

## Методы получения поляризованного ксенона для магнитно-резонансной томографии (обзор)

© Г.Ю. Григорьев, А.С. Лагутин

Национальный исследовательский центр „Курчатовский институт“,  
123182 Москва, Россия  
e-mail: lagutin\_as@nrcki.ru

Поступило в Редакцию 28 марта 2022 г.

В окончательной редакции 18 мая 2022 г.

Принято к публикации 18 мая 2022 г.

Представлен обзор экспериментальных исследований и конструкторских разработок устройств для получения гиперполяризованного по ядерным спинам  $^{129}\text{Xe}$  путем оптической накачки паров рубидия с последующим спиновым обменом с атомами изотопа благородного газа. Гиперполяризованный  $^{129}\text{Xe}$  является отличным зондом в магнитно-резонансной томографии при исследованиях структуры и функции легких, а биомаркеры на его основе применимы для диагностики широкого спектра как легочных, так и других заболеваний. Изложены принципы функционирования, преимущества и недостатки вариантов конструкций поляризаторов. Основное внимание уделено новым подходам и техническим решениям, определяющим тенденции развития методики.

**Ключевые слова:** гиперполяризованный ксенон, лазеры, оптическая накачка, ядерный магнитный резонанс, магнитно-резонансная томография.

DOI: 10.21883/JTF.2022.09.52919.65-22

### Введение

Благородный газ ксенон привлекает исследователей-клиницистов всего мира с 1940-х годов, а с момента официального разрешения к применению медицинского ксенона в России в качестве анестетика прошло уже более 20 лет [1]. Ксенон сейчас признан самым безопасным анестетиком XXI века. За 20 лет клинического применения в России было проведено более 50 000 операций с использованием ксенона. Опыт применения в анестезиологии позволил не только доказать, что ксенон не оказывает даже минимального токсического действия на организм человека и демонстрирует кардио- и нейропротективные свойства, но и обладает широким спектром терапевтического действия, который можно использовать с лечебной целью в различных областях практической медицины: неврологии, психиатрии, наркологии, кардиологии, пульмонологии, спортивной медицине, практике скорой помощи и медицины катастроф [2]. Однако в данном обзоре речь идет о получении и использовании стабильного изотопа ксенона  $^{129}\text{Xe}$  с гиперполяризованными (ГП) по магнитному моменту ядрами в качестве контраста при функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ). В МРТ используется явление ядерно-магнитного резонанса (ЯМР). Важным параметром ЯМР является степень поляризации ядер  $P$  [3]

$$P = \frac{N_-}{N_+} = e^{-E/kT}.$$

Здесь индексы минус и плюс относятся к разной ориентации спинов в магнитном поле,  $E$  — энергия перехода между этими состояниями,  $k$  — постоянная Больцмана,  $T$  — температура. Для протонов при комнатной температуре в поле порядка 3 Т степень поляризации составляет примерно  $10^{-5}$ . ГП изотопы благородных газов ( $^3\text{He}$ ,  $^{129}\text{Xe}$ ) имеют степень поляризации, близкую к единице (по крайней мере,  $P \sim 20\text{--}70\%$ ), что позволяет на несколько порядков увеличить контрастность и разрешение МРТ.

В табл. 1 из работы [4] представлены сравнительные характеристики важных для ЯМР параметров. Несмотря на сравнительно небольшое значение гиромагнитного отношения,  $^{129}\text{Xe}$  является удобным контрастным агентом для МРТ, в том числе из-за достаточно большого химического сдвига линий ЯМР резонанса в различных средах.

Способы получения гиперполяризованных ядерных спинов в твердых телах, жидкостях и газах описаны в ряде обзоров и монографий [5–8], которые включают Brute–Force Hyperpolarization [9], оптическую накачку со спиновым обменом (SEOP) [10], динамическую ядерную поляризацию (DNP) [11], химически индуцированную динамическую ядерную поляризацию (CIDNP) [12], фото-CIDNP [13], поляризацию, индуцированную параводородом (PHIP) [14] и усиление сигнала путем обратимого обмена (SABRE) [15].

Наиболее часто используемым способом получения благородных ГП газов является метод оптической накачки щелочных атомов с последующим спиновым обменом

Таблица 1. Характеристики ядер, применяемых при МРТ

Параметр	$^1\text{H}$	$^3\text{He}$	$^{129}\text{Xe}$
Природная распространенность, %	99.99	$1.37 \cdot 10^{-4}$	26.44
Ядерный спин	1/2	1/2	1/2
Гиромагнитное отношение, МГц/Т	42.58	-32.43	-11.78
Спиновая плотность, $10^{19}$ atoms/cm <sup>3</sup>	6690	2.37	2.37
Диапазон химического сдвига, ppm	$\sim 10$	$\sim 0.8$	$\sim 250$

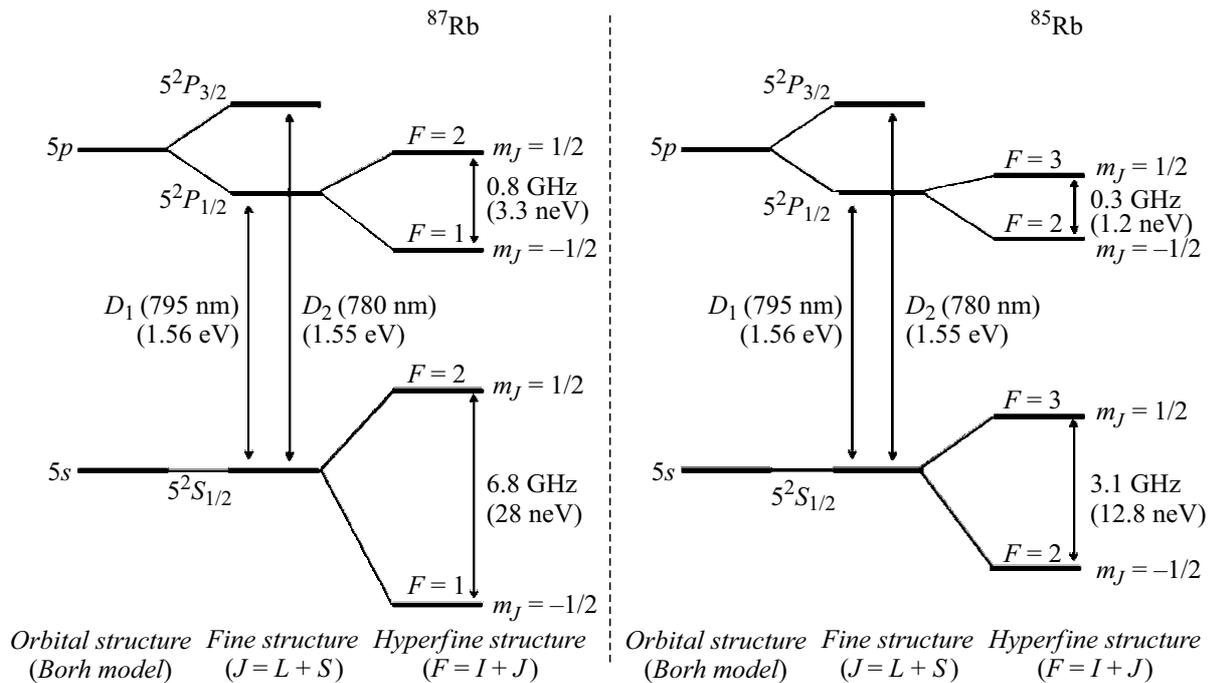


Рис. 1. Структура уровней D-линии  $^{87}\text{Rb}$  и  $^{85}\text{Rb}$ , используемых для оптической накачки, в отсутствие внешнего магнитного поля. Сверхтонкое расщепление второго возмущенного уровня  $5^2P_{3/2}$  не показано. Масштаб по энергиям не соблюден.

с изотопами благородных газов (спин-обменная оптическая накачка или SEOP). Все последующие разработки методики SEOP основаны на пионерских исследованиях ученых Ecole Normale Supérieure de Paris в конце 40-х—начале 50-х годов XX века [16–18]. В 1966 году один из этих ученых (Alfred Kastler) был удостоен Нобелевской премии по физике за демонстрацию того, что электронный спиновый порядок может быть создан в парах щелочных металлов с использованием циркулярно поляризованного света [19].

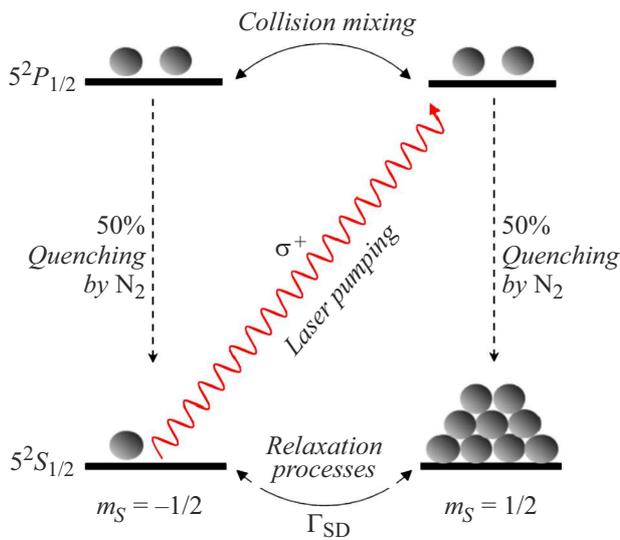
Рассмотрим качественно процесс SEOP, состоящий из двух стадий, на примере рубидия и ксенона. На первой стадии происходит оптическая накачка паров щелочного атома, строение энергетических уровней которого приведено на рис. 1.

Предположим, что атомы, помещенные в магнитное поле, имеют разрешенный энергетический переход, находящийся в резонансе с частотой падающего от источника света (это может быть лампа или лазер). Каждый из фотонов имеет собственный угловой момент (спин), равный единице (фотон является бозоном), причем проек-

ция его спина на направление движения (спиральность) имеет только два значения —  $(\pm 1)$ . Этому свойству в классической электродинамике соответствует круговая поляризация электромагнитной волны [20].

В силу закона сохранения, при поглощении фотона атомом общий угловой момент не меняется, а поэтому после поглощения фотона его спин передается атому. Для света с круговой поляризацией по правилам отбора переход возможен с подуровня  $m_S = -1/2$  на подуровень  $m_S = +1/2$  (рис. 2).

Релаксация в основное состояние из-за столкновительного смешивания верхних подуровней (в качестве балластного газа используется  $N_2$ ) происходит примерно с равной вероятностью как на нижний подуровень  $m_S = -1/2$ , так и на нижний подуровень  $m_S = +1/2$ . Но, поскольку атом продолжает облучаться, происходит постепенное опустошение подуровня  $m_S = -1/2$  и заселение подуровня  $m_S = +1/2$ . Теоретически через некоторое время, определяемое интенсивностью падающего света и сечением поглощения основного перехода, все атомы оказываются в состоянии  $m_S = +1/2$  (рис. 2).



**Рис. 2.** Балластный газ (азот) нужен для безизлучательного тушения возбужденных состояний рубидия. Наличие внешнего поля определяет уровни Зеемана и допускает накачку только одного перехода в соответствии с квантово-механическими правилами отбора. Это вызывает накопление атомов на одном из подуровней, в то время как уменьшенное количество атомов на другом подуровне основного состояния поглощает лазерный свет.

Для щелочных атомов это время реально составляет несколько десятков микросекунд при световой мощности несколько W. Наиболее подходящим для этого процесса оказался атом Rb, имеющий линию поглощения с длиной волны 795 nm [21].

На второй стадии процесса SEOP угловой момент передается от электронных спинов рубидия к ядрам ксенона посредством столкновений в газовой фазе. Эти спин-обменные процессы могут происходить двумя путями: двухчастичными столкновениями (быстрый процесс, рис. 3, *a*) или трехчастичными столкновениями с образованием короткоживущих димеров за счет присутствия в газовой смеси молекул азота (рис. 3, *b*).

При этом второй механизм более эффективен в условиях низкой плотности газов (особенно плотности Xe) [22]. Однако поляризация атомов рубидия, потерянная в результате столкновений, быстро восстанавливается за счет реабсорбции ими фотонов, так что спиновое упорядочение атомов Rb, потерянное из-за спин-спиновых взаимодействий, быстро восстанавливается при условии, что резонансный поток фотонов достаточно высок.

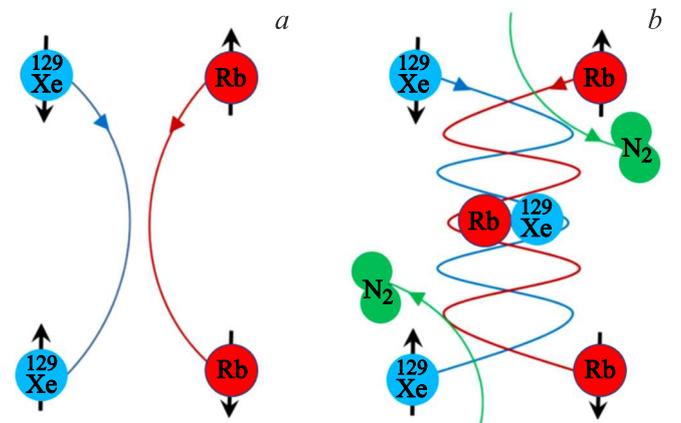
К настоящему времени в научной литературе достаточно подробно проведен теоретический анализ условий протекания реакций спин-обмена между поляризованным рубидием и изотопом <sup>129</sup>Xe [10,23–26], проанализированы оптимальные условия получения ГП ксенона-129 [7,27–29]. Однако до сих пор есть некоторые

вопросы, требующие отдельного изучения, но в настоящем обзоре они не рассматриваются.

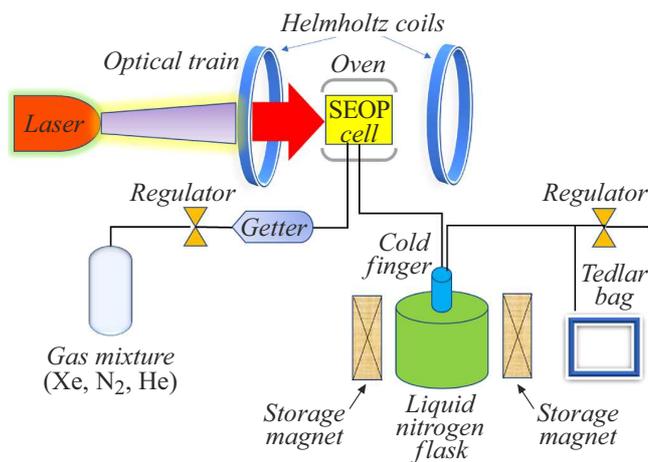
Развитие метода оптической накачки щелочных атомов с последующим столкновительным спиновым обменом с изотопами благородных газов началось спустя несколько десятилетий после новаторской работы Кастлера и коллег [16] в исследованиях Хаппера и соавторов [23], в которых впервые было сообщено о получении гиперполяризованных атомов благородных газов методом SEOP. В течение почти 10 лет процесс получения гиперполяризованных атомов последовательно изучался, в результате чего произошел постепенный переход от получения детектируемого количества гиперполяризованных газов к возможности наработки и хранения этих газов в значительных количествах (литры) [7,30,31], что отмечено в обзорах [5,32].

В настоящем обзоре проведен сравнительный анализ технологических разработок установок для получения благородных ГП газов, которые сгруппированы в два класса: „с остановленным потоком“ и „с непрерывным потоком“. Наиболее значительные технические различия этих вариантов поляризаторов заключаются в обработке газа (ввод в ячейки и вывод из них) и в отделении ксенона от газовой смеси процесса SEOP. В устройстве с остановленным потоком порция требуемой газовой смеси загружается в ячейку SEOP, содержащую некоторое количество щелочного металла, нагревается и оптически накачивается лазером в присутствии внешнего магнитного поля (рис. 4).

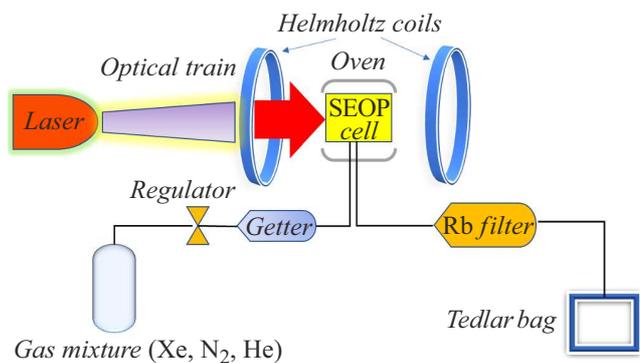
Как только магнитные моменты ядер газа достигают нужного уровня поляризации, процесс SEOP останавливается, и газ переносится в переносной накопитель. В устройстве с непрерывным потоком газовая смесь непрерывно протекает от ее источника через нагреваемую ячейку SEOP во время ее облучения лазером (рис. 5). Скорость потока выбирается таким образом,



**Рис. 3.** Схема, иллюстрирующая спиновый обмен между электронным спином рубидия и ядерным спином ксенона; *a* — механизм бинарных столкновений, *b* — механизм образования и распада молекул Ван-дер-Ваальса (RbXe). Третье тело (молекулы N<sub>2</sub>) (*b*) требуется для одновременного сохранения энергии и импульса.



**Рис. 4.** Схематическое устройство при использовании метода остановленного потока. Газовая смесь удерживается в оптической ячейке в течение всего процесса SEOP прежде, чем быть перемещенной в контейнер для дальнейшего использования.



**Рис. 5.** Схематическое устройство при использовании метода непрерывного потока. В поляризаторе с непрерывным потоком существует компромисс между скоростью потока газа и временем хранения для данного объема поляризованного газа.

чтобы обеспечить достаточное среднее содержание атомов благородного газа в ячейке, позволяющее поляризовать газ „на лету“. ГП ксенон можно затем либо направить в криогенное хранилище, либо непосредственно в медицинские процедуры.

Все нечетные изотопы благородных газов могут быть использованы в установках с остановленным потоком, в то время как относительно высокие скорости спинового обмена и легкое криохранение ГП  $^{129}\text{Xe}$  делают его лучшим выбором для использования в устройстве с непрерывным потоком. Оба варианта конструкций значительно эволюционировали с годами, достигая все большей степени поляризации газа и объемов производства, в частности, благодаря появлению компактных, мощных, относительно недорогих источников света, воплощенных в спектрально суженных наборных решетках лазерных диодов.

## 1. Основные элементы конструкций поляризаторов

Ключевые параметры, влияющие на максимально достижимую ядерную поляризацию  $^{129}\text{Xe}$ , включают плотность паров Rb (напрямую связанную с температурой ячейки накачки), состав газа для накачки (Xe,  $\text{N}_2$  и  $^4\text{He}$ ), время накачки или скорость потока, покрытие стенок ячейки SEOP, величину и однородность магнитного поля, а также спектральную ширину и мощность лазерной линии [33].

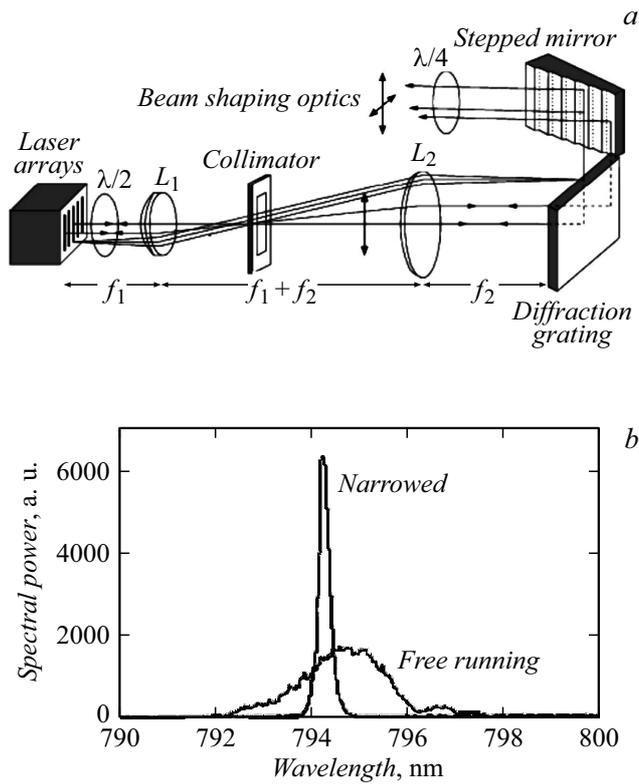
### 1.1. Лазеры

В первых работах в методе SEOP использовались в основном титан-сапфировые лазеры. Мощность излучения этих лазеров в непрерывном режиме составляет всего несколько ватт, однако ширина лазерной линии излучения намного меньше, чем ширина доплеровской линии поглощения атома рубидия. В результате все излучение лазера эффективно поглощается парами Rb без каких-либо дополнительных приспособлений, и по этой причине титан-сапфировый лазер хорошо подходит для производства небольших количеств (около  $10\text{ cm}^3$ ) поляризованного  $^{129}\text{Xe} > 50\%$  при давлении примерно от 10 до 50 mbar [30,34].

С появлением мощных диодных лазеров, работающих в ближнем ИК диапазоне, применение титан-сапфировых лазеров практически прекратилось. Наборные решетки лазерных диодов (Laser Diode Array, LDA) позволяют получать выходную мощность в линии 795 nm до 200 W и выше. Такие лазерные решетки делают и в России в НПП „Инжект“ [35]. При большей оптической мощности, доступной с помощью LDA, можно возбуждать гораздо более высокие плотности атомов щелочных металлов, а скорость ядерной поляризации газа  $^{129}\text{Xe}$  пропорционально выше из-за увеличения скорости спиновых обменных столкновений Xe–Rb. Более высокая скорость поляризации может обеспечить такой газовый поток, при котором смесь Xe/ $\text{N}_2$ /He непрерывно проходит через ячейку [36]. Поэтому использование LDA является предпочтительным в приложениях, требующих больших количеств поляризованного газа, таких, как магнитно-резонансная томография [8,27,37].

Для снижения ширины линии генерации используют дифракционные решетки как вне резонатора, так и по внутррезонаторной схеме. На рис. 6, *a* приведена оптическая схема с использованием дифракционной решетки вне резонатора, а на рис. 6, *b* показан эффект сужения линии генерации на выходе лазерной сборки.

С развитием оптических технологий для сужения и стабилизации линий генерации мощных диодных лазеров и лазерныхборок стали использоваться объемные голографические брэгговские решетки. В одной из первых работ [39] было получено сужение линии генерации мощного диодного лазера в восемь раз.



**Рис. 6.** *a* — схема лазерной сборки (каждая из пяти диодных матриц состоит из 49 оптически независимых излучателей) с внерезонаторной дифракционной решеткой (1800 grooves/mm):  $L_1$  и  $L_2$  — плосковыпуклая линза и ахроматический объектив с фокусными расстояниями  $f_1 = 250$  mm и  $f_2 = 500$  mm соответственно,  $\lambda/2$  и  $\lambda/4$  — полу- и четвертьволновые пластины; *b* — сравнение ширины линии свободной генерации и с использованием внерезонаторной дифракционной решетки (адаптировано из работы [38]).

В работе [40] объемная голографическая решетка (Volume holographic gratings, VHГ) использовалась для сужения линии генерации мощной диодной лазерной сборки практически на порядок (рис. 7), что позволило существенно увеличить производительность по ГП ксенону-129 поляризатора SEOP.

Конечно, VHГ-решетки сложнее в изготовлении и несколько дороже дифракционных решеток, работающих на отражение, но с ними существенно упрощается оптическая схема и облегчается настройка поляризаторов SEOP.

Сужение линии генерации сборки диодных лазеров не решает полностью проблемы согласования линии генерации лазера и линии поглощения рубидия. Полуширина суженных линий генерации диодной лазерной сборки составляет десятки и сотни GHz, в то время как доплеровская ширина линии поглощения не превышает нескольких GHz [41,42]. Решить проблему или хотя бы приблизиться к ее решению можно повышением давления рабочей смеси газов (см. ниже).

### 1.2. Оптические схемы

С помощью линейных поляризаторов и четвертьволновой пластины получают лазерное излучение с круговой поляризацией. Это излучение направляется в кювету, содержащую пары Rb, благородный газ (лучше обогащенный изотопом  $^{129}\text{Xe}$ ) и балластный газ, чаще всего азот [21]. Вариантов оптических схем известно множество, два примера современных оптических схем приведены на рис. 8 и 9.

### 1.3. Магнитное поле

Постоянное магнитное поле в диапазоне от 10 до 100 мТ создается катушками Гельмгольца (рис. 10), что позволяет иметь доступ к ячейке SEOP, или соленоидами (рис. 11).

Функции данного элемента конструкции поляризаторов сводятся к следующим:

- Обеспечение эффективной спиновой поляризации атомов рубидия в процессе оптической накачки его энергетических уровней;
- Поддержание поляризации ядерных спинов  $^{129}\text{Xe}$ ;
- Создание условий для ЯМР диагностики степени их поляризации.

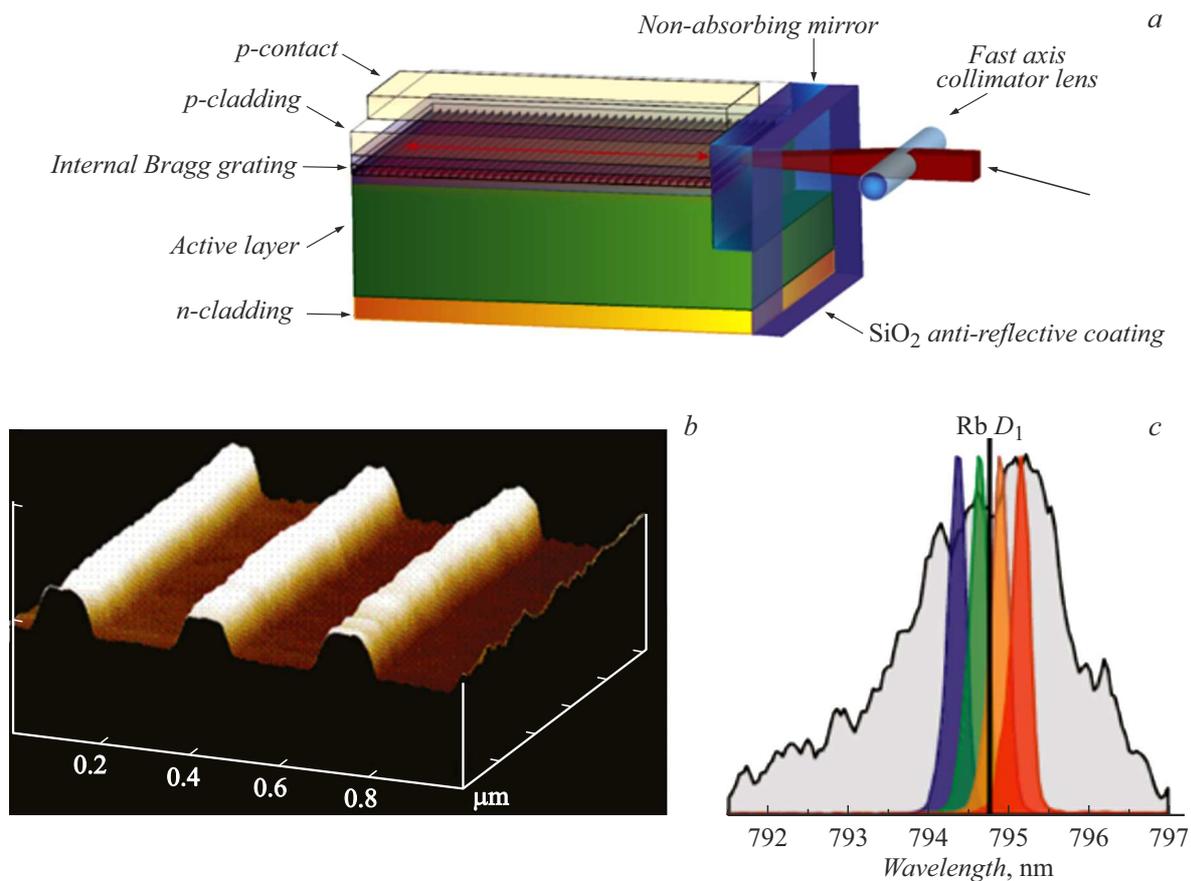
Экспериментальный мониторинг спиновой поляризации, проведенный в работе [31], проиллюстрирован на рис. 12.

Когда  $B_0$  „выключено“ (слева), оптическая накачка, т.е. создание термодинамически неравновесной конфигурации магнитных моментов валентных электронов рубидия, неэффективна, что приводит к почти равным населенностям их основных спиновых состояний ( $m_S = +1/2$  и  $-1/2$ ) и высокой плотности центров поглощения в газовой фазе (рис. 12, вставка слева). Приложение магнитного поля вдоль оси квантования, ориентация которой задается лазером с поляризованным излучением, приводит к эффективной оптической накачке и неравномерному заполнению основного состояния атомов рубидия: накоплению электронов в состоянии с  $m_S = +1/2$  и уменьшению числа атомов в состоянии с  $m_S = -1/2$ . В первом случае электроны не изменяют своего состояния при облучении, а их количество увеличивается за счет электронов атомов, возвращающихся из возбужденного состояния в основное, что соответствует высокой электронной спиновой поляризации и приводит к увеличению пропускания лазера (рис. 12, вставка справа).

Пример влияния магнитного поля  $B_0$  на поляризацию ядерных спинов  $^{129}\text{Xe}$  показан на рис. 13.

### 1.4. Состав газовой смеси

Ширину линии поглощения рубидия стараются увеличить, прежде всего, увеличением давления газовой смеси (рис. 14). Именно гелий в газовой смеси служит основным буферным газом для достижения этой цели.



**Рис. 7.** *a* — схема LDA на основе AlGaAs, линия излучения которого сужается по частоте с помощью встроенных решеток Брэгга, для простоты показан только путь одного лазерного луча. Решетки Брэгга получены методом химического осаждения из паровой фазы (MOCVD). После первого этапа эпитаксиального выращивания решетки формируются методом оптической литографии в слой фоторезиста, за которым следует этап травления. *b* — изображение внутренней решетки, полученное в АСМ. *c* — типичный выходной спектр широкополосного LDA (серый цвет) по сравнению с примерами VHG-LDA с сужением частоты „на кристалле“, настроенного на разные длины волн (разные цвета). Адаптировано из работы [40].

### 1.5. Ячейка SEOP

Внутри таких кювет реализуется процесс SEOP, а поэтому они, как правило, изготавливаются из стекла марки „Пирекс“ (Pirex), которое является боросиликатным стеклом состава:  $\text{SiO}_2$  не менее 80%, (12–13)%  $\text{B}_2\text{O}_3$ , (3–4)%  $\text{Na}_2\text{O}$  и (1–2)%  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (рис. 15).

Температура размягчения данного вида стекла до динамической вязкости составляет (580–590)°C. Оно пригодно для работы при температурах до 800°C при атмосферном давлении и не более 650°C при работе в вакууме. В отличие от кварцевого стекла „пирекс“ до 650°C практически непроницаем для  $\text{N}_2$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2$ , He. По совокупности свойств боросиликатное стекло предпочтительнее кварца для использования в оптических кюветах SEOP.

Потеря гиперполяризации на стенках кюветы может значительно ускориться в присутствии даже незначительного количества ферромагнитного материала. Присутствие железа и никеля в стекле даже на уровне нескольких ppm может отрицательно сказаться на производи-

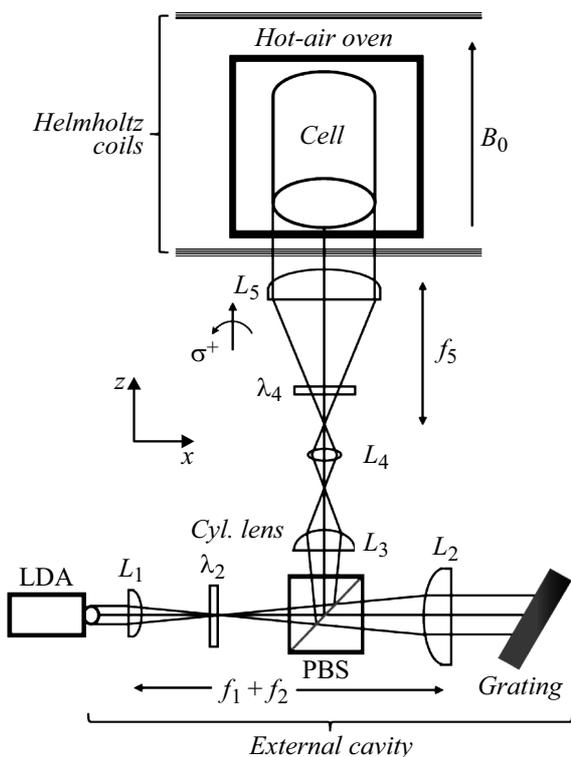
тельности процесса и возможности хранения  $^{129}\text{Xe}$  [47]. По этой причине внутренние поверхности SEOP кюветы стеклянных газовых трактов покрывают различными органическими полимерными материалами. Одним из таких материалов является силексан [48].

### 1.6. Печь

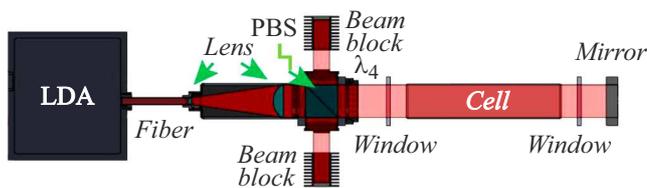
Печь поляризатора является одной из ключевых подсистем. Ее роль заключается в поддержании и терморегулировании оптической ячейки во время эксперимента, а также в повышении и понижении рабочей температуры ячейки в начале и завершении экспериментов SEOP. В современных поляризаторах печь нагревается и охлаждается термоэлектрическим охладителем (ТЕС). Этот метод исключает необходимость в жидком азоте или теплообменных жидкостях для печи с принудительным воздухообменом. Мощность нагрева распределяется внутри печи с помощью вентилятора, расположенного в углу печи. Роторный вентилятор обеспечивает циркуляцию воздуха внутри печи, перемещая активно нагретый

(или охлажденный) воздух из непосредственной близости от ТЕС в оптическую ячейку и обратно. Вариант конструкции печи, полученный методом 3D-печати, показан на рис. 16.

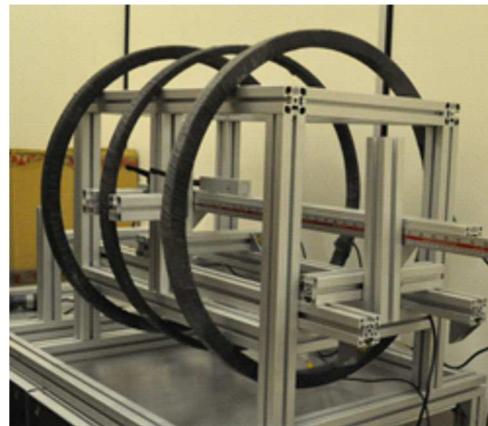
Важный фактор терморегулирования связан с тем, что при взаимодействии лазерного излучения с содержимым оптической кюветы значительная часть мощности лазера рассеивается в кювете, что приводит к дополнительному нагреву. По этой причине подводимая мощность термического нагрева должна контролируемым образом снижаться в процессе работы от своего начального уровня.



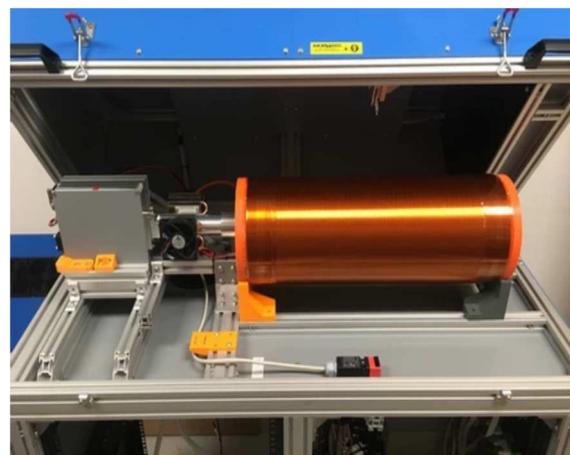
**Рис. 8.** Оптическая схема лазерной установки с формированием луча и поляризационной оптикой: LDA — матрица лазерных диодов;  $L_1-L_3$  — цилиндрические линзы с фокусными расстояниями  $f_1 = 62$ ,  $f_2 = 250$  и  $f_3 = 80$  mm;  $L_4$  — двояковыпуклая линза с фокусным расстоянием  $f_4 = 80$  mm,  $L_5$  — плоско-выпуклая линза с фокусным расстоянием  $f_5 = 250$  mm, PBS — кубический поляризационный светоделитель,  $\lambda/2$  и  $\lambda/4$  — полу- и четвертьволновые пластины (адаптировано из работы [43]).



**Рис. 9.** Оптическая схема лазерной установки, используемая в поляризаторах XeUS (адаптировано из работы [44]).



**Рис. 10.** Трехкомпонентные катушки Гельмгольца во время монтажа поляризатора (адаптировано из работы [44]).



**Рис. 11.** Электромагнит с размещенной внутри его ячейкой SEOP [45].

### 1.7. Газовый коллектор

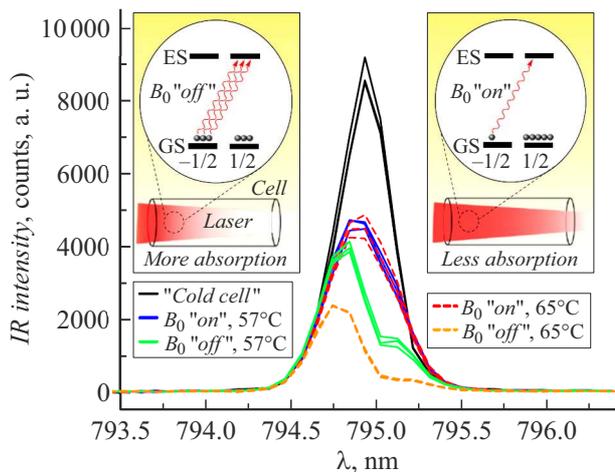
Назначение данного элемента конструкции поляризатора — подготовка необходимого состава газовой смеси для реализации процесса SEOP. Вариантов реализации имеется огромное количество, однако основные конструктивные части газового коллектора хорошо представлены на рис. 17.

### 1.8. ЯМР детектирование поляризации ксенона

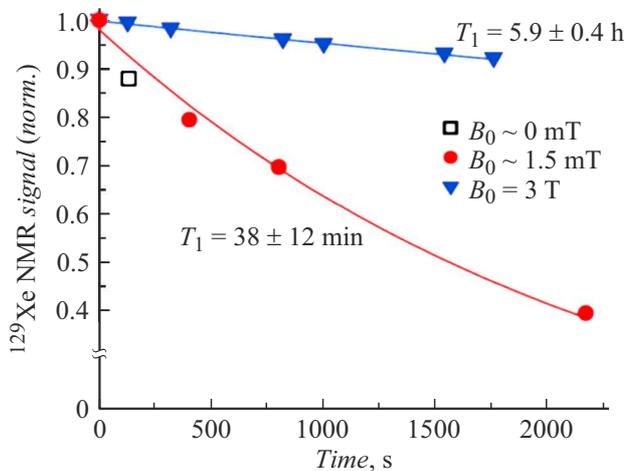
Резонансная частота ЯМР ядра ксенона пропорциональна магнитному полю в соответствии с фундаментальным соотношением Лармора

$$f = \frac{\gamma}{2\pi} B \quad \text{или} \quad \omega = \gamma B,$$

где  $\gamma$  есть гиромагнитное отношение. Для ядер  $^{129}\text{Xe}$   $\gamma/2\pi = 11.777$  МГц/Т, тогда как для ядер  $^1\text{H}$   $\gamma/2\pi = 42.576$  МГц/Т [3]. Обычно эта частота выбирается таким образом, чтобы она попадала в полосу с



**Рис. 12.** Мониторинг спиновой поляризации электронов Rb в процессе SEOP. Приведены линии лазерного ИК излучения, прошедшего через ячейку SEOP. Черные линии — „холодная ячейка“ при двух температурах; синие линии (в онлайн версии) —  $T = 57^\circ\text{C}$  и  $B_0 = 5.26\text{ mT}$ ; зеленые линии (в онлайн версии) —  $T = 57^\circ\text{C}$  и  $B_0 = 0\text{ mT}$ ; красные штрихи (в онлайн версии) —  $T = 65^\circ\text{C}$  и  $B_0 = 5.26\text{ mT}$ ; оранжевые штрихи (в онлайн версии) —  $T = 65^\circ\text{C}$  и  $B_0 = 0\text{ mT}$ . На вставках показано влияние истощающей накачки паров Rb на интенсивность передаваемого лазером излучения с круговой поляризацией  $\sigma^+$  (ES и GS — возбужденное и основное состояния соответственно). Адаптировано из работы [31].

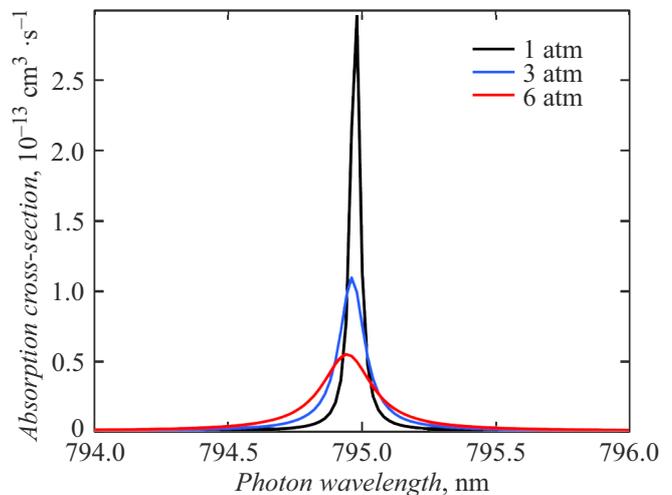


**Рис. 13.** Время спин-решеточной релаксации ( $T_1$ ) сигналов ЯМР от ГП  $^{129}\text{Xe}$ . Газ Xe переносится в в пробоотборные тедларовые пакеты при 3 Т в течение всего распада (синие треугольники (в онлайн версии)) или хранится при  $\sim 1.5\text{ mT}$  (красные круги (в онлайн версии)) или  $\sim 0\text{ T}$  (белый квадрат) и быстро переносится в поле 3 Т для измерений ЯМР. Адаптировано из работы [31].

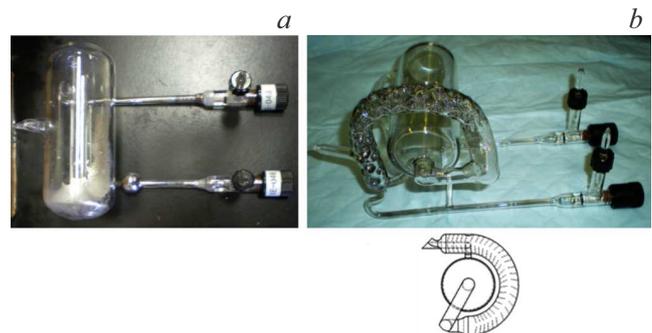
наименьшим количеством внешних шумов. Малый ток в катушках  $B_0$  желателен для минимизации резистивного нагрева от катушек  $B_0$ , но для усиления поляризации сигнала воды при калибровке поляризатора требуется

более сильное поле. Следует учитывать то, что, какая бы частота ни была выбрана для калибровочного сигнала воды, блок питания катушек  $B_0$  должен быть способен достигать в четыре раза большего тока, чтобы довести ЯМР резонанс на ксеноне до той же частоты для калибровки.

При использовании низких полей  $B_0$  ларморовская частота снижается до значений в несколько десятков кГц, а это не только упрощает требования к электронике, но и дает существенное преимущество для МРТ в объеме тканей, поскольку излучение с такой частотой легче проходит через кожный покров и электропроводящие участки ткани [21].



**Рис. 14.** Поперечное сечение поглощения Rb-D1 газовой смеси, состоящей из 1% Xe (естественная смесь изотопов), 10%  $\text{N}_2$  и 89% He (по объему) при нескольких рабочих давлениях (адаптировано из работы [46]).



**Рис. 15.** Конструкция оптической ячейки поляризатора. Два поколения ячеек SEOP. *a* — первоначальный дизайн, в котором на входном стержне видна крошечная сферическая колба предварительного насыщения Rb, но основная часть Rb размещена в корпусе ячейки; *b* — дизайн Vigreux со значительно увеличенной областью предварительного насыщения. По сравнению со стандартной ячейкой, которая работает при температурах  $150\text{--}170^\circ\text{C}$ , ячейки Vigreux работают при температуре  $110\text{--}120^\circ\text{C}$ , а область предварительного насыщения Rb нагревается до  $\sim 190^\circ\text{C}$ . Адаптировано из работы [46].

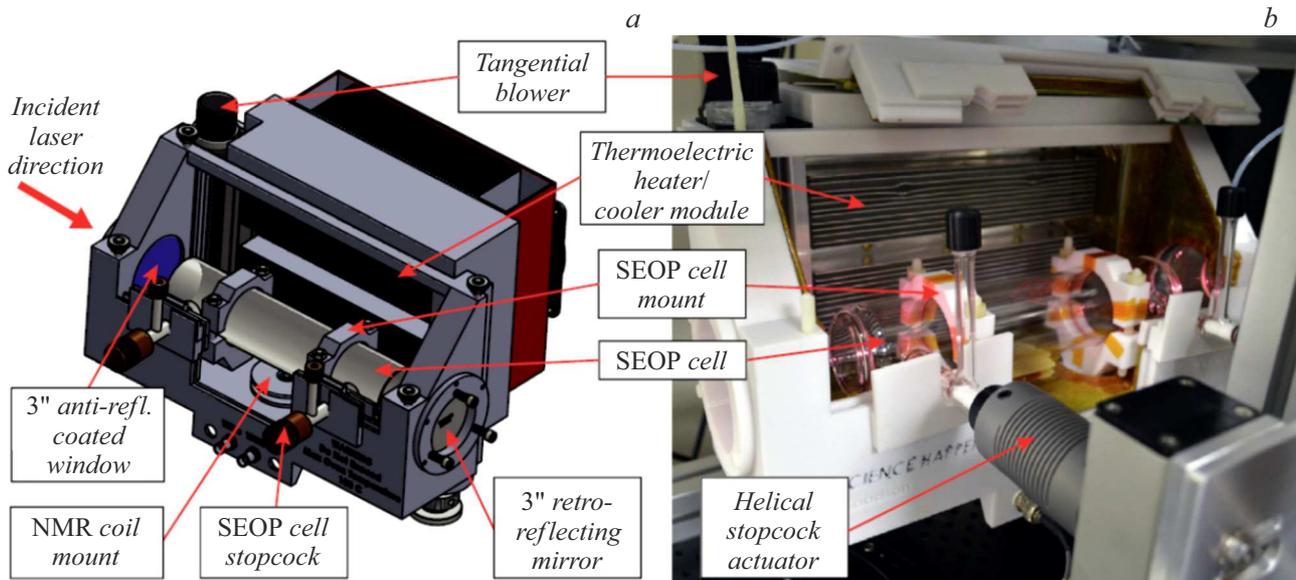


Рис. 16. *a* — 3D-модель, показывающая ячейку SEOP и печь с принудительным воздухообменом; *b* — фотография реальной установки. Адаптировано из работы [45].

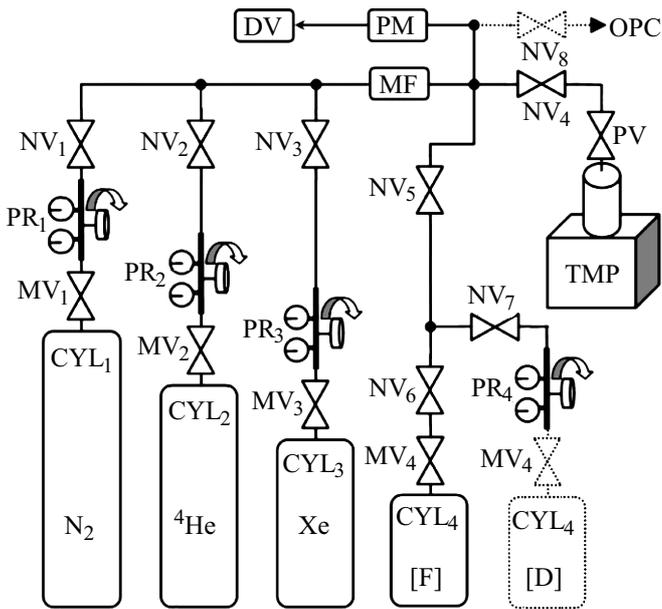


Рис. 17. Схема газового коллектора: CYL1–4 — газовые баллоны, MV1–4 — главные клапаны, MV1–4 — прецизионные редукторы, NV1–8 — игольчатые клапаны, MF — микрофильтр, PM — точный измеритель давления, DV — цифровой вольтметр, PV — клапан насоса, TMP — турбомолекулярный насос; OPC — разъем газовой магистрали к ячейке SEOP (адаптировано из работы [49]).

### 1.9. Хранение и транспортировка

Чтобы сохранить ядерную поляризацию замороженного ксенона в процессе хранения и накопления, необходимо поддерживать его в достаточно сильном магнитном

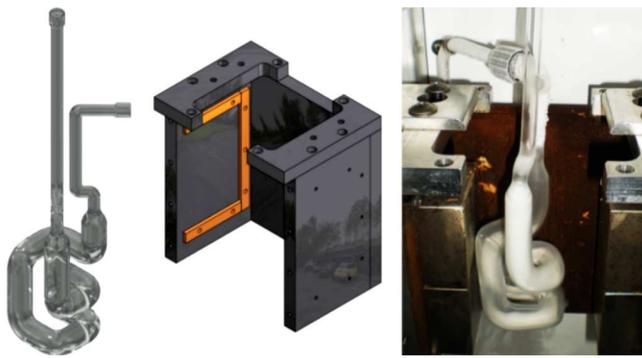
поле, порядка сотен мТ [50]. В работах [51,52] подробно охарактеризованы релаксационные свойства льда Xe при различных магнитных полях и температурах. При 77 K постоянная времени релаксации ( $T_1$ ) составляет 2.5 h для поля сильнее 0.07 T. Если твердый  $^{129}\text{Xe}$  нагреть выше 77 K, то его  $T_1$  становится короче. Более того, при температуре выше 120 K  $^{129}\text{Xe}$   $T_1$  становится более зависимым от напряженности магнитного поля, и требуются все более высокие поля для его длительного хранения. При 160 K и поле 0.2 T время  $T_1$  сокращается до  $\sim 2$  min [51,53].

Один из перспективных вариантов системы криохранения, существенно (до 50%) уменьшающий потери поляризации  $^{129}\text{Xe}$ , показан на рис. 18.

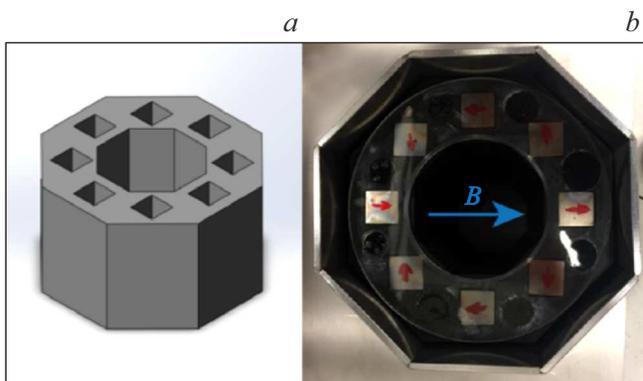
В настоящее время постоянные магнитные поля в диапазоне от 0.05 до 0.3 T создаются магнитами конструкции Хальбаха, (рис. 19).

Матрица Хальбаха — это особая и интересная система постоянных магнитов, разработанная в Национальной лаборатории Лоренса Беркли в 1979 году. Первоначально матрица была изобретена К. Хальбахом, чтобы помочь ускорителям частиц фокусировать лучи. Направление намагничивания каждого двух соседних магнитов в решетках Хальбаха отличается на определенный угол, тогда магнитное поле создает асимметричное распределение.

Магнит Хальбаха с холодным пальцем внутри помещается в сосуд Дьюара с жидким азотом. Сосуд Дьюара можно транспортировать в конечный пункт назначения, где поляризованный ксенон можно разморозить. Потеря поляризации в течение всей процедуры, включая 30-минутное время транспортировки, составляет порядка 50% от начального уровня [49].



**Рис. 18.** Холодная ловушка типа „головоломка“ (слева), заполненная порцией замороженного ксенона внутри магнитного яра (справа). На выходе холодного пальца очень мало ксенона, что указывает на полное извлечение. В центре рисунка показана модель магнитного яра, а слева — его реализация (справа). К скобам, выделенным оранжевым цветом, прикреплены высокопрочные постоянные магниты. Боковые стенки яра изготовлены из материала с высокой магнитной проницаемостью, а верхние кронштейны изготовлены из алюминия. Передняя панель яра не показана. Поле на оси яра составляет 0.2 Т. Адаптировано из работы [46].



**Рис. 19.** Пример магнита Хальбаха: *a* — модель, *b* — трехмерная печатная матрица Хальбаха с неодимовыми магнитами. Стрелка указывает направление магнитного поля. Адаптировано из работы [49].

## 2. Анализ конструкций поляризаторов

### 2.1. Историческая справка

В первой части аналитического обзора мы приведем только сводные сведения по разработкам 1999–2010 годов, которые дадут читателю представление об истории развития данного технического направления.

#### 2.1.1. Лазеры

Оптическая накачка атомов рубидия проводилась с применением широкополосных (2–3 nm) сборок диодных лазеров (LDA) средней мощности (от 25 до 60 W [54–62]) и большой мощности (от 100 до 210 W [30,36,63–70]). И только ближе к окончанию

первого десятилетия XXI века активно начали использоваться LDA средней мощности с объемными голографическими брэгговскими решетками, что позволило резко (до 0.1–0.3 nm) сузить ширину линии излучения лазера накачки, существенно повысив тем самым эффективность использования лазерной мощности в процессе SEOP [71–73].

#### 2.1.2. Газовые смеси

Их состав варьировался вблизи соотношения 96–98%  $^4\text{He}$ , 1–2%  $\text{N}_2$  и 1–2%  $\text{Xe}$  естественного содержания (26.4%  $^{129}\text{Xe}$ ) или обогащенного по  $^{129}\text{Xe}$  (от 81 до 93% [59,60,61,63,67]). Четко определились две группы установок по давлению смеси в ячейке SEOP: первая — низкие давления (от 0.05 до 2 bar [54,58,59,62,65,69,71,73]) и вторая — высокие давления (от 3 до 8 bar [30,36,55,56,57,60,63,64,68,70,72]).

#### 2.1.3. Ячейки SEOP

В большинстве поляризаторов использовались ячейки объемом от 100 до 300  $\text{cm}^3$ , и были представлены только несколько разработок с ячейками объемом свыше 1000  $\text{cm}^3$  ([71,73]).

#### 2.1.4. Магнитное поле

В основном упомянутые выше разработки использовали для реализации процесса SEOP катушки Гельмгольца или многослойные соленоиды с полями от 1 до 6 мТ. Однако были продемонстрированы варианты поляризаторов без таких дополнительных частей конструкции: в них для процесса SEOP применяется рассеянное поле (10–40 мТ [54,61,65–68]) от мощного сверхпроводящего магнита, используемого для ЯМР томографии (это, как правило, магниты с полями от 1.5 до 11 Т).

## 2.2. Современные конструкции поляризаторов ксенона

### 2.2.1. Поляризаторы с остановленным потоком

#### 2.2.1.1. Kraków

В статье [49] описана конструкция поляризатора оптической накачки со спиновым обменом для  $^{129}\text{Xe}$ , работающего в режиме остановленного потока. В таком поляризаторе возможно получение за один цикл 30–60  $\text{cm}^3$  поляризованного ксенона-129 за 10–15 min использования маломощного лазера (9 W) и ячейки SEOP объемом около 1000  $\text{cm}^3$ . Поляризация ядер ксенона-129 достигает около 40% в газовой смеси, содержащей 3% изотопно-обогащенного ксенона (до 91% по  $^{129}\text{Xe}$ ). Гиперполяризованный ксенон накапливается в съемном сосуде Дьюара с жидким азотом, содержащим магнит Хальбаха с полем 600 мТ с холодной ловушкой внутри.

#### 2.2.1.2. Nottingham

В работе исследователей из University of Nottingham (United Kingdom) предложена и изучена [74] концепция SEOP с остановленным потоком с концентрированными смесями благородных газов при низких давлениях. Для

$^{129}\text{Xe}$  SEOP без криогенного разделения наивысшая полученная интенсивность ЯМР сигнала от газовой смеси ГП ксенона и азота была эквивалентна интенсивности, возникающей при 15.56–1.9% спин-поляризованном  $^{129}\text{Xe}$  в чистом газообразном ксеноне. Производительность ГП газовой смеси, измеренная при 298 К, составляла 1.8  $\text{cm}^3/\text{min}$ . Эта работа продемонстрировала, что процесс SEOP со смесями, содержащими высокие концентрации ксенона (от 5 до 72%), может создавать высокую спиновую поляризацию (от 65 до 15% соответственно) при 100°C и давлении 100 кПа (0.1 bar). Эта концепция может быть использована в качестве пути к МРТ с применением ГП благородных газов без необходимости криогенного разделения, для чего необходима компрессия ГП ксенона после процесса для работы ЯМР томографа. Как было показано ранее [61], мембранные насосы могут быть использованы для сжатия  $^{129}\text{Xe}$  низкого давления после SEOP без значительной его деполяризации. В работе [74] было показано, что повторное сжатие поддерживает около 80% поляризации  $^{129}\text{Xe}$ .

### 2.2.1.3. XeUS GEN-1

В работе [75] показано, что использование метода 3D-печати значительно упрощает интеграцию ключевых компонентов с переменной температурой ячейки SEOP:

- (i) схемы ЯМР *in situ*, работающей на частоте 84 kHz (ларморовские частоты ядерных спинов  $^{129}\text{Xe}$  и  $^1\text{H}$ ),
- (ii) лазерного излучателя мощностью 200 W с полушириной полосы менее 0.3 nm,
- (iii) *in situ* спектроскопии ближнего ИК диапазона с высоким разрешением,
- (iv) термоэлектрического контроля температуры,
- (v) световозвращающей оптики.

Описана установка SEOP для получения в ячейке объемом 0.5 l значений поляризации  $^{129}\text{Xe} \approx 74 \pm 7\%$  при парциальном давлении ксенона 1000 Torr. Получены высокие значения для экспоненциальной скорости нарастания поляризации  $^{129}\text{Xe}$  ( $0.63 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ) и времени спин-решеточной релаксации в ячейке ( $T_1 = 2.19 \text{ h}$ ) для 1000 Torr Xe.

### 2.2.1.4. XeUS GEN-2

В работах [45,76] описан поляризатор  $^{129}\text{Xe}$ , предназначенный для производства ГП ксенона с производительностью, достаточной для проведения медицинских исследований без применения системы криохранения ГП ксенона. Парциальное давление в ячейке SEOP от 0.66 до 2.5 bar. Печь из поликарбоната, полученная методом 3D-печати и оснащенная термоэлектрическим охладителем/нагревателем, обеспечивает термостабильность ячейки SEOP при использовании как бинарных смесей (Xe/N<sub>2</sub>), так и для тройных смесей, содержащих также и гелий. Степень поляризации ксенона (P<sub>Xe</sub>)  $93.2 \pm 2.9\%$  в ячейке достигается при парциальном давлении ксенона 0.66 bar и скорости нарастания поляризации  $\gamma_{\text{SEOP}} = 0.040 \text{ min}^{-1}$ , что эквивалентно производительности 0.11 l/h на 100% ГП и обогащенном на 100%

$^{129}\text{Xe}$ . Увеличение парциального давления ксенона до 1.75 bar приводит к росту производительности до 0.3 l/h, однако P<sub>Xe</sub> падает при этом до  $72.6 \pm 1.4\%$ .

### 2.2.1.5. XeUS GEN-3

В работе [77] описан автоматизированный поляризатор ксенона-129 третьего поколения (GEN-3) с использованием непрерывной высокой мощности ( $\sim 170 \text{ W}$ ) лазерного излучения и новой конструкции алюминиевой оболочки для быстрого повышения температуры газовых смесей, богатых ксеноном (парциальное давление до 2 bar). Конструкция алюминиевой оболочки способна нагревать ячейку SEOP от температуры окружающей среды (обычно 25°C) до 70°C (температура процесса SEOP) за 4 min и выполнять охлаждение ячейки до температуры, при которой ГП газовая смесь может быть выпущена из ячейки примерно за 4 min. Достигнуты уровни гиперполяризации ксенона, превышающие 40%, при скоростях нарастания спинового порядка ксенона  $\gamma \approx 0.1 \text{ min}^{-1}$ . Получено рекордно высокое время продольной релаксации ядерных спинов ксенона ( $T_1$ ) в ячейке SEOP, превышающее 2.5 h при комнатной температуре. Пошаговая схема работы данного поляризатора приведена на рис. 20 вместе с графиками, иллюстрирующими отдельные этапы его работы.

### 2.2.1.6. TR-SEOP

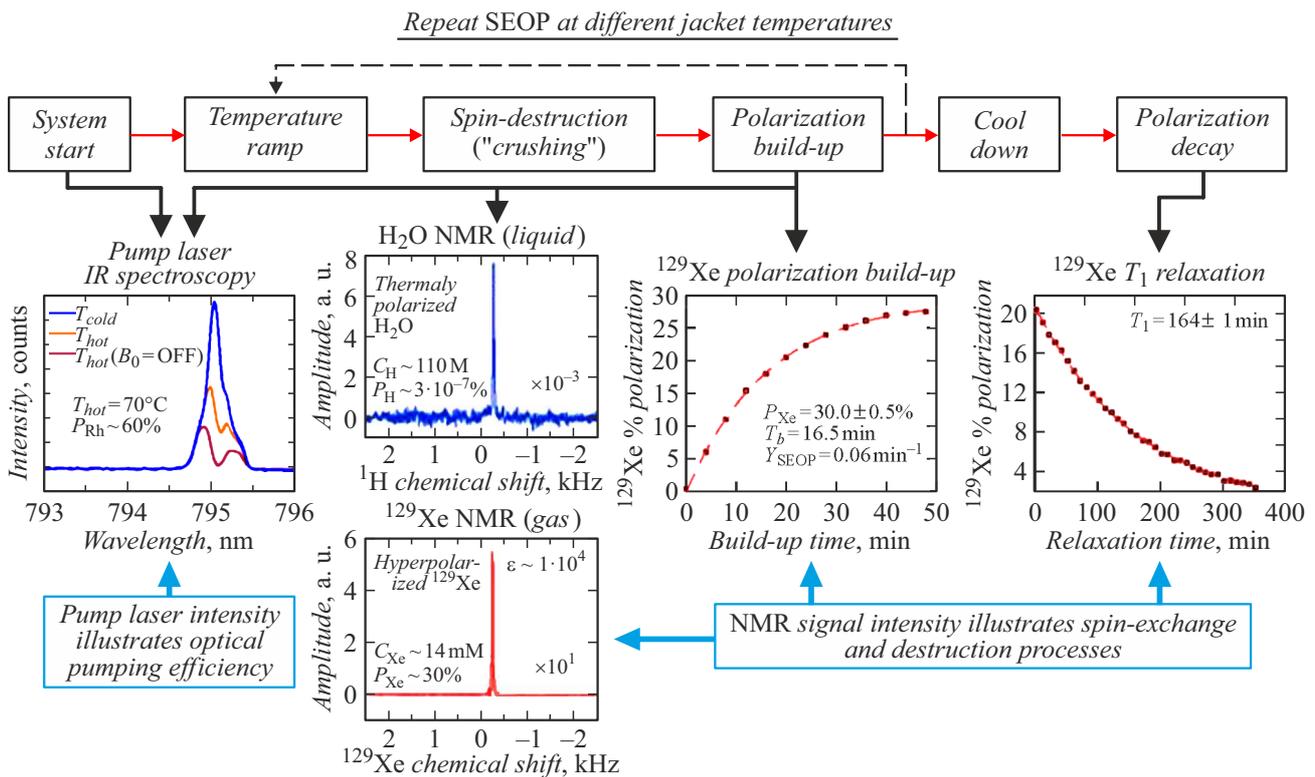
В работе [78] описан процесс оптической накачки со спин-обменом с повышением температуры (TR-SEOP) в автоматизированном гиперполяризаторе с остановленным потоком, использующем три ключевых температурных режима:

- (i) „горячий“, когда гиперполяризация  $^{129}\text{Xe}$  максимальна,
- (ii) „теплый“, когда гиперполяризация  $^{129}\text{Xe}$  приближается к единице, и
- (iii) „холодный“, когда ГП газ  $^{129}\text{Xe}$  переносится в мешок Тедлара для хранения.

В отличие от традиционного подхода SEOP в пакетном режиме, здесь все три температурных режима могут работать в режиме непрерывного потока. Подход с переменной температурой увеличил скорость SEOP более чем в два раза по сравнению со скоростью поляризации при постоянной температуре (например, давая эффективные значения для экспоненциальной константы нарастания  $\gamma_{\text{SEOP}}$  ( $62.5 \pm 3.7 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$  против  $29.9 \pm 1.2 \cdot 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ) при достижении почти такого же максимального значения P<sub>Xe</sub> ( $88.0 \pm 0.8\%$  против  $90.1 \pm 0.8\%$ ) при нагрузке ячейки Xe 500 Torr (67 kPa). Показано увеличение контрастности изображений магнитно-резонансной томографии в полях 3 T и 4 mT в  $\sim 3.1 \cdot 10^5$  и  $\sim 2.32 \cdot 10^8$  раз соответственно.

### 2.2.1.7. XeNA

В работе [31] представлена конструкция поляризатора  $^{129}\text{Xe}$  с производительностью около 1 l/h, предлагаемого для проведения доклинических, клинических и МРТ исследований. В устройстве используется мощная сборка



**Рис. 20.** Блок-схема, описывающая типичные этапы работы гиперполяризованного устройства GEN-3. Пример данных: *a* — спектры поглощения лазерного излучения, используемые для оценки поляризации электронов Rb (PRb); *b* — ЯМР спектроскопия на <sup>1</sup>H термически поляризованных ядер водного фантома; *c* — ЯМР спектроскопия на <sup>129</sup>Xe, используемая для измерения ядерной спиновой поляризации ( $P_{Xe}$ ) относительно поляризации протонного фантома; *d* — кривая нарастания поляризации <sup>129</sup>Xe, используемая для вычисления скорости нарастания <sup>129</sup>Xe ( $\gamma_{SEOP}$ ) и установившейся  $P_{Xe}$ ; *e* — кривая релаксации поляризации <sup>129</sup>Xe, используемая для вычисления скорости затухания <sup>129</sup>Xe ( $T_1$ ). Адаптировано из работы [77].

лазерных диодов (до 200 W в линии Rb D1) и газовая смесь с высоким содержанием ксенона (до 1800 Torr Xe в 500 cm<sup>3</sup>). Степени поляризации ксенона ( $P_{Xe}$ ) в ячейке  $\sim 90$ ,  $\sim 57$ ,  $\sim 50$ , и  $\sim 30\%$  были получены при использовании газовых смесей с парциальными давлениями ксенона 300, 500, 760 и 1570 Torr соответственно. После закачки ГП ксенона в мешки Tedlar и транспортировки к клиническому 3T сканеру для МРТ визуализации, получены значения  $P_{Xe} \approx 41$  и  $\approx 28\%$  (для парциальных давлений Xe 760 Torr и 1545 Torr соответственно). Измерения степени спиновой поляризации ядер <sup>129</sup>Xe проведены тремя независимыми методами, давшими хорошо согласующиеся между собой результаты:

(а) ЯМР датчиком на ячейке SEOP в поле 52.6 mT, откалиброванному по сигналу ЯМР от ядер <sup>1</sup>H,

(б) транспортировкой газа в ЯМР спектрометр с полем 47.5 mT, откалиброванным по сигналу ЯМР от ядер <sup>13</sup>C;

(в) транспортировкой газа в МРТ томограф с полем 3 T. Измерены также времена затухания поляризации ядер <sup>129</sup>Xe в переносном накопителе (мешке Тедлара) при комнатной температуре ( $T_1 \approx 38 \text{ min}$  и  $\approx 5.9 \text{ h}$  в магнитных полях 1.5 mT и 3 T соответственно, чего вполне достаточно для различных применений ГП ксенона.

Детальные сведения по современным поляризаторам ксенона с „остановленным потоком“ представлены в табл. 2.

Процесс SEOP в современных установках с остановленным потоком был смоделирован в работе [81] с целью изучения способов повышения эффективности производства ГП Xe в поляризаторе <sup>129</sup>Xe при высоких потоках лазерного излучения. Показано, что использование более узких лазерных линий при высоком содержании ксенона в смеси должно приводить к увеличению производства ГП <sup>129</sup>Xe. Расчеты продемонстрировали, что трехдюймовая ячейка SEOP должна удвоить выход намагничивания по сравнению с используемой сейчас на практике двухдюймовой ячейкой, но это потребует модификации деталей поляризатора, таких, как оптическая цепь, окна с антибликовым покрытием, светоотражатели и печь.

### 2.2.1.8. Сравнение поляризаторов с „остановленным потоком“

Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что все установки предназначены для производства газовой смеси, содержащей ядра поляризованного <sup>129</sup>Xe при давлениях, диапазон которых находится от 0.1 до 3 bar и темпе-

Таблица 2. Свободные данные по разработкам поляризаторов с остановленным потоком 2011–2021 гг.

Разработка	Мощность LDA (W), и ширина линии (nm)	Поляризация ксенона, %	Состав газовых смесей, парциальные давления	Габариты ячейки SEOP, температура процесса	Магнитное поле SEOP, mT	Частота ЯМР	Скорость нарастания поляризации $\gamma_{SEOP}, \text{min}^{-1}$	Ссылка
Kraków	9 0.9	5–40	$^{129}\text{Xe}$ (91%обогащения) от 3 до 6%.  Стандартная смесь: соотношение компонент в смеси $^{129}\text{Xe}:^4\text{He}:\text{N}_2$ равно 3.2:71.7:25.1.  Давление смеси 1.25 bar	Внутренний диаметр 5.6 см, длина 41 см.  Объем 1010 $\text{cm}^3$  110–140°C	3.65	36.3 kHz	0.03–0.07	[69]
Nottingham	23.3 0.35	15–65	Xe естественного состава: (5%, 24.3%, 40.3%, 50%, 72.3%) в смеси с $\text{N}_2$ и He.  Стандартная смесь 5% Xe, 5% $\text{N}_2$ , 90% $^4\text{He}$ при 2.3 bar	Внутренний диаметр 2.8 см, длина 12.0 см.  Объем 75 $\text{cm}^3$  100°C	50  Поле рассеяния магнита 9.4 Т	Внешний спектрометр 110.6 MHz, 9.4 Т	0.07–0.12	[74]
XeUS GEN-1	150–200 0.3	14–80	Xe естественного состава при 0.27 или 1.33 bar, $\text{N}_2$ — до 2.67 bar	Внутренний диаметр 5.4 см, длина 24.8 см  Объем 500 $\text{cm}^3$  62–85°C	7.13	84 kHz  Внешний спектрометр 558.6 kHz 47.5 mT	0.01–0.04	[75]
XeUS GEN-2	170 0.3	5–74	Xe естественного состава (давления в bar):  1.33 Xe/1.2 He/1.33 $\text{N}_2$  1.77 Xe/1.6 He/130 $\text{N}_2$  1.33 Xe/1.33 $\text{N}_2$  1.77 Xe/1.77 $\text{N}_2$	Внутренний диаметр 5.4 см, длина 24.8 см  Объем 500 $\text{cm}^3$  55–70°C	4.1	40.8 kHz	0.01–0.044	[45]
XeUS GEN-3	170 0.15	10–85	Xe естественного состава (давления в bar):  1.33 Xe /1.2 $\text{N}_2$ /0.133 $^4\text{He}$  2.0 Xe/0.66 $\text{N}_2$	Внутренний диаметр 5.4 см, длина 24.8 см  Объем 500 $\text{cm}^3$  45–80°C	3.5	40.8 kHz	0.035–0.24	[77]
TR-SEOP	170 0.3	21–85	Xe естественного состава (давления в bar):  0.66 Xe/2.0 $\text{N}_2$	Внутренний диаметр 54 mm, длина 248 mm  Объем 500 $\text{cm}^3$  45–80°C	4.0	47 kHz	0.008–0.065	[78]

Таблица 2 (продолжение).

Разработка	Мощность LDA (W), и ширина линии (nm)	Поляризация ксенона, %	Состав газовых смесей, парциальные давления	Габариты ячейки SEOP, температура процесса	Магнитное поле SEOP, mT	Частота ЯМР	Скорость нарастания поляризации $\gamma_{SEOP}, \text{min}^{-1}$	Ссылка
XeNA	200 0.27	30–85	Xe естественного состава или обогащенный (86%) при 0.4–1.7 bar, остальное — N <sub>2</sub> до 2 bar	Внутренний диаметр 54 mm, длина 248 mm Объем 500 cm <sup>3</sup>	5.26	62 kHz  Внешний спектрометр 559 kHz 47.5 mT  Внешний 34.09 MHz 3 T	0.05–0.11	[31,76]
Melbourne	4 × 60 0.3	25	<sup>129</sup> Xe (86% обогащения) — 0.5 bar, N <sub>2</sub> — 1.5 bar	Внутренний диаметр 12 см, длина 8 см. Объем 900 cm <sup>3</sup> 80–120°С	1.0	11.82 kHz  Внешний спектрометр 34.09 MHz 3 T	0.1–0.2	[80]

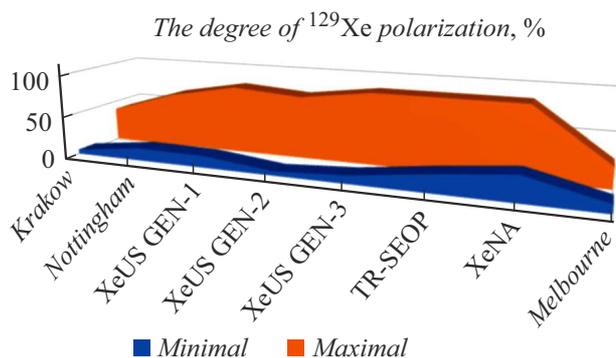
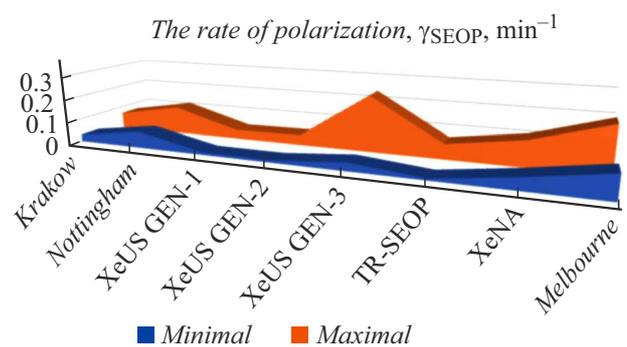
Рис. 21. Минимальная и максимальная степень поляризации ядерных спинов <sup>129</sup>Xe на разных установках.

Рис. 22. Скорости установления поляризации в установках с остановленным потоком.

ратурах от 70 до 140°С. Вариации параметра степени поляризации приведены на рис. 21. На рис. 22 приведена диаграмма, на которой установки с „остановленным потоком“ сопоставляются по такому важному параметру, как скорость установления спинового упорядочения (нарастания поляризации).

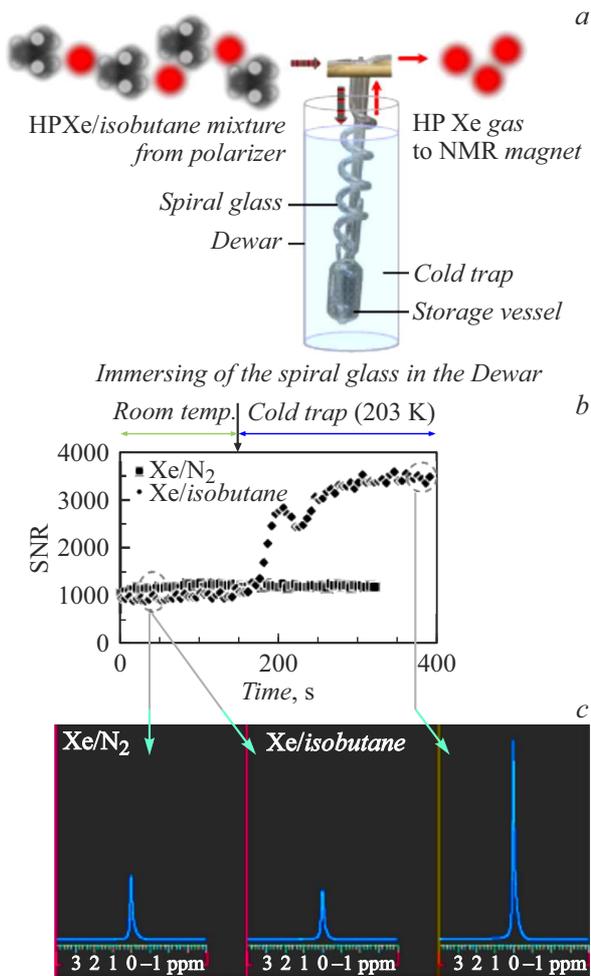
## 2.2.2. Поляризаторы с непрерывным потоком

### 2.2.2.1. Osaka

В работе [82] представлен новый метод непрерывного получения концентрированного ГП газа ксенон-129 из газовой смеси разбавленного ксенона (Xe) с высокой ядерной спиновой поляризацией в процессе SEOP изобутена в качестве альтернативы азоту (N<sub>2</sub>) в установке для SEOP при низких давлениях, описанной в работе [61]. В отличие от обычно используемого метода экстракции путем замораживания Xe после процесса

SEOP изобутен отделялся в виде жидкости при умеренно низкой температуре (203 K, жидкий метан), так что ГП Xe постоянно поддерживался в газообразном состоянии. Это обеспечило непрерывную подачу сильно поляризованного концентрированного газа Xe к ЯМР спектрометру и томографу.

В настоящее время единственным эффективным способом концентрирования ГП <sup>129</sup>Xe для этих целей является отделение буферных газов в процессе замораживания с последующим оттаиванием. Подход „замораживание–оттаивание“, однако, имеет некоторые недостатки, такие, как значительное время накопления достаточного количества твердого вещества НР <sup>129</sup>Xe (занимает, например, несколько десятков минут). Хотя время продольной релаксации  $T_1$  твердого <sup>129</sup>Xe при температуре жидкости N<sub>2</sub> в присутствии магнитного поля достаточно велико для накопления [51], это часто



**Рис. 23.** Динамика усиления сигнала ЯМР <sup>129</sup>Xe при удалении изобутена. *a* — схема устройства для конденсации и хранения изобутена с использованием холодной ловушки; *b* — временная зависимость соотношения „сигнал–шум“ ЯМР спектра <sup>129</sup>Xe с использованием газовых смесей Xe/изобутен (алмазы) и Xe/N<sub>2</sub> (прямоугольники). Спиральный стеклянный трубопровод погружали в сосуд Дьюара для улавливания изобутена при 203 K в момент времени, обозначенный черной стрелкой; *c* — ЯМР спектр ГП <sup>129</sup>Xe, полученный для газовой смеси Xe/N<sub>2</sub> (слева) и газовой смеси Xe-изобутен, записанный до (в центре) и после отделения изобутена с использованием холодной ловушки (справа) [82].

приводит к дополнительной значительной потере степени поляризации <sup>129</sup>Xe в процессе его затвердевания, накопления и испарения. Показано значительное (до четырех раз) улучшение амплитуды сигнала ЯМР на ядрах <sup>129</sup>Xe с одновременным увеличением отношения „сигнал–шум“ этого сигнала, что открывает перспективу увеличения чувствительности ЯМР томографии (рис. 23).

**2.2.2.2. Polarean**

Компания Polarean Imaging (США) является первой фирмой, начавшей производство оборудования для получения ГП газов <sup>129</sup>Xe и <sup>3</sup>He. Polarean предлагает

комплект медицинского оборудования в виде гиперполяризатора, измерительной станции, устройства для вдыхания поляризованного газа, которое представляет собой одноразовый пакет с мундштуком и запатентованный препарат — газовую смесь на основе <sup>129</sup>Xe [83]. Однако вплоть до окончания 2021 года разрешения FDA (Federal Drug Agency) на использование поляризаторов Polarean в клинической медицине этой компанией еще не получено. Поэтому в настоящий момент поляризаторы Polarean применяют только исследовательские организации, изучающие практически все виды заболеваний легких, включая астму, муковисцидоз, хроническую обструктивную болезнь легких, интерстициальную болезнь легких и в последнее время — заболевание сосудов легких.

**2.2.2.3. Polaris**

Ученые и инженеры из POLARIS laboratory (University of Sheffield, United Kingdom) представили производственную установку (до 3.6 l/h) по получению ГП <sup>129</sup>Xe [4,84] (рис. 24), в газовой смеси которой используется как ксенон естественного состава, так и обогащенный (до 86%) ксенон. В публикациях [4,85] изучена способность <sup>129</sup>Xe растворяться в кровотоке и его чувствительность к химическому сдвигу в местной среде, что позволяет контролировать газообмен в легких, перфузию головного мозга и почек, а также насыщение крови кислородом.

**2.2.2.4. Micro**

Наряду с современной тенденцией к увеличению размеров ячейки SEOP, во втором десятилетии XXI века появились и первые разработки по созданию миниатюрных ячеек SEOP [86,87]. Такие устройства получают путем травления отверстий и канавок в кремниевой пластине в процессе изготовления, при этом образуется ряд камер и каналов (рис. 25). Кремниевый чип имеет размеры 39 × 19 mm при толщине 1 mm. Камеры накачки 1 и измерения 2 имеют размеры 4 × 4 mm. Микроканал, соединяющий камеры накачки и измерения, имеет длину 10 mm и ширину 1 mm. Наружные камеры 3 и 4 служат местами крепления стеклянных соединений с внешней газовой системой и имеют размеры 5 × 10 mm. Одна сторона пластины сразу заклеивается боросиликатным стеклом, а другая — после нанесения на первое стекло микрокапли RbN<sub>3</sub>, из которой рубидий в твердом состоянии получают фотолизом по реакции



Продемонстрирована сверхчувствительная микроплатформа SEOP, которая обеспечивает поляризацию <sup>129</sup>Xe, достигающую 7% при мощностях накачки от 1 до 70 mW. Магнитное поле для процесса SEOP амплитудой 1 μT создавалось в z-направлении катушками Гельмгольца (рис. 25). Микроплатформа и катушки Гельмгольца размещались внутри экрана из μ-металла.

При скорости потока 5 μl/s и использовании газовой смеси, содержащей 800 Torr ксенона естественного

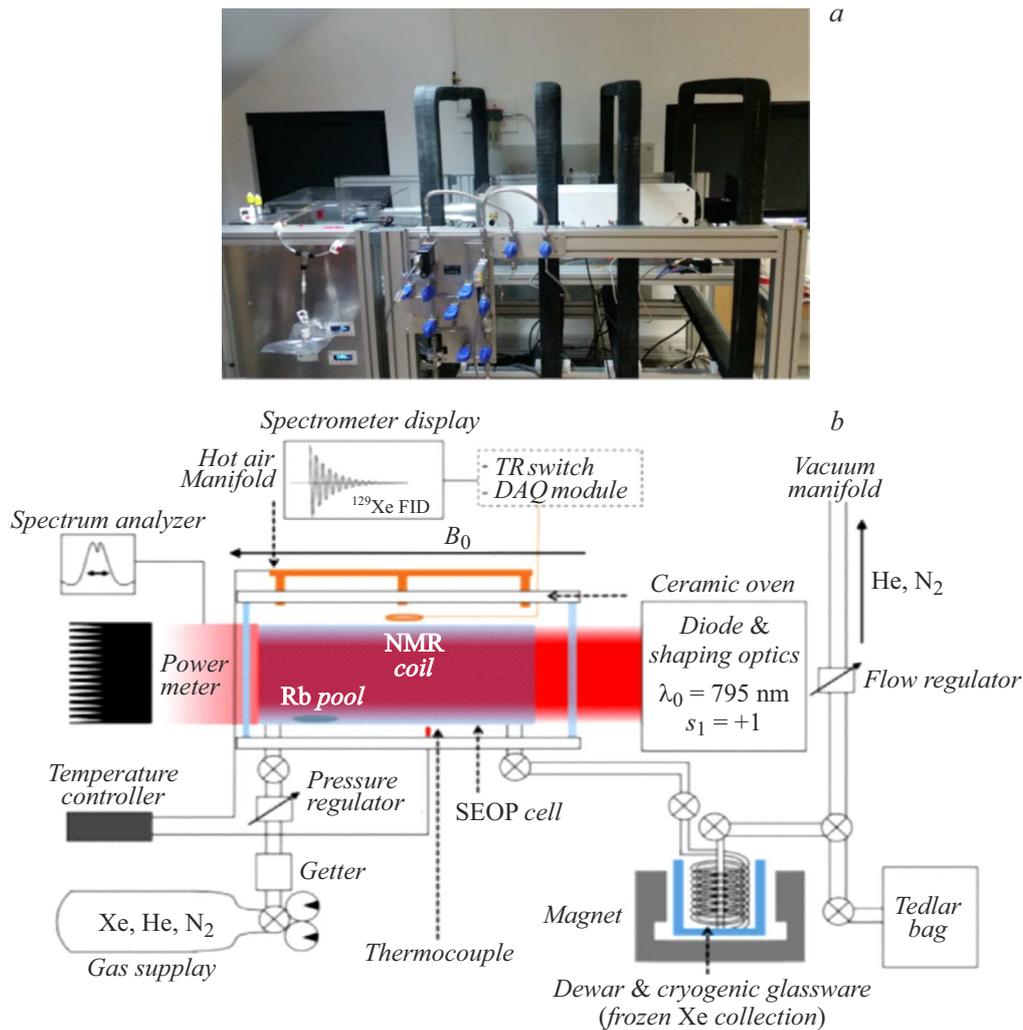


Рис. 24. Внешний вид (a) и схематическое устройство (b) поляризатора Polaris (адаптировано из работы [4]).

содержания, достигнута производительность поляризованного  $^{129}\text{Xe}$   $0.97 \mu\text{l}/(\text{s}\cdot\text{W})$ . Используя ту же газовую смесь в условиях остановленного потока, достигнута эффективность переноса спина 0.005. Эти результаты превосходят, например, показатели 30% поляризации ядер  $^{129}\text{Xe}$ , производительности  $0.45 \mu\text{l}/(\text{s}\cdot\text{W})$   $^{129}\text{Xe}$  и эффективности спинового переноса 0.005, полученные на крупномасштабной установке SEOP [31].

#### 2.2.2.5. North Carolina

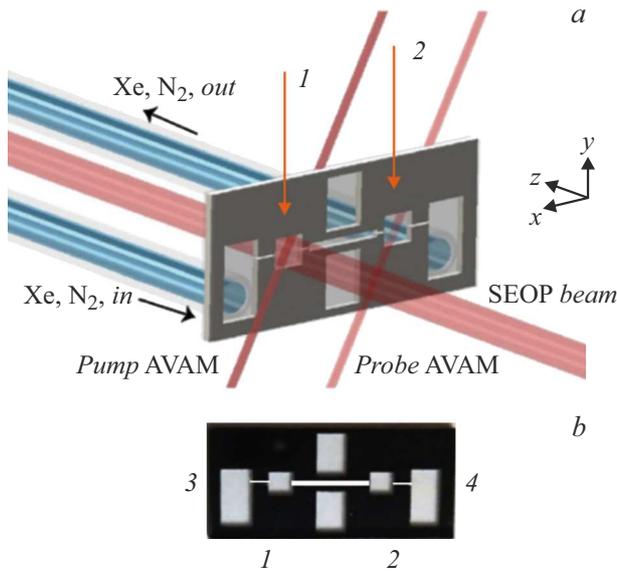
В статье [88] изучена обоснованность предположений, обычно принимаемых относительно термодинамического состояния паров Rb внутри ячейки оптической накачки и их газовой динамики с помощью моделирования методом конечных элементов реалистичных моделей ячеек оптической накачки (на примере Polarean 9800), а также путем оптической спектроскопии ячеек. Показано, что конечная поляризация Xe зависит от плотности Rb и от времени пребывания Xe внутри ячейки оптической накачки. Из моделирования трех различных полноразмерных моделей оптических ячеек очевидно,

что время пребывания зависит от геометрии, а не только от скорости потока газа и объема ячейки. Просто изменив расположение и стиль входного отверстия, можно получить различные распределения времени пребывания при одном и том же объеме ячейки и скорости потока. В частности, можно заключить, что более эффективные поляризаторы имеют более длинные оптические ячейки.

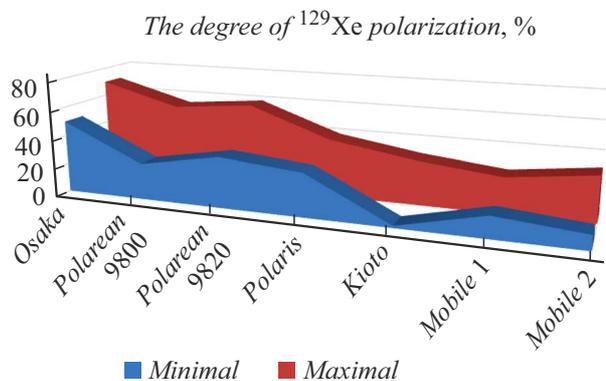
#### 2.2.2.6. Kioto

В исследовании [89] предпринята попытка повысить стабильность поляризатора, сосредоточив внимание на роли и свойствах щелочного металла, используемого в методе SEOP в режиме рециркуляции газовой смеси. Пары Rb, которые работают как катализатор в основном процессе передачи спина от циркулярно-поляризованных фотонов к ядрам благородных газов, чрезвычайно чувствительны к влаге или кислороду в атмосфере, и, следовательно, такой катализатор сразу же „отравляется“, как только следовые количества этих загрязняющих газов попадают в ГП систему. Кроме того, в рециркуляционном варианте системы SEOP из исходного

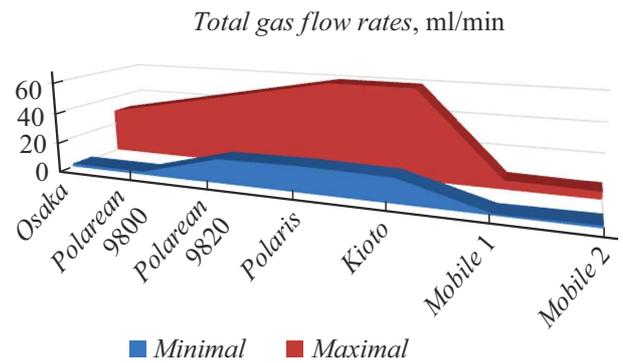
образца Rb может выделиться незначительное количество загрязняющих газов, даже если он предварительно очищен. Поэтому первой предпосылкой для стабильной работы поляризатора является защита системы от загрязнений. Во-вторых, постоянство давления паров Rb в ячейке SEOP необходимо для обеспечения стабильности сигнала ЯМР. Поэтому перед ячейкой SEOP размещены две отдельные камеры. В первой находится сплав K-Na, который очень эффективно удаляет газы, реагирующие с



**Рис. 25.** Поляризатор  $^{129}\text{Xe}$ , изготовленный из кремниевой пластины. Схема работы поляризатора (a) и чип (b). Смесь газов Xe и  $\text{N}_2$  поступает из газового коллектора в микроплатформу SEOP. Лазерный луч с круговой поляризацией и длиной волны 795 nm оптически поляризует горячий пар Rb в камере накачки. Когда  $^{129}\text{Xe}$  проходит через нее, он поляризуется за счет спинового обмена с поляризованным паром атомов Rb. Дополнительные лазерные лучи с длиной волны 795 nm используются для оптического зондирования магнитного поля в камерах накачки и измерения, вызывая минимальное возмущение состояния поляризации (мощность лазера измерения менее 100  $\mu\text{W}$  (адаптировано из работы [87])).



**Рис. 26.** Минимальная и максимальная степень поляризации ядерных спинов  $^{129}\text{Xe}$  на разных установках.



**Рис. 27.** Производительность поляризаторов с режимом непрерывного потока.

Rb, по сравнению с такими сорбентами как силикагель или цеолит. Во второй содержится металлический Rb, который нагревают до той же температуры, что у ячейки SEOP, и перемешивают для поддержания стабильного испарения Rb. Эти две камеры расположены отдельно от катушек Гельмгольца, так что мешалки этих камер не нарушают однородность магнитного поля, создаваемого катушками Гельмгольца.

**2.2.2.7. Mobile 1**

В работе [90] представлена мобильная установка для SEOP газа, содержащего  $^{129}\text{Xe}$ , задача которой — производить ГП газ в автономном режиме в непосредственной близости от больниц или исследовательских лабораторий. Принимающая лаборатория должна подавать только сжатый воздух и сетевое питание. Типичные значения давления внутри ячейки SEOP составляют 0.1 bar ксенона, дополненного азотом до 0.4 bar, а затем и гелием до 3.5 bar при комнатной температуре. Как правило, получают значения степени поляризации ядер ксенона в диапазоне от 0.15 до 0.25%.

**2.2.2.8. Mobile 2**

В работе [91] описана автономная и переносимая система для поляризации  $^{129}\text{Xe}$  путем оптической накачки со спиновым обменом с атомами Rb. Этот мобильный поляризатор может работать в режиме периодического или непрерывного потока со средним количеством ГП  $^{129}\text{Xe}$ . Ключевым элементом является оперативный модуль ядерного магнитного резонанса, который облегчает непрерывный мониторинг генерации поляризации в ячейке накачки, а также расчет абсолютной поляризации  $^{129}\text{Xe}$ . В режиме остановленного потока самая высокая поляризация  $^{129}\text{Xe}$   $P_{\text{Xe}} = 40\%$  была достигнута при использовании парциального давления ксенона 0.1 mbar. В режиме непрерывного потока при производительности ксенона 6.5 и 26 ml/min были достигнуты значения  $P_{\text{Xe}} = 25$  и 13% соответственно.

Детальные сведения по поляризаторам ксенона с непрерывным потоком представлены в табл. 3.

Таблица 3. Сводные данные по разработкам поляризаторов с непрерывным потоком 2011–2021 гг.

Разработка	Мощность LDA (W), ширина линии, nm	Поляризация ксенона, %	Состав газовых смесей, парциальные давления	Габариты ячейки SEOP, температура процесса	Магнитное поле SEOP, мТ	Частота ЯМР	Поток	Магнитное поле для криохранения, Т	Ссылка
Osaka	90(30 + 60) 2 + 5	50–70	Xe естественного состава: (от 0.5 до 4.5 kPa), N <sub>2</sub> или изобутен: 97–70% (от 14.5 до 10.5 kPa)  Смесь: 0.015–0.15 bar	Внутренний диаметр 4 см, длина 17 см  Объем 850 cm <sup>3</sup> 120°C	12  Поле рассеяния магнита 9.4 Т	Внешний спектрометр 110.6 MHz, 9.4 Т	Xe: от 2 до 30 ml/min, N <sub>2</sub> или изобутен: 69–102 ml/min  Смесь: от 71 до 140 ml/min	нет	[82]
Polarean 9800	71 0.39	25–55	1% Xe естественного состава, 10% N <sub>2</sub> и 89% <sup>4</sup> He  Смесь: 3–6 bar	Внутренний диаметр от 3.8 до 5.4 см, длина от 9 до 12.7 см  объем 100, 200 и 300 cm <sup>3</sup> 120–170°C	2.16	25 kHz	Xe: 2–40 ml/min  Смесь: до 0.2 l/min	0.2	[46,92]
Polaris	150–200 0.3	30–40	3% Xe естественного состава или <sup>129</sup> Xe обогащенного (86%), 87% <sup>4</sup> He, 10% N <sub>2</sub> .  Давление смеси от 0.4 до 2.3 bar	Внутренний диаметр 7.5 см, длина 80 см.  Объем 3530 cm <sup>3</sup>  60–120°C	3.0	Внешний спектрометр 110.6 MHz, 9.4 Т  17.65 MHz 1.5 Т	Xe: 1–3.6 l/h (16.6–60 ml/min)	0.25	[84,4]
Micro	1–70 mW	до 7	Xe естественного состава или <sup>129</sup> Xe обогащенного (83%)  Состав смеси (давления в bar): 0.27 Xe/0.8 N <sub>2</sub> 1.07 Xe/1.07 N <sub>2</sub>	4 × 4 × 1 mm  Объем 0.016 cm <sup>3</sup>  140°C	0.001	11.6 Hz	Xe: 5 μl/s или 0.3 ml/min	нет	[87]
Kioto	60 2	1.5–31	Xe естественного состава  Состав смеси 1 Xe/N <sub>2</sub> : 90/10 Состав смеси 2 Xe/N <sub>2</sub> : 3/97  Смесь: от 0.15 до 1 bar	Внутренний диаметр 5 см, длина 20 см,  Объем 1500 cm <sup>3</sup>  110°C	26	Внешний спектрометр 110.6 MHz, 9.4 Т	Xe: 1–6 ml/min  Смесь: 30–50 ml/min	нет	[89]
Mobile 1	2 × 30	15–25	Xe естественного состава или <sup>129</sup> Xe обогащенный. (83%) 1.33 bar, N <sub>2</sub> — до 0.53 bar, <sup>4</sup> He — до 4.57 bar	Внутренний диаметр 2.2 см, длина 7 см  Объем 100 cm <sup>3</sup> 72–85°C	10	Внешний спектрометр 110.6 MHz,	Xe: 1.6–5 ml/min	0.5	[90]

Таблица 3 (продолжение).

Разработка	Мощность LDA (W), ширина линии, nm	Поляризация ксенона, %	Состав газовых смесей, парциальные давления	Габариты ячейки SEOP, температура процесса	Магнитное поле SEOP, мТ	Частота ЯМР	Поток	Магнитное поле для криохранения, Т	Ссылка
Mobile 2	50–75 0.5	10–42	Xe естественного состава или $^{129}\text{Xe}$ обогащенный (91%) 0.2–1.4 bar, $\text{N}_2$ от 0.2 до 2 bar, $^4\text{He}$ Смесь: от 3 до 5 bar	Внутренний диаметр 37.6 mm, длина 210 mm Объем 950 cm <sup>3</sup> 90–175°C	3.6	40 kHz	Xe: 1.6–26 ml/min	нет	[91]
Polarean 9820	170 0.2	35–60	1–2% Xe естественного состава или $^{129}\text{Xe}$ обогащенного (до 83%), 10% $\text{N}_2$ и 89% $^4\text{He}$ Смесь: 6 bar	Внутренний диаметр 8 cm, длина 33 cm Объем 1500 cm <sup>3</sup> 120–180°C	2.0	23.1 kHz	Xe: 1–3 l/h (16.6–50 ml/min)	0.3	[93,94]

### 2.2.2.9. Сравнение поляризаторов с „непрерывным потоком“

Из данных, приведенных в табл. 3, видно, что все установки предназначены для производства газовой смеси, содержащей ядра поляризованного  $^{129}\text{Xe}$  при давлениях в диапазоне 1 до 6 bar и температурах от 70 до 170°C. Вариации параметра степени поляризации приведены на рис. 26. На рис. 27 приведена диаграмма, на которой установки с „непрерывным потоком“ сопоставляются по такому важному параметру, как производительность.

Из сведений, приведенных в табл. 2 и 3 следует, что в силу примененных конструктивных и проектных решений каждая из установок обладает своими достоинствами, которые для других установок представляются недостатками. В связи с этим при решении задачи создания поляризаторов  $^{129}\text{Xe}$  разработчикам рекомендуется принять во внимание достоинства и недостатки существующих установок с целью расширения функциональных возможностей и стабильности параметров, влияющих на процесс производства и передачи ГП ксенона потребителям — экспериментаторам и клиницистам.

## 3. Перспективы использования ГП ксенона в медицине

Текущий „золотой стандарт“ оценки состояния легких основан на спирометрии и исследовании их газообменной функции, но он не предоставляет информацию о различных областях легкого, включая паренхиму — поддерживающем „каркасе“ легких. Изменения в функции легких, обнаруживаемые с помощью спирометрии или

газообмена, не коррелируют однозначно с выраженностью симптомов и не отражают ухудшение здоровья пациента. Эта слабая связь связана с тем, что легкие представляют собой сложный орган, в котором могут быть локализованы различные нарушения, включающие изменения потока газа (вентиляция), кровотока (перфузия) и газообмена, которые ухудшают функцию дыхательных путей.

Протонная МРТ диагностика легких человека всегда была сложной задачей из-за низкой плотности протонов [3,8,95,96]. Другие методы диагностики либо используют ионизирующее излучение (компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография), либо предоставляют очень ограниченную информацию (спирометрия).

Начиная с первого ЯМР изображения легких человека, полученного с использованием ГП  $^3\text{He}$  [97], большинство медицинских исследований до настоящего времени проводилось с использованием именно этого контрастного вещества. Например, были изучены неоднородное распределение вентиляции при астме [98], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [99] и муковисцидозе [100].

Первоначальные испытания, проведенные для оценки безопасности и переносимости вдыхания ГП  $^{129}\text{Xe}$ , показали, что никаких побочных эффектов во время протоколов визуализации не наблюдалось [101,102], хотя ксенон обладает сильными анестезирующими свойствами [2]. Здоровые субъекты, а также пациенты с легкой или умеренной ХОБЛ довольно хорошо переносили вдыхание порции ГП  $^{129}\text{Xe}$  [103].

Внедрение ГП  $^{129}\text{Xe}$  открывает новые возможности в МРТ легких человека, помимо анатомических, вентиляционных и перфузионных исследований. В частности, можно измерить площадь альвеолярной поверхности, септальную толщину и время прохождения сосудов (среднее время, которое эритроциты проводят в пределах определенного объема капиллярной циркуляции) [103,104], определить некоторые микроструктурные изменения в эмфизематозном легком [27,105,106]. Более того, метод достаточно чувствителен, чтобы обнаружить рак легких на очень ранней стадии развития [7,27].

Визуализация легких становится крайне важной для диагностики и выбора методов лечения в условиях огромного роста легочных заболеваний, включая пандемию коронавируса Covid-19. С начала 2021 г. появилось несколько публикаций, в которых с помощью МРТ на ГП  $^{129}\text{Xe}$  исследовались последствия заболеваний коронавирусом [107,108]. Показано, что многие изменения в легких и соединительных тканях не определяются с помощью стандартных МРТ исследований, но четко различимы с помощью МРТ на ГП ксеноне.

Hyper-CEST — это новая методика с использованием ГП  $^{129}\text{Xe}$ , разработанная группой А. Пайнса [109]. CEST — это метод передачи насыщения с химическим сдвигом ЯМР, который увеличивает сигнал от областей, где расположен этот ЯМР биосенсор [110]. Это позволяет обнаруживать молекулы-мишени неинвазивным способом. Например, инкапсулируя атомы ГП  $^{129}\text{Xe}$  в криптофан [111,112], можно обнаруживать тканевые биомаркеры, представляющие особый интерес для биологических систем [109,113]. Криптофановые биосенсоры, предназначенные для детектирования белков, ионов металлов, нуклеиновых кислот, достигли сейчас пределов обнаружения таких веществ в диапазоне их концентраций от наномолярных до фемтомолярных [113–115]. Столь высокая чувствительность позволит проводить диагностические исследования с онкомаркерами вместо аналогичных исследований с радиофармпрепаратами.

## Заключение

Для проведения любого исследования МРТ или ЯМР с ГП  $^{129}\text{Xe}$  требуется доступ к источнику ГП газа. Можно с уверенностью утверждать, что растущий спрос на ГП  $^{129}\text{Xe}$  будет стимулировать дальнейший прогресс в разработке поляризаторов, основанных на методе SEOP, улучшая их производительность и обеспечивая большие объемы ГП газа для различных применений.

Можно предположить, что для медицинских диагностических целей в недалеком будущем вполне реально создание серийных сканеров, которые будут значительно дешевле ныне существующих. Возможно, ситуация будет развиваться аналогично центрам ПЭТ томографии [116], когда один циклотрон обслуживает несколько сканеров в различных медицинских центрах, а здесь

один поляризатор может обслуживать несколько МРТ сканеров и ЯМР спектрометров [21].

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] Приказ МЗ РФ от 8 октября 1999 г. № 363. О разрешении медицинского применения лекарственных средств (1999). <https://docs.cntd.ru/document/901746690>
- [2] Сборник методических рекомендаций (под общей редакцией Потапова А.В.) *Применение ксенона в клинической практике* (НКО АСМГ, М., 2019)
- [3] J.P. Hornak. *The Basics of MRI* (Rochester Institute of Technology, Rochester, 1996)
- [4] H. Marshall, N.J. Stewart, Ho-Fung Chan, M. Rao, G. Norquay, J.M. Wild. *Progr. Nucl. Magn. Reson. Spectr.*, **122**, 42 (2021). DOI: 10.1016/j.pnmrs.2020.11.002
- [5] D.A. Barskiy, A.M. Coffey, P. Nikolaou, D.M. Mikhaylov, B.M. Goodson, R. Branca, G.J. Lu, M.G. Shapiro, Ville-Veikko Telkki, V.V. Zhivonitko, I.V. Koptuyug, O.G. Salnikov, K.V. Kovtunov, V.I. Bukhtiyarov, M. Rosen, M.J. Barlow, S.S. Safavi, I.P. Hall, L. Schröder, E.V. Chekmenev. *Chem. A Europ. J.*, **23** (4), 725 (2017). DOI: 10.1002/chem.201603884
- [6] B.M. Goodson, N. Whiting, A.M. Coffey, P. Nikolaou, F. Shi, M.E. Gemeinhardt, R.V. Shchepin, J.G. Skinner, J.R. Birchall, M.J. Barlow, E.Y. Chekmenev. *Encyclopedia of Magnetic Resonance*, **4**, 797 (2015). DOI: 10.1002/9780470034590.emrstm1457
- [7] *Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  Magnetic Resonance: Concepts, Production, Techniques and Applications*, ed. by T. Meersmann, E. Brunner (Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2015).
- [8] *MRI of the Lung*, ed. by H.U. Kauczor, M.O. Wielputz (Springer International Publishing AG, 2018), DOI: 10.1007/978-3-319-42617-4
- [9] M.L. Hirsch, N. Kalechofsky, A. Belzer, M. Rosay, J.G. Kempf. *J. Am. Chem. Soc.*, **137** (26), 8428 (2015). DOI: 10.1021/jacs.5b01252
- [10] T.G. Walker, W. Happer. *Rev. Modern Phys.*, **69**, 629 (1997). DOI:10.1103/REVMODPHYS.69.629
- [11] M. Tamski, J. Milani, C. Roussel, J.-Ph. Ansermet. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **22**, 17769 (2020). DOI: 10.1039/d0cp00984a
- [12] K.M. Ward, A.H. Aletras, R.S. Balaban. *J. Magn. Reson.*, **143** (1), 79 (2000). DOI: 10.1006/JMRE.1999.1956
- [13] K.H. Mok, P. Hore. *Methods*, **34** (1), 75 (2004). DOI:10.1016/J.YMETH.2004.03.006
- [14] R.W. Adams, J.A. Aguilar, A.D. Atkinson, M.J. Cowley, P.I. Elliott, S.B. Duckett, G.G. Green, I.G. Khazal, J. López-Serrano, D.C. Williamson. *Science*, **323**, 1708 (2009). DOI:10.1126/science.1168877
- [15] E. Vaneckhaute, S. De Ridder, J.M. Tyburn, J.G. Kempf, F. Taulelle, J.A. Martens, E. Breynaert. *Chem. Phys. Chem.*, **22** (12), 1150 (2021). DOI: 10.1002/cphc.202100360
- [16] J. Brossel, A. Kastler. *Comptes Rendus.*, **229** (23), 1213 (1949).

- [17] A. Kastler. *J. Phys. Radium*, **11** (6), 255 (1950). DOI: 10.1051/jphysrad:01950001106025500
- [18] J. Brossel, A. Kastler, J. Winter. *J. Phys. Radium*, **13** (12), 668 (1952). DOI: 10.1051/jphysrad:019520013012066800
- [19] А. Ка́стлер. УФН, **93** (1), 5 (1967). DOI: 10.3367/UFNr.0093.196709b.0005
- [20] Э.А. Тагиров. *Фотон*. В кн.: *Физический энциклопедический словарь* / Гл. ред. А.М. Прохоров (Сов. энциклопедия, М., 1983), <http://es.niv.ru/doc/dictionary/physical/index.htm>
- [21] Г.Ю. Григорьев, Ш.Ш. Набиев. *Химическая физика*, **37** (5), 3 (2018). DOI: 10.7868/S0207401X18050011
- [22] C.V. Rice, D. Raftery. *J. Chem. Phys.*, **117** (12), 5632 (2002). DOI: 10.1063/1.1500733
- [23] W. Happer, E. Miron, S. Schaefer, W.A. Van Wijngaarden, X. Zeng. *Phys. Rev. A*, **29**, 3092 (1984). DOI: 10.1103/PHYSREVA.29.3092
- [24] S. Appelt, A. Ben-Amar Baranga, C. Erickson, M.V. Romalis, A.R. Young. *Phys. Rev. A*, **58** (2), 1412 (1998). DOI: 10.1103/PHYSREVA.58.1412
- [25] M. Kelley, R. Branca. *J. Appl. Phys.*, **129**, 154901 (2021). DOI: 10.1063/5.0037440
- [26] T. Walker. *Rev. Modern Phys.*, **69** (2), 629 (1997). DOI: 10.1103/REVMODPHYS.69.629
- [27] *Hyperpolarized and Inert Gas MRI: From Technology to Application in Research and Medicine*, ed. by M.S. Albert, F.T. Hane (Elsevier, Amsterdam, 2017)
- [28] W. Happer. *Rev. Modern Phys.*, **44**, 169 (1972). DOI: 10.1103/RevModPhys.44.169
- [29] W. Happer, Yuan-Yu Jau, T. Walker. *Optically Pumped Atoms*. (WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2010)
- [30] A.L. Zook, B.B. Adhyaru, C.R. Bowers. *J. Magn. Reson.*, **159** (2), 175 (2002). DOI: 10.1016/s1090-7807(02)00030-7
- [31] P. Nikolaou, A.M. Coffey, L.L. Walkup, B.M. Gust, N. Whiting, H. Newton, S. Barcus, I. Muradyan, M. Dabaghyan, G.D. Moroz, M.S. Rosen, S. Patz, M.J. Barlow, E. Chekmenev, B.M. Goodson. *Proceed. National Academy Sci. (PNAS)*, **110** (35), 14150 (2013). DOI: 10.1073/pnas.1306586110
- [32] A.S. Khan, R.L. Harvey, J.R. Birchall, R.K. Irwin, P. Nikolaou, G. Schrank, K. Emami, A. Dummer, M.J. Barlow, B.M. Goodson, E.Y. Chekmenev. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60**, 22126 (2021). DOI: 10.1002/anie.202015200
- [33] B. Driehuys, G.D. Cates, E. Miron, K. Sauer, D.K. Walter, W. Happer. *Appl. Phys. Lett.*, **69**, 1668 (1996). DOI: 10.1063/1.117022
- [34] U. Ruth, T. Hof, J. Schmidt, D. Fick, H.J. Jänsch. *Appl. Phys. B*, **68**, 93 (1999). DOI: 10.1007/S003400050592
- [35] Электронный ресурс Режим доступа „ИНЖЕКТ Росатом“ Awebdesign Studio, 2020. <https://nppinject.ru/produktsiya/> [Дата обращения: 31 01 2022].
- [36] A. Zook, C.R. Bowers. *High Capacity Production of > 40% Spin Polarized Xenon-129 for NMR and MRI Applications at the NHMFL*. NHMFL Reports Fall 2001 (NHMFL, Florida State University, 2001)
- [37] V.I. Bakhmutov. *NMR Spectroscopy in Liquids and Solids* (CRC Press, N. Y., 2015), DOI: 10.1201/b18341
- [38] H. Zhu, I.C. Ruset, F.W. Hersman. *Opt. Lett.*, **30** (11), 1342 (2005). DOI: 10.1364/OL.30.001342
- [39] B.L. Volodin, S.V. Dolgy, E.D. Melnik, E. Downs. *Opt. Lett.*, **29** (16), 1891 (2004). DOI: 10.1364/OL.29.001891
- [40] N. Whiting, P. Nikolaou, N.A. Eschmann, M.J. Barlow, R. Lammert, J. Ungar, W. Hu, L. Vaissie, B.M. Goodson. *Appl. Phys. B*, **106** (4), 775 (2012). DOI: 10.1007/S00340-012-4924-X
- [41] P. Siddons, C.S. Adams, C. Ge, G. Hughes. *J. Phys. B. Atom. Mol. Opt. Phys.*, **41** (15), 155004 (2008). DOI: 10.1088/0953-4075/41/15/155004
- [42] A. Banerjee, D. Das, V. Natarajan. *Europhys. Lett.*, **65** (2), 172 (2004). DOI: 10.1209/EPL/I2003-10069-3
- [43] G. Norquay. PhD thesis. *Spin-Exchange Optical Pumping and Nuclear Magnetic Resonance of <sup>129</sup>Xe*. (Sheffield, United Kingdom: Royal Hallamshire Hospital, 2014)
- [44] J.G. Skinner. PhD thesis. *Optimization of Xenon-Rich Stopped-Flow Spin-Exchange Optical Pumping for Functional Lung Imaging* (Nottingham, University of Nottingham, 2016)
- [45] J.R. Birchall, R.K. Irwin, P. Nikolaou, A.M. Coffey, B.E. Kidd, M. Murphy, M. Molway, L.B. Bales, K. Ranta, M. Barlow, B.M. Goodson, M. Rosen, E. Chekmenev. *J. Magn. Res.*, **319**, 106813 (2020). DOI: 10.1016/j.jmr.2020.106813
- [46] M.S. Freeman. PhD thesis. *The Efficiency Limits of Spin Exchange Optical Pumping Methods of <sup>129</sup>Xe Hyperpolarization: Implications for in vivo MRI Applications* (Duke University, Durham, 2015)
- [47] B.C. Anger, G. Schrank, A. Schoeck, K.A. Butle, M.S. Solu, R.J. Pugmire, B. Saam. *Phys. Rev. A*, **78**, 043406 (2008). DOI: 10.1103/PhysRevA.78.043406
- [48] S. Breeze, S. Lang, I. Moudrakovski, C. Ratclif. *J. Appl. Phys.*, **87**, 8013 (2000). DOI: 10.1063/1.373489
- [49] T. Pałasz, L. Mikowska, B. Glowacz, Z. Olejniczak, M. Suchanek, T. Dohnalik. *Acta Phys. Polonica A*, **136** (6), 1008 (2019). DOI: 10.12693/APhysPolA.136.1008
- [50] L. Repetto, S. Zimmer, F. Allmendinger, P. Blümmler, M. Doll, J.O. Grasdijk, W. Heil, K. Jungmann, S. Karpuk, H. Krause, A. Offenhäusser, U. Schmidt, Y. Sobolev, L. Willmann. *J. Magn. Res.*, **265**, 197 (2016). DOI: 10.1016/j.jmr.2016.02.011
- [51] N.N. Kuzma, B. Patton, K. Raman, W. Happer. *Phys. Rev. Lett.*, **88** (14), 147602 (2002). DOI: 10.1103/PHYSREVLETT.88.147602
- [52] M. Repetto, P. Blümmler, W. Heil, S. Karpuk, K. Tullney, E. Babcock. *J. Magn. Res.*, **252**, 187 (2015). DOI: 10.1016/j.jmr.2015.01.015
- [53] E.G. Sorte, B.V. Fine, B. Saam. *Phys. Rev. B*, **85** (17), 174425 (2012). DOI: 10.1103/PhysRevB.85.174425
- [54] M.S. Rosen, T.E. Chupp, K.P. Coulter, R.C. Welsh, S.D. Swanson. *Rev. Scient. Instrum.*, **70** (2), 1546 (1999). DOI: 10.1063/1.1149622
- [55] N.J. Shah, T. Unlu, H.P. Wegener, H. Halling, R. Zilles, S. Appelt. *NMR in Biomedicine*, **13** (4), 214 (2000). DOI: 10.1002/1099-1492(200006)13:4<214::AID-NBM634>3.0.CO;2-G
- [56] J.C. Leawoods, B.T. Saam, M.S. Conradi. *Chem. Phys. Lett.*, **327**, 359 (2000). DOI: 10.1016/S0009-2614(00)00908-8
- [57] L.J. Smith, J. Smith, E. MacNamara, K. Knagge, D. Raftery. *J. Phys. Chem. B*, **105**, 1412 (2001). DOI: 10.1021/JP0032309
- [58] C.V. Rice, D. Raftery. *J. Chem. Phys.*, **117** (12), 5632 (2002). DOI: 10.1063/1.1500733

- [59] A. Wakai, J. Kershow, K. Nakamura, H. Iida, H. Tamura, Y. Kondon, I. Kanno. *Magn. Res. Med. Sci.*, **2** (4), 189 (2003). DOI: 10.1002/1099-1492(200006)13:4<220::AID-NBM638>3.0.CO;2-F
- [60] B. Driehuys, J. Pollaro, G.P. Cofer. *Magn. Res. Med.*, **60** (1), 14 (2008). DOI: 10.1002/mrm.21651
- [61] H. Imai, J. Fukutomi, A. Kimura, H. Fujiwara. *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magn. Res. Engineer.*, **33**, 192 (2008). DOI: 10.1002/CMR.B.20117
- [62] S. Appelt, F.W. Hasing, H. Kuhn, J. Perlo, B. Blumich. *Phys. Rev. Lett.*, **94**, 197602 (2005). DOI: 10.1103/PHYSREVLETT.94.197602
- [63] X.J. Chen, H.E. Moller, M.S. Chawla, G.P. Cofer, B. Driehuys, L.W. Hedlund, G.A. Johnson. *Magn. Res. Med.*, **42**, 721 (1999). DOI: 10.1002/(SICI)1522-2594(199910)42:4<729::AID-MRM15>3.0.CO;2-2
- [64] S. Appelt, T. Unlu, K. Zilles, N.J. Shah, S. Baer-Lang, H. Halling. *Appl. Phys. Lett.*, **75** (3), 427 (1999). DOI: 10.1063/1.124397
- [65] R. Seydoux, A. Pines, M. Haake, J.A. Reimer. *J. Phys. Chem. B*, **103** (22), 4629 (1999). DOI: 10.1021/JP9821984
- [66] K. Ruppert, J.R. Brookeman, K.D. Hagspiel, B. Driehuys, J.P. Mugler III. *NMR in Biomedicine*, **13**, 220 (2000). DOI: 10.1002/1099-1492(200006)13:4<220::AID-NBM638>3.0.CO;2-F
- [67] K. Ruppert, J.R. Brookeman, K.D. Hagspiel, J.P. Mugler III. *Magn. Res. Med.*, **44**, 349 (2000). DOI: 10.1002/1522-2594(200009)44:3<349::AID-MRM2>3.0.CO;2-J
- [68] T. Meersmann, J.W. Logan, R. Simonutti, S. Caldarelli, A. Comotti, P. Sozzani, L. Kaiser, A. Pines. *J. Phys. Chem. A*, **104** (50), 11665 (2000). DOI: 10.1021/JP002322V
- [69] F.W. Hersman, L.C. Ruset, S. Ketel, I. Muradian, S. Covrig, J. Distelbrink, W. Porter, D. Watt, J. Ketel, J. Brackett, A. Hope, S. Patz. *Acad. Radiol.*, **15** (6), 683 (2008). DOI: 10.1016/j.acra.2007.09.020
- [70] A. Asfour. *J. Biomed. Sci. Engineer.*, **03**, 1099 (2010). DOI: 10.4236/JBISE.2010.311143
- [71] P. Nikolaou, N. Whiting, N.A. Eschmann, K. Chaffee, B.M. Goodson, M. Barlow. *J. Magn. Res.*, **197** (2), 249 (2009). DOI: 10.1016/j.jmr.2008.12.015
- [72] Z.I. Cleveland, H.E. Müller, L.W. Hedlund, B. Driehuys. *J. Phys. Chem. B*, **113** (37), 12489 (2009). DOI: 10.1021/jp9049582
- [73] G. Schrank, Z. Ma, A. Schoeck, B. Saam. *Phys. Rev. A*, **80**, 063424 (2009). DOI: 10.1103/PHYSREVA.80.063424
- [74] J.S. Six, T. Hughes-Riley, K.F. Stupic, G.E. Pavlovskaya, T. Meersmann. *Public Library of Science one (PLOS 1)*, **7** (11), e49927 (2012). DOI: 10.1371/journal.pone.0049927
- [75] P. Nikolaou, A.M. Coffey, L.L. Walkup, B.M. Gust, C.D. La Pierre, E. Koehnemann, M.J. Barlow, M.S. Rosen, B.M. Goodson, E.Y. Chekmenev. *J. Am. Chem. Soc.*, **136** (4), 1636 (2014). DOI: 10.1021/ja412093d
- [76] J.R. Birchall, R.K. Irwin, M.R.H. Chowdhury, P. Nikolaou, B.M. Goodson, M.J. Barlow, A. Shcherbakov, E.Y. Chekmenev. *Anal. Chem.*, **93** (8), 3883 (2021). DOI: 10.1021/acs.analchem.0c04545
- [77] J.R. Birchall, P. Nikolaou, A.M. Coffey, B.E. Kidd, M. Murphy, M. Molway, L.B. Bales, B. Goodson, R.K. Irwin, M.J. Barlow, E.Y. Chekmenev. *Anal. Chem.*, **92** (6), 4309 (2020). DOI: 10.1021/acs.analchem.9b05051
- [78] P. Nikolaou, A.M. Coffey, M.J. Barlow, M.S. Rosen, B.M. Goodson, E.Y. Chekmenev. *Analyt. Chem.*, **86** (16), 8206 (2014). DOI: 10.1021/ac501537w
- [79] P. Nikolaou, A.M. Coffey, L.L. Walkup, M. Gust, N. Whiting, H. Newton, I. Muradyan, M. Dabaghyan, K. Ranta, G.D. Moroz, M. Rosen, S. Patz, M. Barlow, E. Chekmenev, B.M. Goodson. *Magn. Res. Imag.*, **32** (5), 541 (2014). DOI: 10.1016/j.mri.2014.02.002
- [80] W.T. Lee, G. Zheng, C.L. Talbot, X. Tong, T. D'Adam, S. Parnell, M. de Veer, G.R. Polglase, S.B. Hooper, B.R. Thompson, F. Thien, G.F. Egan. *Magn. Res. Imag.*, **79**, 112 (2021). DOI: 10.1016/j.mri.2021.02.010
- [81] J. Skinner, K. Ranta, A.M. Coffey, P. Nikolaou, M.S. Rosen, E.Y. Chekmenev, P.G. Morris, M.J. Barlow, B.M. Goodson. *J. Magn. Res.*, **312**, 06686 (2020). DOI: 10.1016/j.jmr.2020.106686
- [82] H. Imai, H. Yoshimura, A. Kimura, H. Fujiwara. *Scientific Reports*, **7** (1), 7352 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-07695-7
- [83] *Hyperpolarized Gas MRI for Pulmonary Disease Assessment: Interview with Richard Hullihen, CEO of Polarean Imaging.* <https://www.medgadget.com/2020/09/hyperpolarized-gas-mri-for-pulmonary-disease-assessment.html>. [Дата обращения: 29.12.2021].
- [84] G. Norquay, G.J. Collier, M. Rao, N.J. Stewart, J.M. Wild. *Phys. Rev. Lett.*, **121**, 153201 (2018). DOI: 10.1103/PhysRevLett.121.153201
- [85] M. Rao, N.J. Stewart, G. Norquay, P.D. Griffiths, J.M. Wild. *Magn. Res. Med.*, **75** (6), 2227 (2016). DOI: 10.1002/mrm.26241
- [86] R. Jimenez-Martinez, D.J. Kennedy, M. Rosenbluh, E. Donley, S. Knappe, S.J. Seltzer, H.L. Ring, V. Bajaj, J. Kitching. *Nature Commun.*, **5**, 3905 (2014). DOI: 10.1038/ncomms4908
- [87] D.J. Kennedy, S. Seltzer, R. Jiménez-Martínez, H.L. Ring, N.S. Malecek, S. Knappe, E. Donley, J. Kitching, V. Bajaj, A. Pines. *Nature Sci. Reports*, **7**, 43994 (2017). DOI: 10.1038/srep43994
- [88] M. Kelley, A. Burant, R.T. Branca. *J. Appl. Phys.*, **128**, 144901 (2020). DOI: 10.1063/5.0019074
- [89] H. Fujiwara, H. Imai, A. Kimura. *Analytical Sci.: Intern. J. Jpn. Society Analyt. Chem.*, **35**, 869 (2019). DOI: 10.2116/analsci.19P047
- [90] C. Chauvin, L. Liagre, C. Boutin, E. Mari, E. Léonce, G. Carret, B. Coltrinari, P. Berthault. *Rev. Sci. Instrum.*, **87**, 016105 (2016). DOI: 10.1063/1.4940928
- [91] S.E. Korchak, W. Kilian, L. Mitschang. *Appl. Magn. Res.*, **44**, 65 (2013). DOI: 10.1007/s00723-012-0425-7
- [92] M.S. Freeman, K. Emami, B. Driehuys. *Phys. Rev. A, Atomic, Molec., Opt. Phys.*, **90**, 023406 (2014). DOI: 10.1103/PHYSREVA.90.023406
- [93] *Xenon MRI Platform.* <https://polarean.com/xenon-mri-platform/#hyperpolarizer>. [Дата обращения: 28.12.2021].
- [94] J.W. Plummer, K. Emami, A. Dummer, J.C. Woods, L.L. Walkup, Z.I. Cleveland. *J. Magn. Res.*, **320**, 106845 (2020). DOI: 10.1016/j.jmr.2020.106845
- [95] J.M. Wild, H. Marshall, M. Bock, P.M. Jakob, M. Puderbach, F. Molinari, E.J. Van Beek, J. Biederer. *Insights Imag.*, **3**, 345 (2012). DOI: 10.1007/s13244-012-0176-x
- [96] R. Freeman, R. Smith. *Magnetic Resonance in Chemistry and Medicine.* (Oxford University Press, Oxford, 2003)

- [97] H.U. Kauczor, D. Hofmann, K. Kreitner, H. Nilgens, R. Surkau, W. Weil, A. Potthast, M.V. Knopp, E.W. Otten, M. Thelen. *Radiology*, **201** (2), 564 (1996). DOI: 10.1148/radiology.201.2.8888259
- [98] R. Aysola, E.E. de Lange, M. Castro, T. Altes. *J. Magn. Res. Imag.*, **32**, 1379 (2010). DOI: 10.1002/jmri.22388
- [99] A.J. Swift, J.M. Wild, S. Fischele, N. Woodhouse, S. Fleming, J. Waterhouse, R. Lawson, M. Paley, E.J. Van Beek. *Europ. J. Radiology*, **54** (3), 352 (2005). DOI: 10.1016/J.EJRAD.2004.08.002
- [100] L. Donnelly, J.R. Mac Fall, H.P. McAdams, J.M. Majura, J. Smith, D.P. Frush, P. Bogonad, H. Charles, C.E. Ravin. *Radiology*, **212** (3), 885 (1999). DOI: 10.1148/RADIOLOGY.212.3.R99SE20885
- [101] F. Hershman, J. Ketel, I. Ruset, S. Ketel, I. Dregely, W. Porter, D. Watt, J. Mugler, T. Altes, K. Ruppert, J. Mata, S. Patz, H. Hatabu, M. Hrovat, I. Muradian, M. Dabaghyan, G. Miller, C. Wang, J. Butler, J. Distelbrin. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, **18** (6), 4598 (2010).
- [102] B. Driehuys, S. Martinez-Jimenez, Z. Cleveland, G.M. Metz, D.M. Beaver, J.C. Nouls, S.S. Kaushik, R. Firszt, C. Willis, K.T. Kelly, J. Wolber, M. Kraft, P. Mc Adams. *Radiology*, **262** (1), 279 (2012). DOI: 10.1148/radiol.11102172.
- [103] A. Fitterman. *Theory and Production of Hyperpolarized Xenon Gas for Lung and Brain* (Lakehead University, Orillia, Ontario, 2015)
- [104] B. Driehuys, G.P. Cofer, J. Pollaro, J.B. Mackel, L.W. Hedlund, G.A. Johnson. *Proc. Natl. Acad. Sci. (PNAS)*, **103** (48), 18278 (2006). DOI: 10.1073/pnas.0608458103
- [105] B. Saam, D. Yablonskiy, V. Kodibagkar, J. Leawoods, J.D. Gierada, J. Cooper, S. Lefrak, M. Conradi. *Magn. Reson. Med.*, **44**, 174 (2000). DOI: 10.1002/1522-2594(200008)44:2<174::aid-mrm2>3.0.co;2-4
- [106] S.S. Kaushik, Z.I. Cleveland, G.P. Cofer, G. Metz, D. Beaver, J. Nouls, M. Kraft, W. Auermann, J. Wolber, H.P. McAdams, D. Driehuys. *Magn. Res. Med.*, **65** (4), 1155 (2011). DOI: 10.1002/mrm.22697
- [107] J. Grist, M. Chen, G.J. Collier, B. Raman, G. Abu Eid, A. McIntyre, V. Matthews, E. Fraser, Ling-Pei Ho, J.M. Wild, F. Gleeson. *Radiology*, **301** (1), E353 (2021). DOI: 10.1148/radiol.2021210033
- [108] H. Li, X. Zhao, Y. Wang, X. Lou, Sh. Chen, H. Deng, L. Shi, J. Xie, D. Tang, J. Zhao, L. Bouchard, L. Xia, X. Zhou. *Sci. Adv.*, **7** (1), eabc8180 (2021). DOI: 10.1126/sciadv.abc8180
- [109] L. Schroder, T.J. Lowery, C. Hilty, D.E. Wemmer, A. Pines. *Science*, **314** (5798), 446 (2006). DOI: 10.1126/science.1131847
- [110] *Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging: Advances and Applications*, ed. by M. Mc Mahon, A.A. Gilad, J.W. Bulte, P.C. van Zijl (Pan Stanford Publishing Pte. Ltd, Singapore, 2017), DOI: 10.1201/9781315364421
- [111] M. Luhmer, B.M. Goodson, Y.-Q. Song, D.D. Laws, L. Kaiser, M.C. Cyrier, A. Pines. *J. American Chem. Society*, **121** (24), 3502 (1998). DOI: 10.1021/JA9841916
- [112] M. Kunth, C. Witte, L. Schröder. *J. Chem. Phys.*, **141** (19), 194202 (2014). DOI: 10.1063/1.4901429
- [113] M. Kunth, C. Witte, L. Schröder. *Pharmaceuticals*, **14**, 79 (2021). DOI: 10.3390/ph14020079
- [114] S.D. Zemerov, I. Dmochowski. *Royal Society Chem. Adv.*, **11** (13), 7693 (2021). DOI: 10.1039/D0RA10765D
- [115] J. Jayapaul, L. Schroder. *Contrast Media Molecular Imag.*, **2019**, 9498173 (2019). DOI: 10.1155/2019/9498173