

Разработка оборудования и методик для магнитно-резонансной томографии легких лабораторных животных с применением гиперполяризованного ^{129}Xe

© Я.В. Фаттахов¹, А.Р. Фахрутдинов¹, Д.А. Коновалов¹, В.Л. Одиванов¹, В.А. Шагалов¹, А.А. Баязитов¹, Ф.В. Баширов², В.А. Маркосян², В.М. Водовозов³, А.В. Павленко³, Р.Ф. Курунов³, В.М. Баев³, М.В. Кулешов³, В.В. Еремкин³, А.А. Батурина³, М.С. Сирко³

¹ Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского ФИЦ Казанский научный центр РАН, Казань, Россия

² Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия

³ АО „НИИЭФА им. Д.В. Ефремова“, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: yfattakhov@yandex.ru

Поступило в Редакцию 29 мая 2025 г.

В окончательной редакции 11 августа 2025 г.

Принято к публикации 21 августа 2025 г.

Отработана методика получения ЯМР-томограмм легких лабораторных животных с применением гиперполяризованного (ГП) ^{129}Xe . Создана установка для получения ГП ^{129}Xe , магнитно-резонансный томограф адаптирован для работы на ядрах ксенона, разработан и изготовлен аппарат для управления дыханием лабораторных животных. Отработана технология трахеостомии лабораторных животных для обеспечения их дыхания при получении томограмм легких. Проведен эксперимент по получению томограмм легких лабораторных животных с применением ГП ^{129}Xe .

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, гиперполяризованный ^{129}Xe , искусственная вентиляция легких, лабораторные животные.

DOI: 10.61011/PJTF.2025.22.61585.20392

Разработка методов визуализации легочной ткани пациентов приобрела особое значение в связи с эпидемией COVID. Магнитно-резонансная томография (МРТ) достаточно давно применяется в медицинской практике. Уровень поляризации большинства видов стабильных ядер, применяемых в биомедицине (^1H , ^{13}C , ^{15}N и т.п.), составляет 10^{-6} – 10^{-5} . При таких параметрах даже при использовании сильных магнитных полей МРТ становится относительно малочувствительным методом. Гиперполяризация позволяет увеличить уровень поляризации ядерных спинов вплоть до теоретического уровня 100 %, что повышает чувствительность МРТ на несколько порядков. Помимо получения информации по визуализации процессов на молекулярном уровне применение гиперполяризованных соединений при МРТ-сканировании позволяет существенно снизить время проведения исследования. При этом чувствительность процесса сканирования не зависит от силы магнитного поля МРТ-сканера. Это дает потенциальную возможность использовать недорогие низкопольные МРТ-сканеры, что сделает процедуру МРТ существенно более дешевой.

Но самым главным является то, что данный подход делает возможным неинвазивное обследование легких с такой высокой детализацией, которую невозможно получить при помощи обычной МРТ и компьютерной томографии. Хорошая растворимость ^{129}Xe и его большие химические сдвиги (более 200 ppm) делают его уникальным для визуализации легочного газообмена —

наиболее фундаментальной функции легких. Гиперполяризованный (ГП) ^{129}Xe демонстрирует отчетливые резонансные частоты в различных средах дыхательной системы: в воздушном пространстве, интерстициальном барьере и красных кровяных тельцах (эритроцитах) [1]. Методы ксеноновой томографии позволяют коренным образом улучшить качество функциональной диагностики легких, дают возможность за короткое время отследить путь прохождения газа из легких в кровеносные сосуды и быстро выявить дефекты легочной структуры, препятствующие эффективному газообмену в тканях [1–6].

Данный метод активно распространяется за рубежом. В России также предпринимаются усилия по созданию отечественного оборудования для производства ГП-газов [7], в том числе ГП ^{129}Xe , и последующего внедрения ксеноновой томографии в медицинскую практику [8].

В связи с этим разработка протоколов, методических подходов и модификация оборудования для работы с ГП ^{129}Xe становятся особенно актуальными. Настоящее исследование нацелено на расширение возможностей магнитно-резонансной томографии для работы на ядрах ГП ^{129}Xe с целью визуализации легких.

В качестве первого этапа работ была запланирована томография легких лабораторных животных.

Наиболее эффективным методом поляризации благородных газов является метод оптической накачки атомов щелочных металлов с последующим спиновым обменом

с ядрами атомов благородных газов (спин-обменная оптическая накачка или SEOP) [6,8]. На основе этого способа поляризации ядер ^{129}Xe в АО „НИИЭФА“ создан первый в России полномасштабный экспериментальный образец поляризатора ^{129}Xe , обеспечивающий в одном рабочем цикле за время не более 40 min получение до пяти медицинских доз ГП ^{129}Xe со степенью поляризации порядка 50 %.

На момент начала работ в распоряжении авторов находился разработанный КФТИ ФИЦ КазНЦ РАН и ООО „Градиент МРТ“ опытный образец магнитно-резонансного (МР) томографа на постоянном магните с индукцией магнитного поля 0.41 Т и зазором 206 mm [9], предназначенный для работы на протонах, для которых резонансная частота в нашем поле составляет ~ 17.5 МГц. Поэтому для работы с ядрами ^{129}Xe , резонансная частота для которых составляет порядка 4.84 МГц, требовалась значительная доработка радиочастотного блока МР-томографа. В первую очередь это касалось приемопередающей системы, предварительного усилителя, приемника сигналов ЯМР, передатчика радиоимпульсов, синтезатора радиочастот.

Предварительные измерения и адаптация томографа к работе на ксеноне проводились на ядрах, идентичных по ЯМР-спектральным характеристикам ГП ^{129}Xe . Лучше всего для этих целей подходят ядра ^{23}Na , поскольку они имеют близкое гиромагнитное отношение: в нашем поле резонансная частота для ^{23}Na будет порядка 4.63 МГц. Легкодоступным реактивом, содержащим ядра ^{23}Na , является хлорид натрия (NaCl). Все предварительные измерения и настройка аппаратуры проводились нами на водных растворах NaCl . Благодаря хорошей растворимости NaCl в воде (35.9 г при $+21^\circ\text{C}$) можно добиться высокой концентрации ядер ^{23}Na и получить хорошее соотношение сигнал/шум для сигнала МРТ.

Для проверки работы томографа на частотах, близких к резонансной частоте ядер ГП ^{129}Xe , приемопередающая система была перенастроена на резонансную частоту ядер ^{23}Na . В ходе экспериментов были получены изображения фантомов, содержащих водный раствор NaCl . Одно из них приведено на рис. 1. Кроме того, была получена концентрационная зависимость амплитуды сигнала спада свободной индукции для получения данных о предельной чувствительности приемного тракта томографа при работе с ядрами ^{23}Na . Для работы на ядрах ГП ^{129}Xe приемопередающая система и радиочастотный блок перенастраиваются с частоты 4.63 МГц на частоту 4.84 МГц. Датчики настраиваются на резонансную частоту с помощью устройства развязки и согласования.

Во время исследования легких на МР-томографе лабораторное животное должно быть усыплено и находиться под анестезией. В это время функция дыхания должна осуществляться с помощью специального аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [10]. Аппарат ИВЛ должен осуществлять периодическое переключение подачи дыхательной смеси или ГП-ксенона,

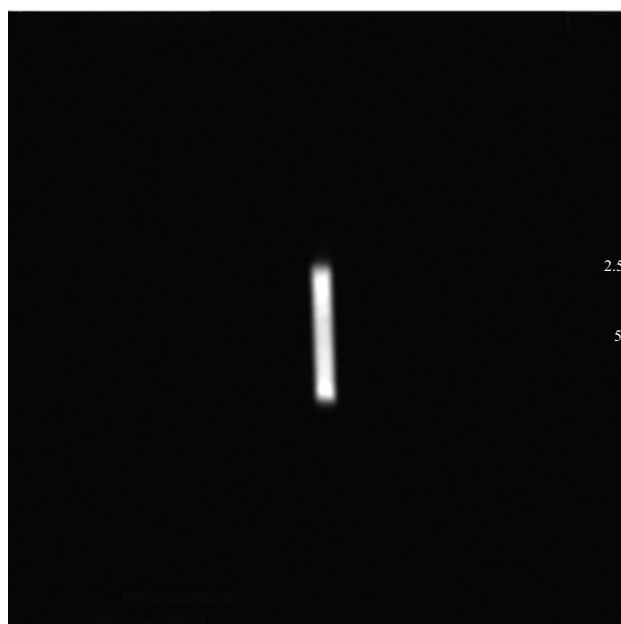


Рис. 1. Изображение фантома с водным раствором NaCl , полученное с помощью датчика малого диаметра 21 mm. Импульсная последовательность: спин–эхо. Режимы съемки: время повтора 500 ms, время эха 20 ms, число накоплений 2, число строк на изображении 128, время получения томограммы 2 min 10 s.

а также обеспечивать задержку дыхания на время МРТ-исследования.

Время жизни ксенона в гиперполяризованном состоянии может составлять до нескольких часов. При этом время его релаксации очень сильно зависит от газов и материалов, с которыми он соприкасается. Материалы не должны содержать ферромагнитные примеси [11]. Это исключает применение в конструкции специального аппарата ИВЛ таких распространенных немагнитных материалов, как латунь и нержавеющая сталь. Кроме того, ГП-ксенон очень легко деполаризуется парамагнитным кислородом [12]. В связи с этим возникают особые требования к последовательности подачи газов в дыхательные пути лабораторного животного и к узлам транспортировки и подачи ГП-ксенона.

1. Для транспортировки ГП ^{129}Xe должны применяться медицинские пакеты с клапанами, изготовленными из тедлара (Tedlar®), допущенные в медицинской практике и оказывающие минимальное воздействие на релаксационные процессы. Для замедления релаксации желательно размещать транспортные пакеты во внешнем однородном магнитном поле. Емкости, в которых временно находится ГП-ксенон, должны быть непроницаемыми для кислорода.

2. Перед подачей ГП ^{129}Xe в дыхательные пути необходимо вытеснить из них кислород, осуществив продувку или нейтральным к ГП-ксенону газом, например азотом, или ГП ^{129}Xe .

3. Все узлы подачи, коммутации и регулировки потока ГП-ксенона должны быть выполнены из материалов с минимальными деполяризующими свойствами.

Для получения изображений на образцах с гиперполяризованным газом была разработана импульсная программа „Быстрое градиентное эхо“, основанная на применении возбуждающих импульсов с малыми углами поворота вектора намагниченности (в нашем случае $\sim 9^\circ$), что позволяет выполнить полный цикл сканирования изображения с одной порцией газа. Программа была проверена на объектах с обычными жидкими веществами: с ядрами протонов и ^{23}Na .

Диаграмма импульсной программы приведена на рис. 2. Для проверки работы всех систем было проведено МРТ-исследование на фантоме, заполненном ГП ^{129}Xe . Томограмма, полученная в результате сканирования, приведена на рис. 3. Режим сканирования: время повтора 60 ms, время эха 5.97 ms, число строк на изображении 32, угол импульса $\sim 9^\circ$.

Условия получения изображений для образцов с ядрами ^{23}Na и ГП ^{129}Xe существенно различаются. При сканировании образцов с ядрами ^{23}Na применяется стандартная методика получения T1 взвешенных изображений (T1ВИ). В данном случае матрица изображения составляла 128×256 точек: 128 значений фазокодирующего градиента, 256 точек оцифровки сигнала эха. Было произведено два накопления. Поэтому и соотношение сигнал/шум, и пространственное разрешение достаточно высокие. При сканировании образцов с ядрами ГП ^{129}Xe такой подход неприменим, так как при каждом радиочастотном импульсе происходит частичная деполяризация ГП-ядер. Поэтому применяется методика не спиновой, а градиентного эха с малым углом возбуждения (fGRE). Матрица изображения составляла 32×32 точек. Время сканирования в методике T1ВИ составляло более 2 min, а в методике fGRE — 5–6 s.

Для достижения запланированных целей работы дальнейшие МРТ-эксперименты проводились на лабораторных животных — крысах. Последовательность проведения эксперимента: под наркозом проводится хирур-

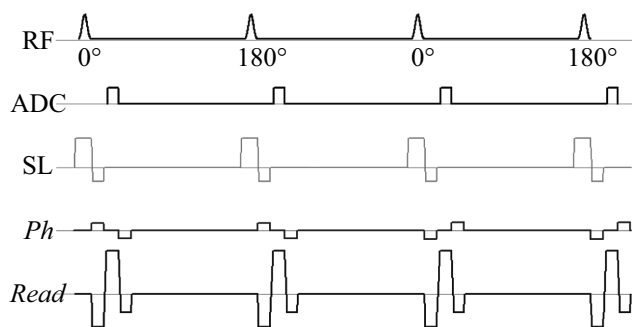


Рис. 2. Фрагмент диаграммы импульсной программы „Быстрое градиентное эхо“. RF — радиочастотные импульсы ($0^\circ/180^\circ$ — фаза), SL — селективный градиент, Read — считывающий градиент, Ph — фазокодирующий градиент, ADC — область оцифровки сигнала.

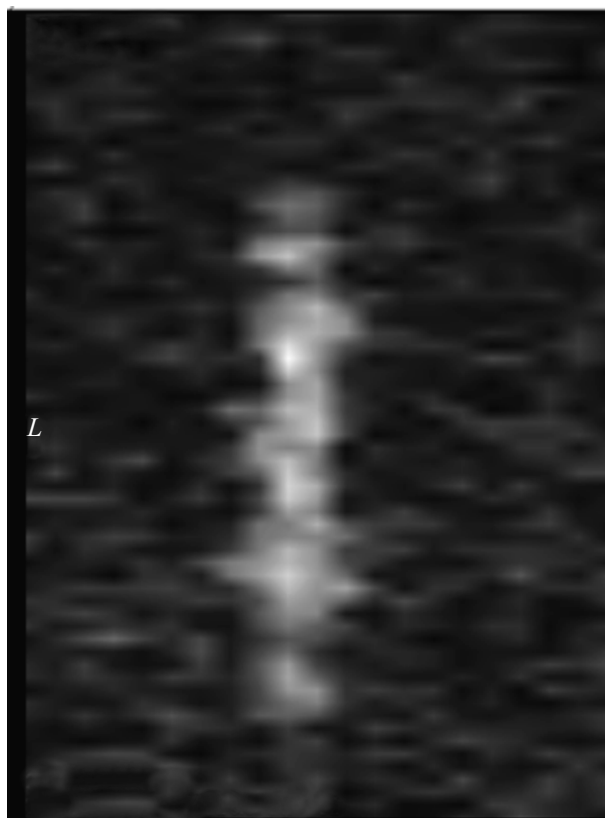


Рис. 3. Томограмма фантома, заполненного ГП ^{129}Xe , полученная с помощью датчика малого диаметра 21 mm.

гическая операция трахеостомия, затем подключается система ИВЛ и проводится исследование легких с использованием ГП ^{129}Xe на МР-томографе.

Оперативное вмешательство на лабораторных животных осуществлялось с соблюдением условий асептики и антисептики под общей анестезией, индуцированной внутривенным введением препаратов. Оперативный доступ формировался продольным разрезом по срединной линии шеи на уровне от средних и верхних третей и до яремной вырезки. Затем тупым способом с помощью зажима по типу „москит“ послойно формировали доступ к трахее. Далее скальпелем производился продольный разрез II-IV полуколец трахеи снизу вверх, чтобы не повредить парашитовидную железу. Края раны разводились микрохирургическим пинцетом, и внутрь трахеи устанавливался катетер. После этого рана ушивалась сверху и снизу катетера, к которому подключался аппарат ИВЛ, и животное помещалось в аппарат МРТ с последующим исследованием легких с использованием ^{129}Xe .

Обычный дыхательный цикл состоит из трех этапов: вдох, задержка дыхания и выдох. На этапе вдоха в дыхательную магистраль с помощью управляемого клапана вдоха подается воздух. На этапе задержки все управляемые клапаны закрыты, поступление газов в легкие прекращается. На этапе выдоха дыхательная магистраль

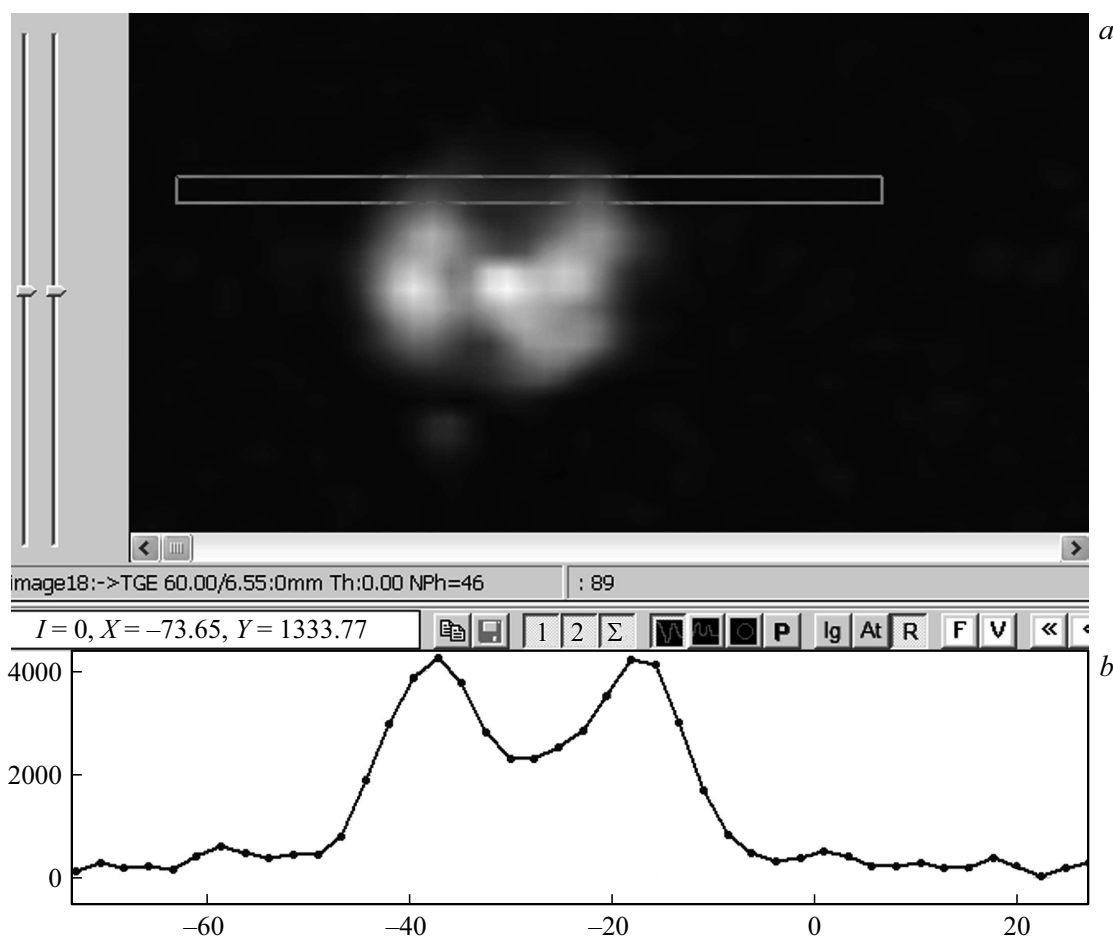


Рис. 4. Фрагмент рабочего окна приложения для управления томографом. *a* — томограмма легких лабораторного животного, заполненных ГП ^{129}Xe с помощью аппарата ИВЛ, сечение трансаксиальное (поперечное). *b* — график, характеризующий распределение яркостей изображения легких вдоль длинной стороны прямоугольника на изображении.

с помощью соответствующего управляемого клапана соединяется с атмосферой. На этом этапе за счет эластичности легких лабораторного животного происходит естественный выдох.

На время проведения МРТ-исследования легкие лабораторного животного заполняются ГП ^{129}Xe . Для этого предварительно осуществляются продувочный и измерительный дыхательные циклы. Продувочный дыхательный цикл предназначен для замещения в легких подопытного животного дыхательной смеси газов (воздуха), содержащей парамагнитный кислород, нейтральный азотом или ГП ^{129}Xe . На этапе продувочного вдоха в дыхательную магистраль с помощью соответствующего управляемого клапана аппарата ИВЛ на короткое время подается ГП ^{129}Xe . Затем сразу следует этап выдоха. Для полного вытеснения воздуха из легких продувочный дыхательный цикл повторяется несколько раз. Длительность и количество повторов продувочного цикла подбираются опытным путем.

Измерительный дыхательный цикл, как следует из его названия, осуществляется во время проведения МРТ-исследования. Цель измерительного дыхательного

цикла — наполнить легкие подопытного животного ГП ^{129}Xe на время, необходимое для проведения исследования. На этом этапе в дыхательную магистраль с помощью соответствующего управляемого клапана аппарата ИВЛ на все время, необходимое для МРТ-съемки (порядка нескольких секунд), подается ГП ^{129}Xe . После заполнения легких аппарат ИВЛ вырабатывает синхроимпульс для запуска МРТ-исследования. В течение всего времени исследования конфигурация и объем легких подопытного животного не меняются. Завершается измерительный цикл этапом выдоха.

На рис. 4 представлено рабочее окно приложения для управления томографом с томограммой легких лабораторного животного. Сечение трансаксиальное (поперечное), т.е. ортогональное продольной оси тела животного. На изображении видны оба легких лабораторного животного. Режим сканирования: время повтора 60 ms, время эха 6.55 ms, число строк на изображении 46. Время получения данной томограммы менее 3 s.

Под окном с изображением (рис. 4) выведен график распределения яркостей вдоль длинной стороны прямоугольника, накладываемого на изображение [13].

На данном рисунке число точек определяется числом точек матрицы изображения, находящихся внутри области выделения на изображении вдоль длинной стороны прямоугольника. По точкам вдоль короткой стороны производится усреднение.

В заключение отметим, что авторами создан первый в России полномасштабный экспериментальный образец поляризатора ГП ^{129}Xe . Доработан протонный МР-томограф для работы на ядрах ГП ^{129}Xe : рассчитаны и изготовлены оригинальные датчики для исследований лабораторных животных и фантомов, модернизирована схема смесителей предварительного усилителя, разработаны новые фильтры низкой частоты с необходимыми характеристиками для синтезатора частот, разработано устройство управления на программируемой логической интегральной схеме приемником сигнала ЯМР, увеличена выходная мощность передатчика и усилителя тока градиентов. Отработана методика операции трахеостомии и наркоза лабораторных животных. Разработан аппарат для искусственной вентиляции легких лабораторных животных, обеспечивающий микроконтроллерное управление подачей необходимых газов и контроль параметров дыхания.

Таким образом, показана работоспособность всех технологий, применяемых для визуализации легких лабораторных животных с использованием ГП ^{129}Xe . Это позволит авторам в дальнейшем разработать методику диагностики легких пациентов без лучевой нагрузки.

Финансирование работы

Работа по созданию поляризатора финансировалась частным учреждением „Наука и инновации“ ГК „Росатом“ и выполнялась по договору № 774/302-Д от 20.09.2021 г. („Лазерная поляризация по ядерному спину благородных газов“). Проведение экспериментов по визуализации легких лабораторных животных с использованием ^{129}Xe на МР-томографе выполнялось по договору № 20588/251 от 29.08.2023 г. между ФИЦ КазНЦ РАН и АО „НИИЭФА“. Экспериментальная установка для получения МР-томограмм частично финансировалась за счет государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН (номер регистрации в ЕГИСУ 122011800133-2).

Соблюдение этических стандартов

Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования лабораторных животных были соблюдены.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

- [1] Yu.V. Chang, J.D. Quirk, I.C. Ruset, J.J. Atkinson, F.W. Hersman, J.C. Woods, *Magn. Reson. Med.*, **71** (1), 339 (2014). DOI: 10.1002/mrm.24992
- [2] R.L. Eddy, G.H. Xu, J.A. Leipsic, J.M. Leung, D.D. Sin, C.S. Hall, R.C. Tam, *J. Vis. Exp.*, **12**, 206 (2024). DOI: 10.3791/66257
- [3] A.M. Matheson, M.J. McIntosh, H.K. Kooner, J. Lee, V. Desai, E. Bier, B. Driehuys, S. Svenningsen, G.E. Santyr, M. Kirby, M.S. Albert, Y. Shepelytskyi, V. Grynk, A. Ouriadov, M. Abdelrazek, I. Dhaliwal, J.M. Nicholson, G. Parraga, *Radiology*, **305** (2), 466 (2022). DOI: 10.1148/radiol.220492
- [4] A. Costelle, J. Lu, S. Leewiwatwong, B. Westerhof, D. Mummy, S. Rajagopal, B. Driehuys, *J. Appl. Physiol.*, **138** (3), 623 (2025). DOI: 10.1152/jappphysiol.00440.2024
- [5] J.M. Wild, F.V. Gleeson, S. Svenningsen, J.T. Grist, L.C. Saunders, G.J. Collier, M. Sharma, S. Tchermer, A. Mozaffaripour, A.M. Matheson, G. Parraga, *J. Magn. Reson. Imaging*, **59** (4), 1120 (2024). DOI: 10.1002/jmri.28940
- [6] Г.Ю. Григорьев, А.С. Лагутин, *ЖТФ*, **92** (9), 1277 (2022). DOI: 10.21883/JTF.2022.09.52919.65-22 [G.Y. Grigoriev, A.S. Lagutin, *Tech. Phys.*, **67** (9), 1089 (2022). DOI: 10.21883/TP.2022.09.54672.65-22].
- [7] A. Makarchenko, V. Kuzmin, K. Safullin, M. Tagirov, *Phys. Rev. A*, **106** (2), 023101 (2022). DOI: 10.1103/PhysRevA.106.023101
- [8] В.М. Водовозов, А.В. Павленко, Р.Ф. Курунов, В.М. Басев, М.В. Кулешов, В.А. Чумичев, В.В. Ерёмкин, А.А. Батурина, в сб. *Международ. конф. „XXV Харитоновские тематические научные чтения. Современные лазерные технологии“* (ФГУП „РФЯЦ-ВНИИЭФ“, Саров, 2024).
- [9] Я.В. Фаттахов, В.Л. Одиванов, А.А. Баязитов, А.Р. Фахрутдинов, В.А. Шагалов, *Изв. РАН. Сер. физ.*, **88** (7), 1077 (2024). DOI: 10.31857/S0367676524070124 [Ya.V. Fattakhov, V.L. Odivanov, A.A. Bayazitov, A.R. Fakhrutdinov, V.A. Shagalov, *Bull. Russ. Acad. Sci. Phys.*, **88** (7), 1089 (2024). DOI: 10.1134/S106287382470713X].
- [10] Z.I. Cleveland, R.S. Virgincar, Y. Qi, S.H. Robertson, S. Degan, B. Driehuys, *NMR Biomed.*, **27** (12), 1502 (2014). DOI: 10.1002/nbm.3127
- [11] J. Schmiedeskamp, H.J. Elmers, W. Heil, E.W. Otten, Y. Sobolev, W. Kilian, H. Rinneberg, T. Sander-Thommes, F. Seifert, J. Zimmer, *Eur. Phys. J. D*, **38** (3), 445 (2006). DOI: 10.1140/epjd/e2006-00052-0
- [12] C.J. Jameson, A.K. Jameson, J.K. Hwang, *J. Chem. Phys.*, **89** (7), 4074 (1988). DOI: 10.1063/1.454842
- [13] В.Л. Одиванов, Я.В. Фаттахов, А.Р. Фахрутдинов, В.А. Шагалов, *Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2022685374* (22.12.2022).