого метода, продемонстрирована возможность получения трехмерного МР изображения по ядрам  $^{15}\text{N}$ .

### Публикации автора по теме диссертации

1) Pravdivtsev A. N., Skovpin I.V., **Svyatova (Trepakova) A.I.**, Chukanov N.V., Kovtunova L.M., Bukhtiyarov V.I., Chekmenev E. Y., Kovtunov K.V., Hövener J.-B. Chemical Exchange Reaction Effect on Polarization Transfer Efficiency in SLIC-SABRE // *J. Phys. Chem. A.* – 2018. – V. 122. – № 46. – P. 9107-9114. DOI: 10.1021/acs.jpca.8b07163.

2) **Svyatova (Trepakova) A.**, Skovpin I.V., Chukanov N.V., Kovtunov K.V., Chekmenev E. Y., Pravdivtsev A.N., Hövener J.-B., Koptyug I.V. 15N MRI of SLIC-SABRE Hyperpolarized  $^{15}\text{N}$ -Labelled Pyridine and Nicotinamide // *Chem. – A Eur. J.* – 2019. – V. 25. – № 36. – P. 8465-8470. DOI: 10.1002/chem.201900430.

3) Skovpin I.V., **Svyatova (Trepakova) A.**, Chukanov N.V., Chekmenev E.Y., Kovtunov K.V., Koptyug I.V. 15N Hyperpolarization of Dalfampridine at Natural Abundance for Magnetic Resonance Imaging // *Chem. – A Eur. J.* – 2019. – V. 25. – № 55. – P. 12694-12697. DOI: 10.1002/chem.201902724.

4) Salnikov O.G., Chukanov N.V., **Svyatova (Trepakova) A.**, Trofimov I.A., Kabir M.S.H., Gelovani J. G., Kovtunov K.V., Koptyug I.V., Chekmenev E. Y. 15N NMR Hyperpolarization of Radiosensitizing Antibiotic Nimorazole via Reversible Parahydrogen Exchange in Microtesla Magnetic Fields // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2020. – V. 60. – № 5. – P. 2406-2413. DOI: 10.1002/anie.202011698.

5) Birchall J.R., Kabir M.S.H., Salnikov O.G., Chukanov N.V., **Svyatova (Trepakova) A.**, Kovtunov K.V., Koptyug I.V., Gelovani J.G., Goodson B.M., Pham W., Chekmenev E.Y. Quantifying the effects of quadrupolar sinks: Via  $^{15}\text{N}$  relaxation dynamics in metronidazoles hyperpolarized via SABRE-SHEATH // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – № 64. – P. 9098-9101. DOI: 10.1039/D0CC03994B.

6) **Svyatova (Trepakova) A.**, Kozinenko V.P., Chukanov N.V., Burueva D.B., Chekmenev E.Y., Chen Y.-W., Hwang D.W., Kovtunov K.V., Koptyug I.V. Phip hyperpolarized [1- $^{13}\text{C}$ ]pyruvate and [1- $^{13}\text{C}$ ]acetate esters via PH-INEPT polarization transfer monitored by  $^{13}\text{C}$  NMR and MRI // *Sci. Rep.* – 2021. – V. 11. – № 1. – P. 5646. DOI: 10.1038/s41598-021-85136-2.

7) **Trepakova A.I.**, Skovpin I.V., Chukanov N.V., Salnikov O.G., Chekmenev E.Y., Pravdivtsev A.N., Hövener J.-B., Koptyug I.V. Subsecond Three-Dimensional Nitrogen-15 Magnetic Resonance Imaging Facilitated by

### **Тезисы докладов автора по теме диссертации**

1) **Трепакова А.И.**, Сквopin И.В., Чуканов Н.В., Сальников О.Г., Чекменев Э.Ю., Правдивцев А.Н., Ховенер Я.-Б., Коптюг И.В. Трехмерная гетероядерная магнитно-резонансная томография гиперполяризованного параводородом фампридина, OpenBio 2022, г. Кольцово, Россия, 2022.

2) **Svyatova A.I.**, Skovpin I.V., Chukanov N.V., Chekmenev E.Y., Pravdivtsev A.N., Hövener. J.-B., Koptuyug I.V. 3D  $^{15}\text{N}$  visualization of a drug hyperpolarized by SABRE approach, Proceedings of the X International Voevodsky Conference "Physics and Chemistry of Elementary Chemical Processes", г. Новосибирск, Россия, 2022.

3) **Svyatova A.I.**, Skovpin I. V., Chukanov N.V., Kovtunov K.V., Koptuyug I.V.,  $^{15}\text{N}$  MRI of biologically relevant hyperpolarized molecules via SABRE hyperpolarization, EUROISMAR-2019, г. Берлин, Германия, 2019.

4) **Svyatova A. I.**, Pokochueva E. V., Kononenko E. S., Skovpin I. V., Chukanov N. V., Kovtunov K. V., Koptuyug I. V., Hyperpolarized parahydrogen based MRI: SLIC-SABRE and catalytic reactors imaging, ICMRM-2019, г. Париж, Франция, 2019.

5) **Святлова А.**  $^{15}\text{N}$  МРТ визуализация молекул с использованием метода SLIC-SABRE, 57-ая Международная научная студенческая конференция МНСК-2019, г. Новосибирск, Россия, 2019.

6) **Svyatova A.**, Kovtunov K. V., Koptuyug I. V., Hyperpolarized MRI for biomedical and industrial studies, The 7th Cross-Strait Magnetic Resonance Symposium, г. Тайбэй, Тайвань, 2018.

7) **Svyatova A.**, Kovtunov K. V.,  $^{15}\text{N}$  NMR and  $^{15}\text{N}$  MRI of high field SABRE hyperpolarized molecules, V International School for Young Scientists, г. Санкт-Петербург, Россия, 2018.

### **Список используемой литературы**

1) Bowers, C.R. Parahydrogen and synthesis allow dramatically enhanced nuclear alignment / C.R. Bowers, D.P. Weitekamp // J. Am. Chem. Soc. – 1987. – V. 109. – № 18. – P. 5541–5542.

2) Pravica, M.G. Net NMR alignment by adiabatic transport of parahydrogen addition products to high magnetic field / M.G. Pravica, D.P. Weitekamp // Chem. Phys. Lett. – 1988. – V. 145. – № 4. – P. 255–258.

3) Adams, R.W. Reversible Interactions with para-Hydrogen Enhance NMR Sensitivity by Polarization Transfer / R. W. Adams, J. A. Aguilar, K. D. Atkinson, M.J. Cowley, P. I. P. Elliott, S. B. Duckett, . . . R. reen, I. . Khazal, J. López-Serrano, D.C. Williamson // Science. – 2009. – V. 323. – № 5922. – P. 1708–1711.