

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КСЕНОНА-129 В МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ: КРАТКИЙ ОБЗОР

Г.Ю. Григорьев, Е.В. Завалева, А.С. Лагутин  
Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва

## CLINICAL APPLICATIONS OF XENON-129 IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING: A BRIEF OVERVIEW

G.Y. Grigoriev, E.V. Zavaleva, A.S. Lagutin  
National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

### Реферат

Введение

Новые клинические технологии МРТ

Пульмонология: примеры использования гиперполяризованного  $^{129}\text{Xe}$

Вентиляция легких

КОВИД-19

ХОБЛ

Перспективные направления развития ксеноновой МРТ

Рак легких

Исследования головного мозга

Заключение

**Ключевые слова:** гиперполяризованный ксенон, магнитно-резонансная томография, пульмонология, онкология, неврология

### Abstract

Introduction

New clinical technologies for MRI

Pulmonology

Ventilation of the lungs

COVID-19

COPD

Promising directions for the development

Lung cancer

Brain research

Conclusion

**Key words:** hyperpolarized xenon, magnetic resonance imaging, pulmonology, oncology, neurology

E-mail: Lagutin\_AS@nrcki.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2024-102-2-91-109>

## Введение

По данным Федеральной службы государственной статистики, смертность от болезней органов дыхания стоит на шестом месте среди основных причин смертности от заболеваний и на 2022 г. составила 55,6 тыс. человек, что на 37,2 % больше, чем в 2019 г. Необходимо отметить, что смертность от коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, выделена в отдельную строку и составила в 2022 г. 94,9 тыс. человек. Общая пульмонологическая заболеваемость в 2022 г. составила 81430 человек (из них с диагнозом COVID-19 зарегистрировано 12549 человек), что существенно превышает уровень 2020 г. (66278 человек) [1].

По мнению специалистов НИИ пульмонологии одним из важнейших мероприятий, направленных на снижение заболеваемости и первичной смертности от болезней органов дыхания, на данном этапе развития здравоохранения является повышение качества диагностики [2].

В обзорной работе [3] представлен анализ литературных данных, посвященных магнитно-резонансной томографии (МРТ) при заболеваниях легких, а также методике исследования, семиотике воспалительных и онкологических заболеваний, их дифференциальной диагностике на основании данных МРТ. Приведена сравнительная характеристика роли МРТ и рентгеновской компьютерной томографии (КТ). Сделано заключение об актуальности использования МРТ как метода, существенно дополняющего данные КТ при диагностике и дифференциальной диагностике заболеваний легких. К настоящему моменту МРТ с использованием гиперполяризованного (ГП) ксенона-129 ( $^{129}\text{Xe}$ ) убедительно продемонстрировала свою эффективность при оценке вентиляции легких у пациентов с заболеваниями дыхательной системы, в том числе хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), муковисцидозом, респираторными инфекциями [4].

Применение МРТ с ГП  $^{129}\text{Xe}$  дает возможность лучшего описания региональной функциональной неоднородности долей легких при ХОБЛ, а также позволяет оценивать эффективность применяемых методов лечения, таких как булэктомия или установка эндобронхиального клапана [5].

В современной литературе показана эффективность применения магнитно-резонансной томография с использованием гиперполяризованного ксенона-129 при диагностике измене-

ний легких после коронавирусной инфекции COVID-19, а именно были выявлены значительные нарушения газообмена при условии нормальных результатов КТ грудной клетки [6].

Существуют исследования, показывающие перспективность применения рассматриваемого диагностического метода в качестве нового визуализирующего биомаркера для мониторинга ответа на лечение при муковисцидозе. МРТ легких с использованием ГП ксенона-129 может сыграть важную роль в качестве исследовательского инструмента, позволяющего лучше понять сложную и пространственно неоднородную патофизиологию заболеваний легких кистозным фиброзом [7]. По мнению специалистов Российского научного центра рентгенорадиологии МЗ РФ, абсолютными показаниями к проведению МРТ являются подозрение на сосудистый генез патологических изменений в легких, изменения в средостении, жидкость-содержащие очаговые изменения (кисты различного генеза, опухоли плевры, плевриты неясного генеза) [3].

Кроме того, МРТ с ГП  $^{129}\text{Xe}$  применяется для формирования плана лучевой терапии легких, а именно для построения карты вентиляционной функции и газообмена в кровотоке, с помощью которой дифференцируют области здоровой функции легких от областей пораженной ткани, чтобы доставить достаточную дозу в опухоль, сохраняя при этом как можно больше функционирующих тканей легких. Использование данного метода визуализации может снизить риск или тяжесть радиационного пневмонита и улучшить качество жизни после лечения [8].

Технологии получения гиперполяризованных ядерных спинов в твердых телах, жидкостях и газах, которые используются при МРТ-томографии, описаны в ряде обзоров и монографий (например, [9, 10]). К таким технологиям относят Brute-Force Hyperpolarization [11], спин-обменную оптическую накачку ядер благородных газов (SEOP) [12, 13], динамическую ядерную поляризацию (DNP) [14], химически индуцированную динамическую ядерную поляризацию (CIDNP) [15], фото-CIDNP [16], поляризацию, индуцированную параводородом (PHIP) [17] и усиление сигнала путем обратимого обмена (SABRE) [18].

В настоящее время самым популярным и эффективным методом получения ГП ядер  $^{129}\text{Xe}$ , используемым в клинических условиях, является SEOP. Подробное описание этого способа изло-

жено в монографиях [10, 19] и во множестве обзоров (например, [9, 19–22]). Сравнительный анализ использования изотопов  $^{129}\text{Xe}$  и  $^{83}\text{Kr}$  в МРТ приведен в работе [13]. Каких-либо существенных преимуществ у криптона не отмечается. Следует отметить, что содержание криптона-83 в природной смеси изотопов достаточно низкое (~11,5 %), поэтому затраты на обогащение криптона-83 существенно выше, чем для ксенона-129. Кроме того, ксенон гораздо удобнее для использования, поскольку, в отличие от криптона, прекрасно растворяется в биологических жидкостях и жировых тканях.

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. 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 [23].

### Новые клинические технологии МРТ

В работе [24], подготовленной ведущими специалистами по получению ГП  $^{129}\text{Xe}$ , было отмечено, что в третьем десятилетии XXI века МРТ с применением ГП  $^{129}\text{Xe}$  может произвести революцию в клинической визуализации легких, предлагая неионизирующую высококонтрастную альтернативу компьютерной томографии и обычной протонной МРТ. Более того, КТ и обычная протонная МРТ показывают структуру легочной ткани, но не дают никакой функциональной информации, тогда как в последнее время был достигнут значительный прогресс в использовании МРТ с ультракоротким временем эха (UTE и UTE-TE [25]) для получения суррогатных показателей вентиляции. С другой стороны, вдыхая гиперполяризованный газ  $^{129}\text{Xe}$ , можно получить сильный МР-сигнал для получения функциональных изображений легких за считанные секунды, отражающий вентиляцию легких, перфузию и диффузию с 3D-считыванием. Без-

условным подтверждением этого заключения является деятельность по созданию аппаратуры, удобной для клинического использования и реализующей эту технологию.

Один из лидеров во внедрении использования ГП ксенона-129 фирма Polarean [26] представила на рынок в третьем десятилетии 21 века новую модель поляризатора XENOVIEW [27]. На самом деле XENOVIEW – это не только поляризатор, но и полная система сбора, хранения и транспортировки ГП ксенона-129, дополненная к тому же протоколом проведения МРТ-диагностики. Этот протокол получил одобрение FDA (Food and Drug Administration) и теперь с полным правом может быть использован в клинической практике.

Ещё один производитель поляризаторов – фирма XeUS technologies [28], представила третье поколение поляризатора [29]. В нем используется газовая смесь ( $^{129}\text{Xe}$ - $^4\text{He}$ - $\text{N}_2$ ) при достаточно высоком давлении в 2,6 атм. Используется как ксенон с природным содержанием ксенона-129, так и обогащенный до 50 %. Время сохранения поляризации (в среднем  $T_1=82,4$  мин) позволяет транспортировать ГП ксенона-129 от поляризатора в различные клиники, создавая таким образом сетевое обслуживание МРТ-диагностических центров.

В КНР (г. Ухань) для диагностики COVID-19 успешно применяется МР-томограф производства КНР uMR780 (Xe) с горизонтальным магнитом на 3,0 Тл и приемопередающим трактом на частоте 35,45 МГц для  $^{129}\text{Xe}$  [30]. ГП  $^{129}\text{Xe}$  приготавливался с использованием метода SEOP в коммерческой поляризационной системе (verImagin Healthcare, КНР). Использовалась газовая смесь, содержащая 2 % ксенона с обогащением 86 % по изотопу  $^{129}\text{Xe}$ , 88 %  $^4\text{He}$  и 10 %  $\text{N}_2$ ) [31].

Ещё одно направление в разработке поляризаторов – это создание компактных аппаратов, способных обслуживать один или два МР-томографа в небольших клиниках или диагностических центрах. Например, в работе [32] описан компактный, позволяющий получать до 1,5 л/ч ксенона-129, поляризованного на уровне до 40 %. Согласно предписанию FDA [33], на одного пациента требуется 75–100 мл ГП ксенона, таким образом, с помощью данного аппарата можно провести порядка 15–20 процедур МРТ в день.

После недавнего одобрения FDA применения  $^{129}\text{Xe}$  МРТ в пульмонологии [33] практические вопросы, связанные с клиническим внед-

рением этого метода диагностики, касались не столько технических вопросов, сколько административных. Формирование списка заказов пациентов, консультации рентгенологов и работа с поляризатором – это лишь некоторые аспекты клинического лечения. Примут ли врачи новый метод или откажутся от него – это во многом зависит от легкости, с которой его можно реализовать и выполнить. Установление конкретных стандартов работы имеет важное значение на ранних этапах клинической программы [34]. На момент второй половины 2023 г. клинические исследования с применением ГП ксенона-129 проводятся только в Великобритании, США, Канаде и КНР.

### **Пульмонология: примеры использования гиперполяризованного $^{129}\text{Xe}$**

На протяжении более ста лет оценка функции легких основывалась на глобальных измерениях, полученных с помощью спирометрии и плетизмографии тела [35]. Несмотря на свои ограничения, объем форсированного выдоха за одну секунду – ОФВ1 (FEV1) продолжает служить основной конечной точкой в многочисленных исследованиях. Соотношение FEV1/FVC, также называемое модифицированным индексом Тиффено-Пинелли, представляет собой рассчитанное соотношение, используемое при диагностике обструктивных и рестриктивных заболеваний легких. Оно представляет собой соотношение жизненной емкости человека, которую он способен исчерпать в первую секунду принудительного выдоха (ОФВ1), к полной форсированной жизненной емкости – ФЖЕЛ (FVC). Как глобальный показатель ОФВ1, он нечувствителен к гетерогенности заболевания и неспецифичен для основной причины обструкции дыхательных путей. В общем плане, традиционные тесты функции легких (Pulmonary function testing – PFT) недостаточно характеризуют регионарную функцию легких на ранних стадиях заболевания. Едва заметные изменения паренхимы легких, как правило, плохо выявляются обычными методами PFT; например, локальная потеря вентиляции в данном легочном сегменте не учитывается такими методами оценки. Следовательно, существует большая потребность в более локальных измерениях функции легких, способных отображать региональные модели венти-

ляции, характерные для различных обструктивных и рестриктивных заболеваний легких на их ранних стадиях [36, 37].

В свете упомянутых соображений МРТ обладает многими преимуществами. Тем не менее, анатомические и физиологические свойства паренхимы легких и проводящих дыхательных путей представляют собой серьезные проблемы для протонной МРТ-визуализации [38]. Во-первых, плотность протонов в нормальной паренхиме легких составляет примерно одну пятую от плотности мышечной ткани [39]. Во-вторых, граница раздела воздух–ткань вызывает большую разницу в магнитной восприимчивости, что приводит к короткому времени релаксации  $T_2$ , и это делает получение диагностического МРТ-изображения паренхимы легких особенно сложным [39, 40]. Третьим важным ограничением является чувствительность к движению во время дыхательного и сердечного циклов (сердце и аорта находятся в поле зрения) из-за общего более длительного времени получения результатов методом протонной МРТ легких [38].

Альтернативный подход заключается в использовании источников контраста, доступных при МРТ, для получения изображения функционирования легких. Доступные в настоящее время МРТ-сканеры в сочетании с самыми современными технологиями могут свести к минимуму влияние основных мешающих факторов, описанных выше [36]. Введение вдыхаемых гиперполяризованных инертных газов – в частности,  $^{129}\text{Xe}$  и  $^3\text{He}$  – усиливает сигнал в воздушных пространствах легких в достаточной степени, чтобы можно было получить изображения вентиляции с задержкой дыхания с помощью МРТ [36]. Процесс гиперполяризации приводит к тому, что суммарная намагниченность ядра (и, следовательно, интенсивность сигнала продольной релаксации  $T_1$ ) становится на пять порядков выше теплового равновесия. Кроме того, при наполнении легких контрастным веществом, видимым с помощью МРТ, короткий период поперечной релаксации  $T_2$  паренхимы компенсируется увеличенным  $T_2$  газов внутри альвеол [41], что повышает эффективность получения данных при газовой МРТ.

Как отмечено в обзоре [42], современные достижения в области МРТ органов дыхания с применением ГП контрастов расширили ее применение при некоторых заболеваниях легких. Вдыхаемые контрастные гиперполяризо-

Таблица 1

## Обзор газовых контрастных агентов, используемых при МРТ регионарной функции легких (адаптировано из работы [36])

	ГП <sup>33</sup> Ne	ГП <sup>129</sup> Xe	O <sub>2</sub>	<sup>19</sup> F
Стоимость	Очень высокая	Высокая	Низкая	Средняя
Возможности поставки контраста	Низкие	Хорошие	Обильные	Хорошие
Поляризация	30–40 %	20–60 %	5 ppm*	5 ppm*
Плотность газа, г/см <sup>3</sup>	1,34×10 <sup>-4</sup>	5,75×10 <sup>-3</sup>	1,43×10 <sup>-3</sup>	6,51–6,16×10 <sup>-3</sup>
Требуемый объем контрастного агента для одной процедуры, л	0,25–1,0	0,25–1,0	300	5
Длительность сканирования, с	5–10	5–10	300–1800	12–15
Межклеточный барьер	–	+	(+)	–
Эритроциты (RBC)	–	+	(+)	–
Газообмен	–	+	–	–
Микроструктура	+	+	–	+
Перфузия	–	+	(+)	–

\* Зависит от магнитной индукции; значения сообщаются для магнитного поля 1,5 Тл

ванные газы позволили оценить вентиляцию легких, микроструктуру и альвеолярно-капиллярную диффузию [43]. Функциональная МРТ легких также возможна с использованием вдыхаемых фторированных газов [44–46], с использованием обогащенных кислородом смесей [47] и протонных методов свободного дыхания [48, 49]. В совокупности эти методы позволили получить огромное количество новой информации о структурно-функциональных взаимосвязях при различных заболеваниях легких. В табл. 1 и 2 приведены сравнительные характеристики используемых в МРТ-диагностике контрастных агентов.

Томография грудной клетки в Китае прошла путь от анатомического наблюдения к количественной и функциональной оценке, от использования традиционных подходов к использованию искусственного интеллекта [50]. В 2016 г. Чжоу и его коллеги (КНР) провели серию исследований с использованием МРТ на ГП <sup>129</sup>Xe, сосредоточив внимание на оценках функции легких, а также на потенциальных клинических преимуществах этого метода. Их работы включали: физиологическую оценку функционирования легких с помощью модифицированной последовательности радиочастотных импульсов при радиационно-индуцированном повреждении легких [51], выявление легкой степени эмфиземы путем количественной оценки дыхательных путей легких с помощью ксеноновой диффузионной МРТ [52], диффузионно-взвешенную визуализацию легких, позволяющую оценивать мор-

фометрические параметры воздушности альвеол и газообменную функцию легких [53].

До недавнего времени методы МРТ с ГП <sup>129</sup>Xe разрабатывались независимо в ограниченном числе академических центров, без согласования стратегий их применения. Чтобы способствовать единообразию и более широкому внедрению МРТ с ГП <sup>129</sup>Xe в трансляционных исследованиях, испытаниях в различных лабораториях и, в конечном счете, в клинической практике, в 2021 г. опубликован документ с изложением позиции Консорциума клинических испытаний МРТ ГП <sup>129</sup>Xe [54], который рекомендует стандартные протоколы для согласования методов получения изображений в МРТ с ГП <sup>129</sup>Xe.

В данном документе описаны рекомендации для наиболее распространенных параметров газовой МРТ: калибровки, вентиляции, размера альвеолярного пространства и интенсивности газообмена, которые используются у большинства производителей МРТ-сканеров, применяемых с целью проведения ГП <sup>129</sup>Xe МРТ. Кроме того, даны рекомендации по объемам доз <sup>129</sup>Xe и стандартизации задержки дыхания для дальнейшего повышения согласованности исследований изображений. Цель этих рекомендаций состоит в том, чтобы центры, оснащенные оборудованием проведения МРТ с ГП <sup>129</sup>Xe, могли бы легко внедрять эти параметры для получения стабильных изображений высокого качества, обеспечивающих региональные представления о структуре и функции легких. Основные разделы рекомендаций [54] представлены ниже:

Таблица 2

**Преимущества и проблемы различных контрастных агентов для функциональной визуализации легких (адаптировано из работы [55])**

	ГП $^3\text{He}$	ГП $^{129}\text{Xe}$	$\text{O}_2$	$^{19}\text{F}$
Отношение сигнал/шум	Высокое	Среднее	Низкое	Низкое
Визуализация при задержке дыхания	Да	Да	Нет	Да
Стоимость	~\$800–1200/л	\$170/л (обогащенный) \$15/л (естественный состав)	<\$1/л	\$15–20/л
Длительность сканирования	5–10 с	5–10 с	5–30 мин	12–15 с
Типичное пространственное разрешение	3×3×10 мм	3×3×10 мм	2×2×10 мм	6×6×15 мм
Преимущества клинических исследований	Региональные показатели эмфиземы с высоким пространственно-временным разрешением	Региональные показатели эмфиземы, улавливания газов и обструкции воздушного потока. Растворенные фазы в тканях и крови являются показателем газообмена	Недорогой, широкодоступный метод визуализации с взвешиванием по вентиляции. Потенциал для количественной вентиляции	Менее дорогостоящий метод взвешенной визуализации вентиляции. Потенциал для количественной вентиляции

- ✓ Калибровка
- ✓ Вентиляция
- ✓ Размер альвеолярного пространства
- ✓ Газообмен
- ✓ Дозировка ксенона
- ✓ Порядок получения сканирования
- ✓ Спектроскопия растворенной фазы/угол поворота, центральная частота и калибровка времени
- ✓ Экспорт изображений и анализ изображений

Данный документ представляет собой консенсус физиков и клиницистов на середину 2021 г., в нем также представлена и дорожная карта технических разработок, которые еще больше повысят качество изображения и эффективность их использования. Стандартизированные протоколы визуализации будут способствовать более широкому внедрению МРТ ГП  $^{129}\text{Xe}$  для клинических исследований легких.

### **Вентиляция легких**

Наиболее клинически обоснованным и широко используемым методом визуализации вентиляции легких является однофотонная эмиссионная компьютерная томография

(SPECT) с использованием ряда вентиляционных агентов, включая газ криптон ( $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ) и аэрозоли, меченные  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , например, диэтилентриамин-пентаацетат (ДТРА) и технегаз (Technegas) [56].

Сравнение нарушений вентиляции легких, количественно оцененных с помощью Technegas-SPECT и МРТ на ГП  $^{129}\text{Xe}$  проведено в работе [57]. Показано, что несмотря на существенные различия между методами визуализации, количественная оценка нарушений вентиляции с помощью SPECT и ксеноновой МРТ сопоставима (см. табл. 3). Взаимосвязи параметров в статье [57] оценивались с помощью коэффициентов корреляции Пирсона для параметрических данных и коэффициентов корреляции Спирмена для непараметрических данных (r). В табл. 3 использованы следующие стандартные для пульмонологии аббревиатуры:

$\text{VDP}_T$  – процент дефектов вентиляции, определяемый методом порогового значения;

$\text{VDP}_K$  – процент дефектов вентиляции, определяемый методом k-средних;

FEV1 – объем форсированного выдоха за одну секунду;

Таблица 3

**Сравнение оценки дефектов вентиляции методами Technegas SPECT и <sup>129</sup>Xe MPT (адаптировано из работы [57])**

	Technegas SPECT				<sup>129</sup> Xe MPT			
	VPD <sub>T</sub> , %		VPD <sub>K</sub> , %		VPD <sub>T</sub> , %		VPD <sub>K</sub> , %	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Возраст	0,02	0,91	0,04	0,80	-0,24	0,13	0,28	0,07
FEV1%	-0,26	0,12	-0,26	0,09	-0,55	<b>0,0002</b>	-0,35	<b>0,03</b>
FVC%	-0,08	0,60	-0,16	0,31	-0,26	0,10	-0,19	0,24
FEV1/FVC, %	-0,38	<b>0,01</b>	-0,28	0,07	-0,43	<b>0,005</b>	-0,46	<b>0,002</b>
DL <sub>CO</sub> %	-0,61	<b>&lt;0,0001</b>	-0,52	<b>0,0005</b>	-0,37	<b>0,02</b>	-0,68	<b>&lt;0,0001</b>

Примечание: Жирным шрифтом выделены значения статистической значимости на уровне  $p < 0,05$

FVC – форсированная жизненная емкость легких;

DL<sub>CO</sub> – способность к диффузии монооксида углерода.

MPT на <sup>129</sup>Xe выполняется в условиях задержки дыхания, хотя также применяются динамические протоколы с несколькими вдохами [58]. Пациентов учат вдыхать газовую смесь с пассивным конечным выдохом или задержкой дыхания во время получения изображения, что может занять от 5 до 16 секунд. MPT легких на <sup>129</sup>Xe может включать статическую вентиляцию легких, методы диффузионного взвешивания или изучение растворенной фазы. Чаще всего регистрируются изображения статической вентиляции <sup>129</sup>Xe MPT, и это дает региональные карты распределения газа в легких [59].

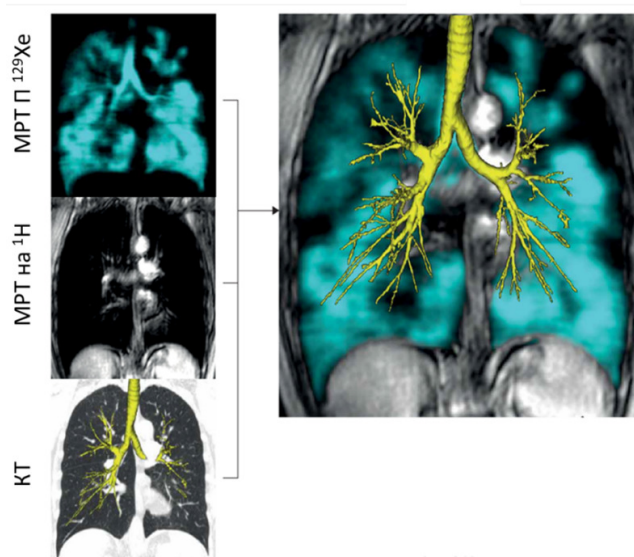
На рис. 1 представлены изображение легких при проведении ГП <sup>129</sup>Xe MPT (голубой цвет) и изображение легких при протонной (<sup>1</sup>H) MPT (оттенки серого). Соответствующий срез, полученный методом компьютерной томографии, также показан на рис. 1 – добавлено трехмерное сегментированное дерево дыхательных путей (желтый цвет) для демонстрации структурно-функциональных взаимосвязей.

В обширном обзоре [60] показано, что визуализация вентиляции легких с помощью MPT на <sup>129</sup>Xe чрезвычайно чувствительна к obstructивным заболеваниям легких, демонстрируя повышенную неоднородность вентиляции у пациентов с хронической obstructивной болезнью легких (ХОБЛ), астмой, муковисцидозом, немелкоклеточным раком легкого (см. рис. 2).

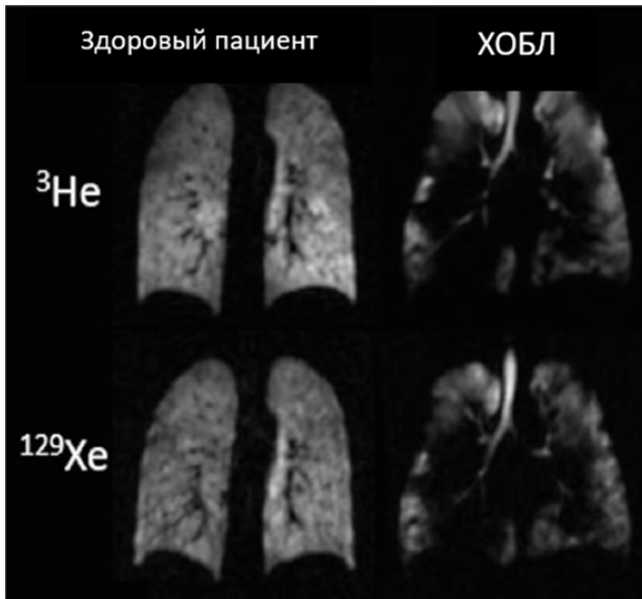
В исследовании [60] подчеркнуто, что быстрая MPT-визуализация на ГП <sup>129</sup>Xe позволяет визуализировать вентиляцию и картировать скорость потока газа в основных дыхательных

путях, дополняет клинический тест функции легких с многократным выдохом, что обеспечивает полную количественную визуализацию фракционной вентиляции легких.

Оценка применения MPT на ГП <sup>129</sup>Xe у детей представлена в работе [61], где были обследованы 77 человек с четырьмя группами заболеваний педиатрического профиля. Найдено, что параметры газообмена различались у здоровых детей и взрослых, включая вентиляцию легких (0,75 и 0,67) и соотношение “эритроциты – барьер” (RBC-barrier) (0,31 и 0,46), которые



**Рис. 1.** Сопоставление изображений легких: слева – MPT на ГП <sup>129</sup>Xe (голубой цвет), стандартная MPT на протонах (<sup>1</sup>H) и компьютерная томография дыхательных путей (КТ) (желтый цвет); справа – совмещение всех трех изображений. Адаптировано из работы [59]



**Рис. 2.** Визуализация вентиляции легких с помощью МРТ на  $^3\text{He}$  и  $^{129}\text{Xe}$  здорового человека и пациента с ХОБЛ. Адаптировано из работы [60]

также коррелировали с возрастом ( $\rho = -0,76$  и  $0,57$  соответственно). У пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, была нарушена вентиляция легких (90 % от исходного уровня) и увеличено стандартное отклонение растворенного  $^{129}\text{Xe}$  (242 %). У пациентов с бронхолегочной дисплазией было снижено барьерное поглощение (69 %). У пациентов с муковисцидозом наблюдалось нарушение вентиляции легких (91 %) и повышенный перенос эритроцитов (146 %). Наконец, у пациентов с интерстициальным заболеванием легких в детском возрасте наблюдалась повышенная неоднородность вентиляции (113 %).

Многократное промывание дыхательных путей индикаторным газом (MBW, Multiple

breath washout) — это метод определения функции легких для измерения неоднородности вентиляции. Метод MBW был разработан более 60 лет назад, но мало использовался в течение многих десятилетий. Технические усовершенствования, простота протоколов и более высокая чувствительность по сравнению со стандартными тестами функции легких при некоторых группах заболеваний привели к недавнему возрождению MBW [63, 64]. Стандартная процедура MBW отслеживает снижение концентрации остаточного  $\text{N}_2$  или индикаторного газа  $\text{SF}_6$  во рту, в то время как испытуемые вдыхают кислород или воздух в течение нескольких минут [65]. В исследовании [62] показано, что инновационная MBW-I с использованием инертных индикаторных газов – ГП  $^3\text{He}$  и  $^{129}\text{Xe}$ , является чувствительным маркером функциональных изменений в мелких дыхательных путях (<2 мм) [62].

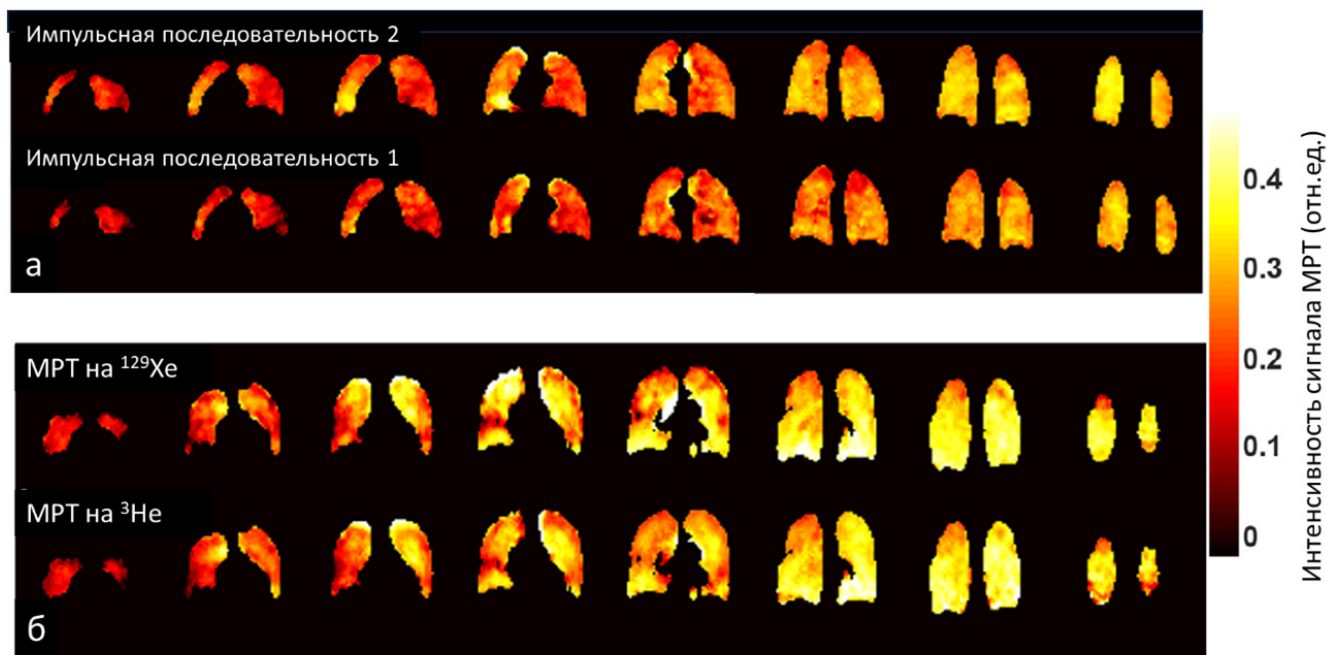
В этой работе количественные измерения фракционной вентиляции по данным визуализации многократного вымывания дыхания с использованием МРТ на ГП  $^3\text{He}$  и  $^{129}\text{Xe}$  (MBW-I) с применением двух вариантов последовательностей радиочастотных импульсов: типа 1 – с искаженным градиентным эхо-сигналом (в оригинале – SPGR) и типа 2 – с трехмерной сбалансированной стационарной свободной прецессией (в оригинале – bSSFP). Семь здоровых субъектов были обследованы с использованием МРТ на контрастном агенте  $^3\text{He}$  при процедурах MBW-I с обоими типами последовательностей радиочастотных импульсов. Пятеро из них позже подверглись обследованиям по программе MBW-I с применением МРТ на  $^{129}\text{Xe}$  при использовании только последовательности импульсов типа 2 (см. табл. 4). Данные МРТ от обоих ядер регистрировались в одном и том же положении объекта, давая тем самым возможность

**Таблица 4**

**Параметры зондирующих сигналов при многократном вымывании дыхания MBW-I (адаптировано из работы [62])**

Параметр	Исследование 1		Исследование 2	
	Последовательность импульсов типа 1 ( $^3\text{He}$ )	Последовательность импульсов типа 2 ( $^3\text{He}$ )	Последовательность импульсов типа 2 ( $^3\text{He}$ )	Последовательность импульсов типа 2 ( $^{129}\text{Xe}$ )
Время повторения импульса, мс	2,5	1,6	1,4	2,9
Время эхо-сигнала, мс	0,75	0,6	0,4	0,9
Доза гиперполяризованного газа, мл	200	100	200	600
Длительность импульса, мс	500	500	200	200
Время сканирования, с	1,7	1,1	0,9	2,0





**Рис. 3.** Сравнительные карты фракционной вентиляции, полученные при процедуре MBW-I: а – с использованием МРТ на ГП  $^3\text{He}$  при последовательностях радиочастотных импульсов типа 2 и типа 1 (субъект 6); б – с использованием МРТ на как ГП  $^{129}\text{Xe}$ , так и на ГП  $^3\text{He}$  при последовательности радиочастотных импульсов типа 2 (субъект 3). Адаптировано из работы [62]

прямого сравнения региональной информации от разных контрастных агентов. Визуализация по методу MBW-I с МРТ на  $^{129}\text{Xe}$  была проведена только с помощью последовательности импульсов типа 2. Региональные количественные показатели вентиляции, полученные с помощью МРТ на  $^3\text{He}$  и  $^{129}\text{Xe}$ , хорошо коррелировали у всех испытуемых ( $p < 0,001$ ) со средними коэффициентами корреляции Пирсона  $r = 0,61$  для случая  $^3\text{He}$  (сравнение последовательностей импульсов типа 1 и типа 2) и  $r = 0,52$  при сравнении МРТ на  $^{129}\text{Xe}$  и  $^3\text{He}$  при последовательностях импульсов типа 2 (см. рис. 3). Средняя разница между субъектами (и стандартное отклонение) при фракционной вентиляции легких в сравнениях результатов МРТ на последовательностях типа 1 и 2 составила 15 % (28 %) соответственно, а для МРТ на  $^{129}\text{Xe}$  и  $^3\text{He}$  составила 9 % (38 %) соответственно.

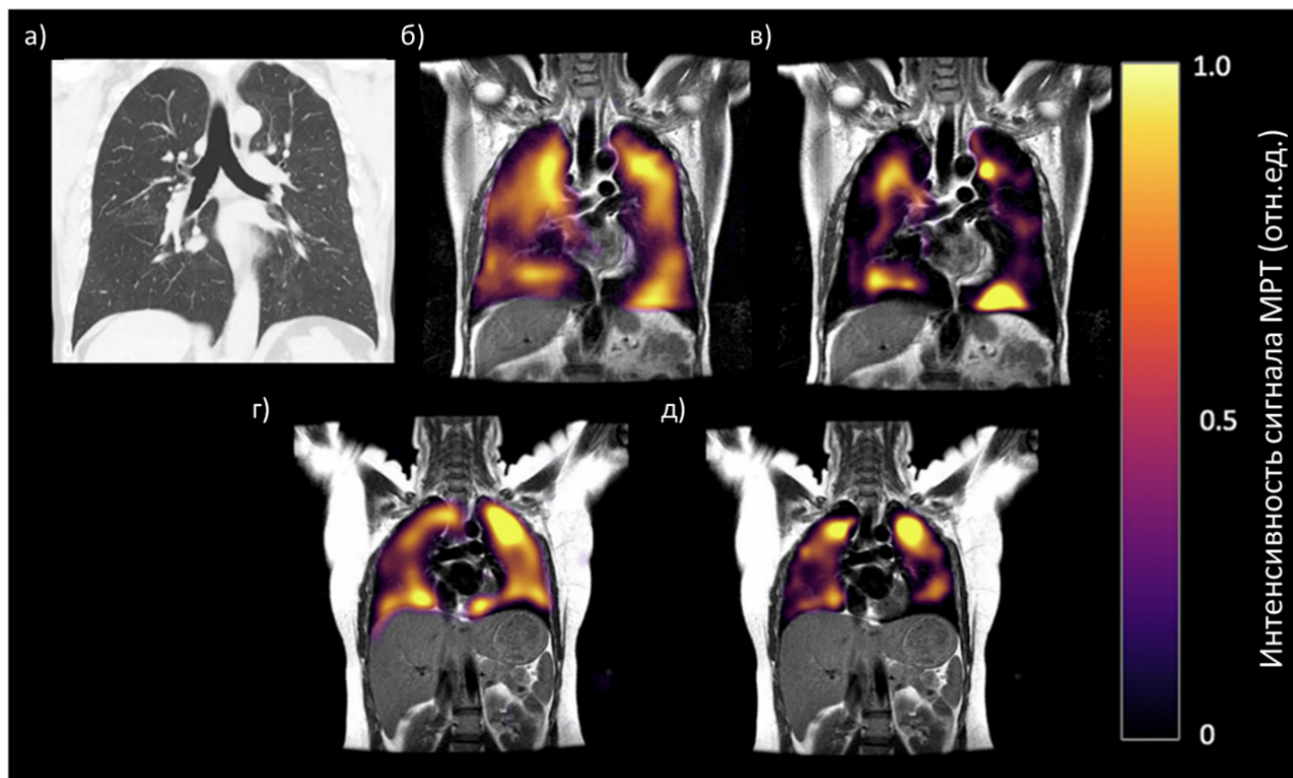
Сделано заключение, что улучшенная чувствительность в процедуре MBW-I может быть достигнута с помощью более эффективной МРТ с последовательностью радиочастотных импульсов типа 2.

### КОВИД-19

Анализ материалов только двух конференций 2023 г. по функциональной визуализа-

ции органов дыхания [66, 67] показывает, что на сегодняшний день применение ГП ксенона направлено, прежде всего, на изучение заболеваний дыхательных путей, в том числе и постковидных остаточных явлений в легких. Кроме материалов конференций в профильных печатных изданиях появилось достаточное число оригинальных публикаций, посвященных исследованиям постковидных явлений [68–70]. Характерные особенности визуализации органов дыхания с применением ГП ксенона, представленные в работе [68], показаны на рис. 4.

Авторы публикации [31] обнаружили, что у пациентов с COVID-19 наблюдаются более высокая частота нарушений вентиляции легких (5,9 % против 3,7 %) без изменений их микроструктуры и более длительное время газокровообмена (43,5 мс против 32,5 мс) по сравнению со здоровыми людьми. Приведенные данные свидетельствуют о том, что регионарная вентиляция и размеры альвеолярного воздушного пространства относительно нормальны во время выписки, в то время как функция газокровообмена снижена. Это исследование устанавливает возможность проведения локализованных измерений функции легких у пациентов с COVID-19 и их потенциальную по-



**Рис. 4.** Изображения грудной клетки у 60-летнего пациента с одышкой в анамнезе после COVID-19 через 172 дня после выписки; верхний ряд: а) КТ, б) газовая вентиляция на МРТ с ГП ксеноном-129, в) МРТ с ГП ксеноном-129 на эритроцитах; нижний ряд – МРТ-изображения грудной клетки здорового добровольца: г) при газовой вентиляции, д) на эритроцитах. МРТ-изображения показаны в корональной проекции для обоих людей, при этом у постковидного пациента видны разрушенные эритроциты. Адаптировано из работы [68]

лезность в качестве дополнения к структурной визуализации.

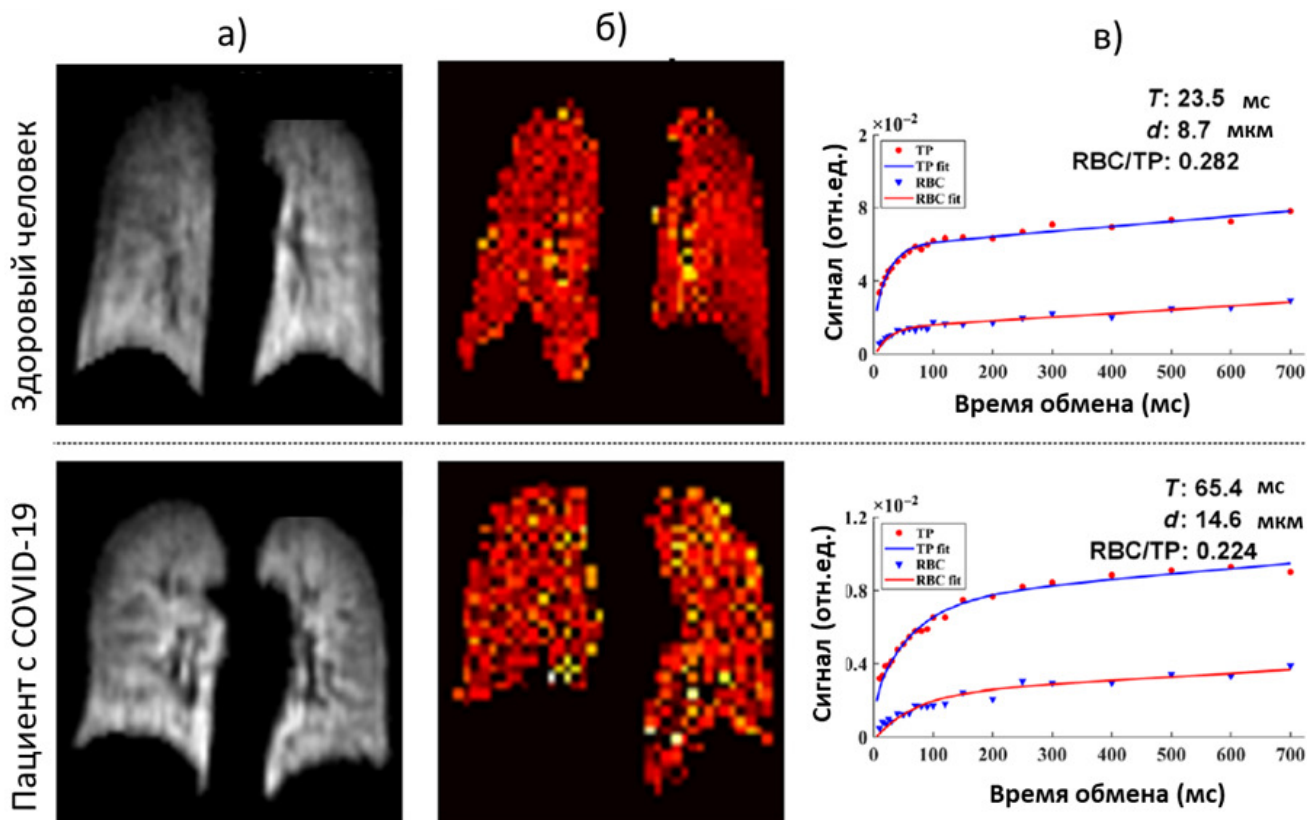
Все МРТ-изображения были получены с использованием газовой смеси, содержащей 2 % ГП ксенона (86 % изотопа  $^{129}\text{Xe}$ ), 88 %  $^4\text{He}$  и 10 %  $\text{N}_2$ ) [31]. Перед экспериментами с магнитно-резонансной томографией испытуемый вдыхал 1 литр газовой смеси (5 % ксенона + 95 %  $\text{N}_2$ ) для калибровки. После этого испытуемый вдыхал 1 литр газовой смеси (40 % ксенона + 60 %  $\text{N}_2$ ) для измерений функции вентиляции легких, функции газообмена и параметров микроструктуры соответственно. Пациенты находились в МРТ-сканере менее 15 мин; продолжительность каждого ксенонового МРТ-сканирования составляла менее 15 с. Типичные результаты приведены на рис. 5.

Показано, что как здоровые, так и выписанные пациенты демонстрируют хорошую вентиляционную функцию и микроструктуру. Показатели процента дефектов вентиляции (VDP), полученные из карт вентиляции, сопо-

ставимы у обеих групп. Однако функция газообмена, измеренная по кривым восстановления растворенного Хе, у выписанных пациентов с COVID-19 показала очевидные различия по сравнению со здоровыми субъектами. Так, параметры функции газообмена, полученные из кривых восстановления ксенона у здоровых испытуемых по сравнению с выписанными пациентами, составили  $T=23,5$  мс против 65,4 мс,  $d=8,7$  мкм против 14,6 мкм,  $H_{ct}=0,260$  против 0,225 и  $\text{RBC}/\text{TP}=0,282$  против 0,224. Таким образом выявлены патологии, не определяемые с помощью КТ-диагностики, и подтверждается преимущество использования ГП ксенона в исследованиях легких.

#### ХОБЛ

В работе [71] исследована возможность применения МРТ с ксеноном-129 для определения регионарного и физиологического ограничения диффузионной способности при хронической обструктивной болезни легких



**Рис. 5.** Результаты МРТ и магнито-резонансной спектроскопии легких с использованием ГП  $^{129}\text{Xe}$  для здорового субъекта и выписанного пациента после COVID-19: а) карты вентиляции; б) карты кажущегося коэффициента диффузии, в) кривые восстановления растворенного Xe. Здесь  $T$  – постоянная времени обмена;  $d$  – общая толщина перегородки;  $\text{RBC}/\text{TP}$  есть отношение ксенонового сигнала от эритроцитов и интерстициальной ткани/плазмы. Адаптировано из работы [31]

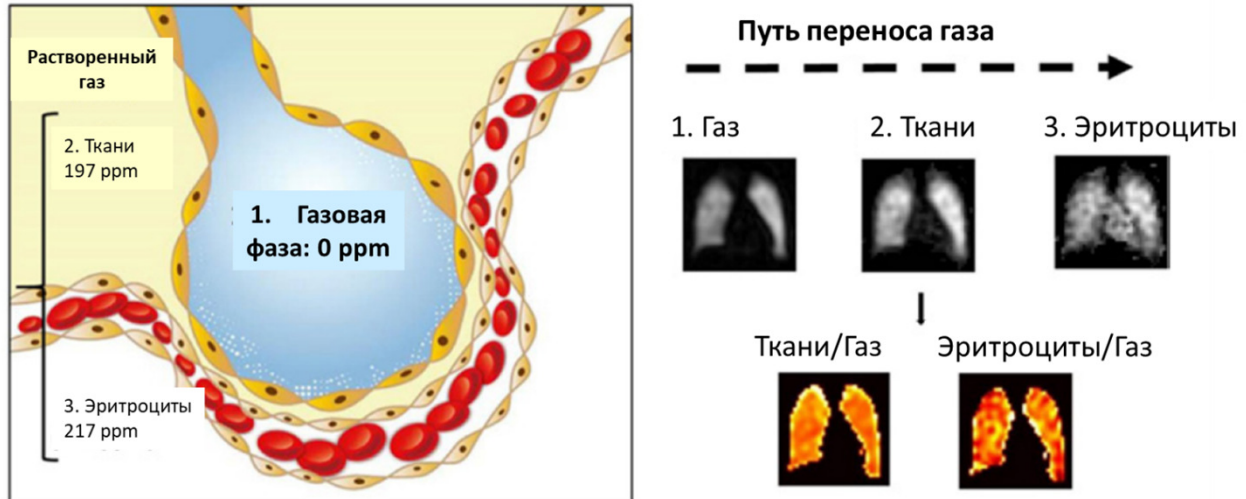
(ХОБЛ). Обследовано 34 пациента с ХОБЛ и 11 здоровых добровольцев. Сообщено о значительных корреляциях между аномалией воздушного потока, количественно определяемой с помощью МРТ на ГП  $^{129}\text{Xe}$ , и процентом прогнозируемого ОФВ1, способностью ГП  $^{129}\text{Xe}$  переносить газ к эритроцитам и способностью к диффузии монооксида углерода ( $\text{DL}_{\text{CO}}\%$ ). Продемонстрирована способность МРТ с  $^{129}\text{Xe}$  выявлять различную патологию, лежащую в основе ХОБЛ, у пациентов с низким процентом  $\text{DL}_{\text{CO}}$  и минимальной эмфиземой (см. рис. 6).

Поскольку МРТ-изображения в трех частях легких получаются одновременно и по своей сути регистрируются совместно [71], были созданы следующие карты: соотношение ткани к газу, отражающее плотность легочной ткани, и соотношение эритроцитов (RBC) к газу, отражающее общую эффективность переноса

газа из альвеолярных воздушных пространств в кровь.

В пилотном исследовании [72] авторы использовали несколько методов визуализации, включая компьютерную томографию, перфузионную МРТ с контрастными веществами на основе гадолиния [73] и МРТ с ксеноном-129, для проведения детального исследования изменений морфологии и функций легких при ХОБЛ. В когорте испытуемых были четыре пациента с ХОБЛ и четыре здоровых человека (контроль). Измерены плотность легочной ткани с помощью компьютерной томографии, показатели перфузии с помощью МРТ с контрастом на основе гадолиния, а также показатели вентиляции и поглощения газа с помощью МРТ с ксеноном-129 (см. рис. 7).

В этой работе не было обнаружено существенных различий по всем показателям среди пяти долей легких ни в группе ХОБЛ, ни в группе контроля, но установлены сильные корреля-



**Рис. 6.** Путь переноса вдыхаемого ксенона-129 в легких человека. Он начинается с газовой фазы (0 частей на млн) в альвеолах до растворения в паренхиме легких и плазме (ткани, 197 частей на млн), а затем газ переходит в эритроциты (RBC, 217 частей на млн). Адаптировано из работы [71]

ции между показателями вентиляции и перфузии. Степень поглощения газа кровью, измеренная с помощью МРТ с ксеноном-129, показала сильную корреляцию с плотностью тканей при КТ и показателями вентиляции ( $r > 0,5$  или  $< -0,5$ ,  $p < 0,001$ ) и умеренную или сильную корреляцию с показателями перфузии ( $r > 0,4$  или  $< -0,5$ ,  $p < 0,01$ ). У пациентов с ХОБЛ были обнаружены четыре отличительных паттерна функциональных нарушений. Сделано заключение, что МРТ с ксеноном-129 обладает высоким потенциалом для однозначной идентификации множественных изменений в физиологии легких при ХОБЛ с использованием однократной регистрации задержки дыхания.

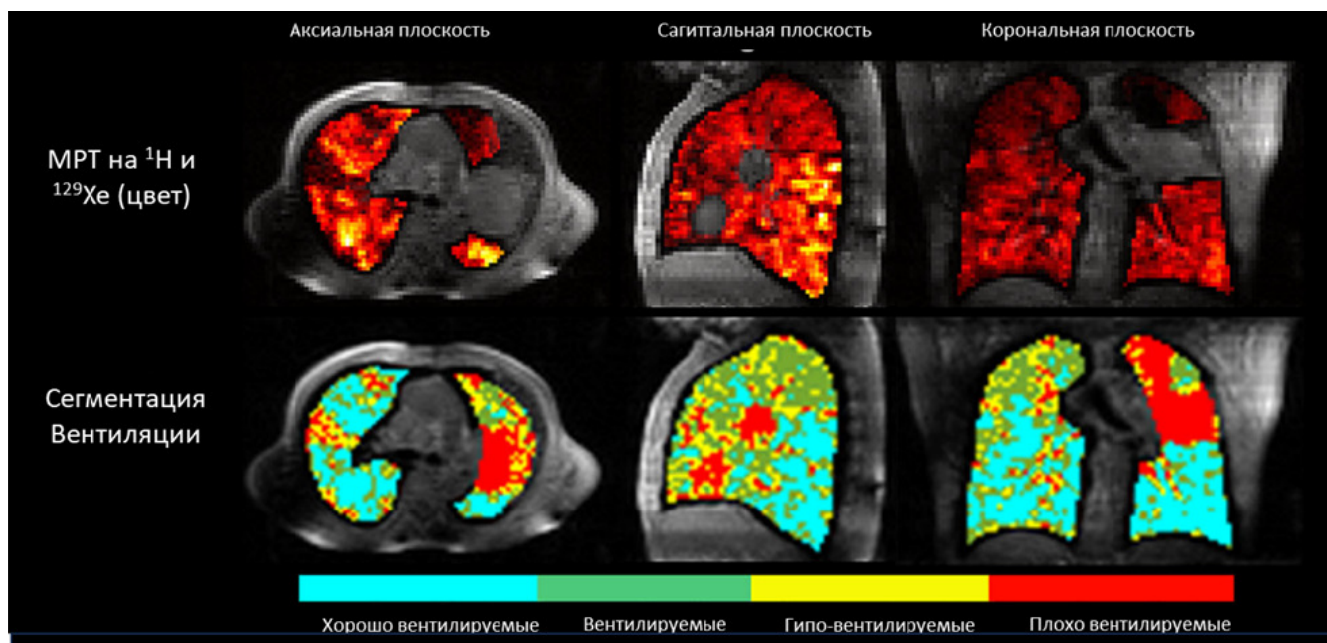
## Перспективные направления развития ксеноновой МРТ

### Рак легких

В настоящее время рак легких во всем мире является наиболее часто диагностируемым видом рака (11,6 % всех случаев). Это также ведущая причина смерти от рака как среди мужчин, так и среди женщин, которая в 2020 г. составила 18,4 % всех случаев смерти от рака (около 1,7 млн) в 2020 г. [74]. Более чем половине пациентов с раком легких рекомендуется лучевая терапия, включающая как монотерапию, так и адъювантную лучевую терапию [75].



**Рис. 7.** Репрезентативные долевые сегментации легких: а) изображение МРТ на ГП  $^{129}\text{Xe}$ , наложенное на протонное изображение, б) изображение перфузионной МРТ с контрастом на основе Gd, в) результаты компьютерной томографии, полученные примерно для одного и того же положения тела. Адаптировано из работы [72]



**Рис. 8.** Верхний ряд: МРТ-изображения с использованием ГП  $^{129}\text{Xe}$  (цветные), наложенные на протонные МРТ-изображения (оттенки серого) пациента Р1 (мужчина 60 лет, стадия заболевания  $T_3N_3M_0$ ). Нижний ряд: сегментация легких на четыре кластера по интенсивности сигнала МРТ-изображений с ГП  $^{129}\text{Xe}$ . Хорошо вентилируемые, вентилируемые, гиповентилируемые и плохо вентилируемые области показаны голубым, зеленым, желтым и красным цветами соответственно. Адаптировано из работы [8]

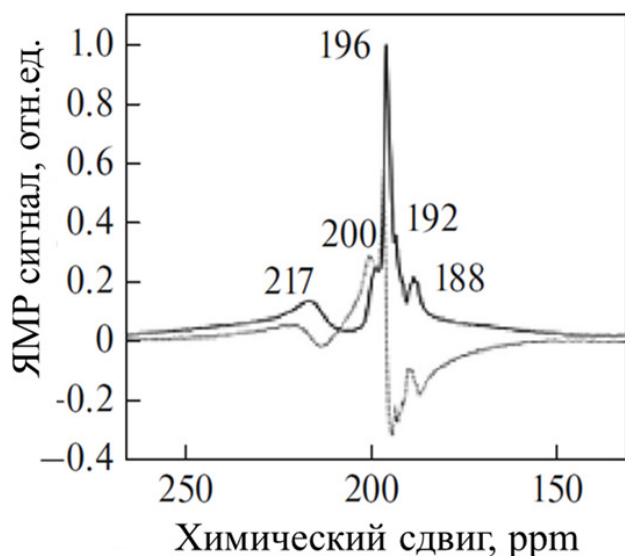
Радиационно-индуцированное повреждение легких (RILI) является самым распространенным осложнением у пациентов, получающих облучение легких: у пациентов с раком легких (от 5 % до 25 % случаев), проходивших лучевую терапию, развивается пневмонит, обычно возникающий через 4–12 недель после лечения [76]. RILI является распространенным побочным эффектом у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC), получающих лучевую терапию. Сведение к минимуму облучения высокофункциональных областей легкого может снизить частоту возникновения RILI.

Целью исследования [8] стала оценка осуществимости и полезности использования МРТ с ксеноном-129 для планирования лучевой терапии пациентов с NSCLC. Были обследованы десять пациентов в возрасте от 46 до 72 лет, каждый из которых прошел имитационную компьютерную томографию (КТ) и МРТ с ксеноном-129, затем получил дозу 64 Гр в 32 фракциях лучевой терапии. Для каждого пациента были составлены два плана лучевой терапии с модуляцией интенсивности: анатомический план, основанный только на КТ (план А), и функциональный план, основанный на результатах КТ и МРТ (план F). Легочные объемные

дозы облучения  $V_{20\text{Gy}}$ ,  $V_{10\text{Gy}}$ ,  $V_{5\text{Gy}}$  и средняя доза облучения ( $D_{\text{mean}}$ ) сравнивались между двумя планами. Было продемонстрировано, что планирование функциональной лучевой терапии с использованием МРТ с ГП ксеноном-129 осуществимо и имеет высокий потенциал для определения минимального радиационного воздействия в хорошо вентилируемых областях легких (см. рис. 8): при плане А средняя доза облучения равнялась  $D_{\text{mean}}=7,0\pm 2,8$  Гр, тогда как при плане F она составляла  $D_{\text{mean}}=6,3\pm 2,0$  Гр на уровне достоверности  $p=0,055$ .

### Исследования мозга

Появление гиперполяризованных ксенона-129 и гелия-3 в первую очередь дали толчок в исследованиях легочных заболеваний. Однако, практически с самого начала была указана возможность использования ГП ксенона для исследования и других тканей и органов, в том числе и мозга [77]. Действительно, ксенон прекрасно растворяется в воде, а следовательно, и в физиологическом растворе, в крови и, что крайне важно, – в различных тканях, включая, как выяснилось, ткани головного мозга. Крайне важно и то, что в различном окружении резонансная частота ксенона-129 имеет различ-



**Рис. 9.** Химические сдвиги в спектре ЯМР на ксено-не-129. Адаптировано из работы [78]

ный химический сдвиг, что позволяет выделять в МРТ-изображениях различные зоны, границы зон и их состояние.

Совершенствование аппаратуры уже привело, как было подчеркнуто в обзоре [21], к получению впечатляющих результатов. Так, в работе [78] *in vivo* изучался ЯМР-спектр высокого разрешения, химический сдвиг и анализировались МРТ-изображения, полученные с помощью ГП  $^{129}\text{Xe}$ , “растворенного” в мозге человека. Для этого проводилась ингаляция, после которой ксенон попадал в кровоток и далее по кровеносным сосудам достигал мозга, где растворялся в различных его зонах. Наблюдалось пять пиков 188, 192, 196, 200 и 217 ppm (см. рис. 9).

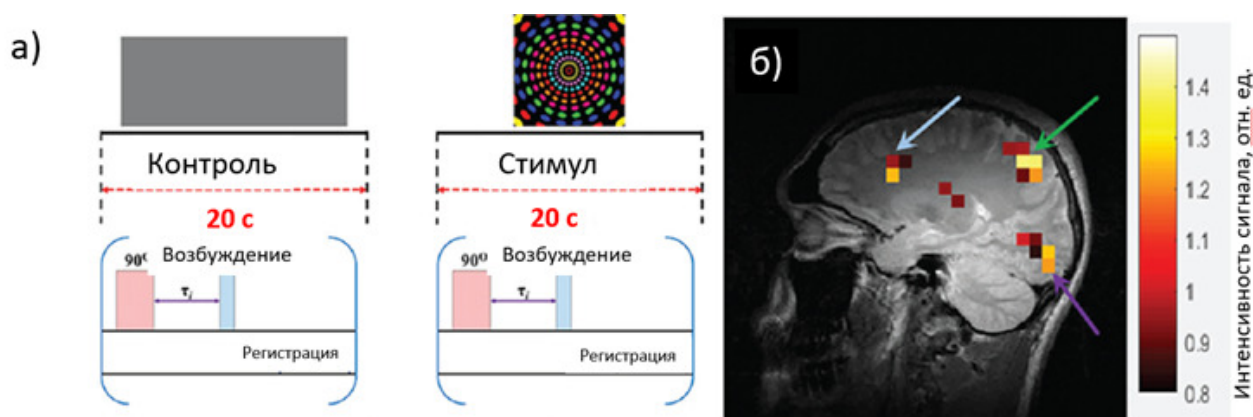
Разные пики отвечают разному окружению, т.е. разному биохимическому составу тканей: 188 ppm – ткань в мышце щеки и среднем стволе мозга; 192 ppm – белое вещество мозга и хрящевая мягкая ткань; 196 ppm – серое вещество; 200 ppm – плазма крови и цереброспинальная жидкость; 217 ppm – эритроциты. Результаты этой работы открыли широкие перспективы исследования мозга с помощью ЯМР-спектроскопии и визуализации с ГП ксеноном [20]. Например, МРТ на ГП  $^{129}\text{Xe}$ , как показано в исследовании [79], является отличным безинъекционным средством для визуализации перфузии мозговой ткани. Предложенный способ визуализирует поступление вдыхаемого газообразного ксенона во внесосудистый отдел ткани головного мозга через непо-

врежденный гематоэнцефалический барьер. Такой уровень чувствительности недоступен при использовании современных методов магнитно-резонансной томографии.

Измерения перфузии могут предоставить жизненно важную информацию о гомеостазе органа и, следовательно, могут использоваться в качестве биомаркеров для диагностики различных сердечно-сосудистых, почечных и неврологических заболеваний. В настоящее время наиболее распространенными методами измерения перфузии являются позитронно-эмиссионная томография на  $^{15}\text{O}$  (ПЭТ), компьютерная томография с усилением ксенона (СТ\_ХЕ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ), МРТ с динамическим контрастированием (DCE) и МРТ с маркировкой артериального давления (ASL) [80, 81]. Альтернативный работе [79] подход реализован в исследовании [81], где показано, как регионарная перфузия может быть количественно измерена с помощью МРТ с использованием деполяризации магнитных моментов ГП  $^{129}\text{Xe}$  с временным разрешением (Time-of-Flight – TOF). Во время задержки дыхания были получены три динамических проекционных изображения мозга, задержки при МРТ были равны 2,5, 6,7 и 7,1 с. Перфузия в головном мозге рассчитывалась на основе динамических  $^{129}\text{Xe}$  TOF изображений, используя модифицированную версию модели поглощения ГП  $^{129}\text{Xe}$  [82]. Продемонстрировано успешное применение этого подхода для выявления изменений в мозговом кровотоке, обусловленных гемодинамической реакцией в ответ на стимулы головного мозга. Предложенный в [81] метод время-пролетной МРТ на ГП  $^{129}\text{Xe}$  (TOF) позволил получить карты гемодинамического ответа. Наблюдались реакции на зрительные и моторные стимулы.

Найдено, что полученные методом TOF карты гемодинамического ответа хорошо коррелируют с традиционной функциональной МРТ (BOLD fMRI [83]), зависящей от уровня оксигенации крови (см. рис. 10).

В целом, это исследование расширяет область применения ГП-МРТ на ядрах  $^{129}\text{Xe}$  с помощью нового метода динамической визуализации, подходящего для быстрой и количественной визуализации перфузии.



**Рис. 10.** Определение гемодинамической реакции на красочный визуальный стимул с использованием перфузионного картирования МРТ на ГП  $^{129}\text{Xe}$ , подтвержденного методом функциональной МРТ головного мозга (fMRI): а) экспериментальный дизайн, используемый для определения гемодинамической реакции, б) карта реакции гемодинамики, созданная путем вычитания контрольной перфузионной карты из карты стимулированной перфузии и наложенной поверх протонного сканирования с высоким разрешением (серый цвет). Активация затылочной доли, наблюдалась верхняя теменная доля и лобная извилина. Активированные области обозначены цветными стрелками. Адаптировано из работы [80]

## Заключение

В здравоохранении Великобритании, США, Канады и КНР уже сейчас есть возможность обеспечить клиники техническими средствами для проведения МРТ на ГП  $^{129}\text{Xe}$ , которая используется как мощное диагностическое средство в пульмонологии.

Российское здравоохранение пока не имеет возможности проводить подобную диагностику и исследования. Российская промышленность не производит оборудования для ксеноновой МРТ.

В конце 2023 г. НИИЭФА (Санкт-Петербург) была продемонстрирована первая отечественная установка по наработке ГП ксенона-129 с производительностью около 1 л/час, что вполне достаточно для клинических применений. Первые испытания данной установки при МРТ диагностике были проведены в Казани в КФТИ КазНЦ РАН.

Работа выполнена в рамках Программы деятельности федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» на 2023–2027 годы по направлению 4 «Исследования и разработки по развитию применения ядерных технологий в медицине» – Прикладные исследования в области разработки новых технологий наработки перспективных радионуклидов и стабильных изотопов.

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с рукописью.

## Список литературы

1. Окладников СМ, Никитина СЮ, Александрова Г.А. и др. Здравоохранение в России. Росстат, Москва: Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации; М., 2023: 179 с.  
Okladnikov SM, Nikitina SY, Aleksandrova GA, et al. Healthcare in Russia. Rosstat, Moscow: Federal State Statistics Service of the Russian Federation; Moscow, 2023: 179 p. (In Russ.).
2. Быстрицкая ЕВ, Биличенко ТН. Заболеваемость, инвалидность и смертность от болезней органов дыхания в Российской Федерации (2015–2019). Пульмонология. 2021; 31 (5): 551-61.  
Bystritskaya EV, Belichenko TN. Morbidity, disability and mortality from respiratory diseases in the Russian Federation (2015-2019). Pulmonology. 2021; 31 (5): 551-61 (In Russ.).  
<https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561/>.
3. Котляров ПМ, Лагкуева ИД, Сергеев НИ, и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний легких. Пульмонология. 2018; 28 (2): 217-23.  
Kotlyarov PM, Lagkueva ID, Sergeev NI, et al. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of lung diseases. Pulmonology. 2018; 28 (2):

- 217-23 (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-2-217-233>.
4. Doganay O, Chen M, Matin T, et al. Magnetic resonance imaging of the time course of hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  gas exchange in the human lungs and heart. *Eur Radiol.* 2019; 29 (5): 2283-92. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5853-9>.
  5. Matin TN, Rahman N, Nickol AN, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Lobar Analysis with Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MR Imaging. *Radiology.* 2017; 282 (3): 857-68. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016152299>.
  6. Grist JT, Collier GJ, Walters H, et al. Lung Abnormalities Detected with Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MRI in Patients with Long COVID. *Radiology.* 2022; 305 (3): 709-17. <https://doi.org/10.1148/radiol.220069>.
  7. Rayment JH, Couch MJ, McDonald N, et al. Hyperpolarised  $^{129}\text{Xe}$  magnetic resonance imaging to monitor treatment response in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2019; 53 (5): 1802188. <https://doi.org/10.1183/13993003.02188-2018>.
  8. Yi Ding, Lu Yang, Qian Zhou, et al. A pilot study of function-based radiation therapy planning for lung cancer using hyperpolarized xenon-129 ventilation MRI. *J Appl Clin Med Phys.* 2022; 23 (3): e13502. <https://doi.org/10.1002/acm2.13502>.
  9. Barskiy DA, Coffey AM, Nikolaou P, et al. NMR Hyperpolarization Techniques of Gases. *Chemistry.* 2017; 23: 725-51. <https://doi.org/10.1002/chem.201603884>.
  10. Meersmann T, Brunner E, editors. Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  Magnetic Resonance: Concepts, Production, Techniques and Applications. Cambridge: Royal Society of Chemistry; 2015. 484 p. <https://doi.org/10.1039/9781782628378/>.
  11. Hirsch ML, Kalechofsky N, Belzer A, et al. Brute-Force Hyperpolarization for NMR and MRI. *J Am Chem Soc.* 2015; 137 (26): 8428-34. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b01252>.
  12. Walker TG, Happer W. Spin-exchange optical pumping of noble-gas nuclei. *Rev. Mod. Phys.* 1997; 69: 629-42. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.69.629>.
  13. Hughes-Riley T., Six JS, Lilburn DML et al. Cryogenics free production of hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  and  $^{83}\text{Kr}$  for biomedical MRI applications. *J Magn Reson.* 2013; 237: 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.jmr.2013.09.008>.
  14. Tamski M, Milani J, Roussel C, et al. Electrochemical Overhauser dynamic nuclear polarization. *Phys.Chem.Chem.Phys.* 2020; 22: 17769-76. <https://doi.org/10.1039/d0cp00984a>.
  15. Ward KM, Aletras AH, Balaban RS. A new class of contrast agents for mri based on proton chemical exchange dependent saturation transfer. *J Magn Reson.* 2000; 143(1): 79-87. <https://doi.org/10.1006/jmre.1999.1956>.
  16. Mok KH, Hore PJ. Photo-CIDNP NMR methods for studying protein folding. *Methods.* 2004; 34(1): 75-87. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2004.03.006>.
  17. Adams RW, Aguilar JA, Atkinson AD, et al. Reversible Interactions with para-Hydrogen Enhance NMR Sensitivity by Polarization Transfer. *Science.* 2009; 323: 1708-11. <https://doi.org/10.1126/science.1168877>.
  18. Vaneekhaute E, De Ridder S, Tyburn JM, et al. Long term Generation of Longitudinal Spin Order Controlled by Ammonia Ligation Enables Rapid SABRE Hyperpolarized 2D NMR. *Chemphyschem.* 2021; 22 (12): 1170-7. <https://doi.org/10.1002/cphc.202100079>.
  19. Albert MS, Hane FT, editors. Hyperpolarized and Inert Gas MRI: From Technology to Application in Research and Medicine Amsterdam: Elsevier; 2017; 312 p. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-05022-8>.
  20. Happer W, Yuan-Yu Jau, Walker T. Optically Pumped Atoms Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2010; 246 p. ISBN: 978-3-527-62950-3.
  21. Григорьев ГЮ, Набиев ШШ. Получение и применение спин-поляризованных изотопов благородных газов. *Химическая физика.* 2018; 37(5): 3-18. Grigoriev GY, Nabiev SS. Production and application of spin-polarized isotopes of noble gases. *Russian Journal of Physical Chemistry B.* 2018; 12 (3): 363-77 (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0207401X18050011>.
  22. Григорьев ГЮ, Лагутин АС. Методы получения поляризованного ксенона для магнитно-резонансной томографии (обзор). *Журнал технической физики.* 2022; 92(9): 1277-99. Grigoriev GY, Lagutin AS. Methods for obtaining polarized xenon for magnetic resonance imaging (review). *Technical Physics.* 2022; 92 (9): 1089-110 (In Russ.) <https://doi.org/10.21883/JTF.2022.09.52919.65-22>.
  23. Применение ксенона в клинической практике. Сборник методических рекомендаций, Ред. Потапов АВ. М.: НКО АСМГ, 2019. – 83 с. <https://tmexpo.ru/wp-content/uploads/2021/10/SBORNIK-Ksenon-v-klinichecko>



- skoj-praktike.pdf.
24. Khan AS., Harvey RL, Birchall JR, et al. Enabling Clinical Technologies for Hyperpolarized Xenon-129 MRI and Spectroscopy. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2021; 60 (41): 22126-47. <https://doi.org/10.1002/anie.202015200>.
  25. Ya-Jun Ma, Saeed Jerban, Hyungseok Jang, et al. Quantitative Ultrashort Echo Time (UTE) Magnetic Resonance Imaging of Bone: An Update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: Article 567417. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.567417>.
  26. Recent Polarean News and Press Releases. 2023. Available from: <https://polarean.com/about-polarean-imaging/news/>. Accessed December 10, 2023.
  27. HPX Hyperpolarizer. 2023. Available from: <https://xenoview.net/hpx-hyperpolarizer-system/hpx-hyperpolarizer/>. Accessed December 10, 2023.
  28. XeUS Technologies Ltd. 2023. Available from: <https://www.xeus-technologies.com/>. Accessed December 10, 2023.
  29. Birchall JR, Chowdhury MRH, Nikolaou P, et al. Pilot Quality-Assurance Study of a Third-Generation Batch-Mode Clinical-Scale Automated Xenon-129 Hyperpolarizer. *Molecules.* 2022; 27 (4): 1327. <https://doi.org/10.3390/molecules27041327>.
  30. Fast Accessible uMR® 780. 2022. Available from: <https://www.united-imaging.com/en/product-service/products/mr/umr-780>. Accessed December 15, 2023.
  31. Li H, Zhao X, Wang Y, et al. Damaged lung gas exchange function of discharged COVID-19 patients detected by hyperpolarized <sup>129</sup>Xe MRI. *Sci. Adv.* 2021; 7 (1): eabc8180. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc8180>.
  32. Norquay G, Collier GJ, Rodgers OI, et al. Standalone portable xenon-129 hyperpolariser for multi-centre clinical magnetic resonance imaging of the lungs. *Br J Radiol.* 2022; 95 (1132): 20210872. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210872>.
  33. XENOVIEW (xenon Xe 129 hyperpolarized), for oral inhalation. Initial U.S. Approval: 2022. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/214375s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/214375s000lbl.pdf). Accessed December 12, 2023.
  34. Hyperpolarized Xenon MRI Clinical Research. 2022. Available from: <https://polarean.com/xenon-mri-clinical-research/>. Accessed December 12, 2023.
  35. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J.* 2005; 26: 948-68. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00035205>.
  36. Ebner L, Kammerm J, Driehuys B, et al. The role of hyperpolarized 129-xenon in MR imaging of pulmonary function. *Eur J Radiol.* 2017; 86: 343-52. <https://doi.org/v10.1016/j.ejrad.2016.09.015>.
  37. Kauczor HU, Wielputz MO, editors. *MRI of the Lung*; Springer; 2018. 518 p. eBook ISBN 978-3-319-42617-4.
  38. Walkup L, Woods JC. Translational applications of hyperpolarized <sup>3</sup>He and <sup>129</sup>Xe. *NMR Biomed.* 2014; 27 (12): 1429-38. <https://doi.org/10.1002/nbm.3151>.
  39. Hatabu H, Gaa J, Tadamura E, et al. MR imaging of pulmonary parenchyma with a half-Fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequence. *Eur J Radiol.* 1999; 29 (2): 152-9. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(98\)00167-3](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(98)00167-3).
  40. Hatabu H, Alsop DC, Listerud J, et al. T2\* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol.* 1999; 29(3): 245-52. [https://doi.org/10.1016/s0720-048x\(98\)00169-7](https://doi.org/10.1016/s0720-048x(98)00169-7).
  41. Ho-Fung Chan, Stewart NJ, Parra-Roble J, et al. Whole lung morphometry with 3D multiple b-value hyperpolarized gas MRI and compressed sensing. *Magn Reson Med.* 2017; 77 (5): 1916-25. <https://doi.org/10.1002/mrm.26279>.
  42. Foo C, Langton D, Thompson BR, et al. Functional lung imaging using novel and emerging MRI techniques. *Front. Med.* 2023; 10: 1060940, 18 p. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1060940>.
  43. Stewart NJ, Smith LJ, Ho-Fung Chan, et al. Lung MRI with hyperpolarised gases: current & future clinical perspectives. *Br J Radiol.* 2022; 95 (1132): 20210207. <https://doi.org/10.1259/bjr.20210207>.
  44. Couch MJ, Ball IK, Tao Li, et al. 19F MRI of the Lungs Using Inert Fluorinated Gases: Challenges and New Developments. *J Magn Reson Imaging.* 2019; 49 (2): 343-54. <https://doi.org/10.1002/jmri.26292>.
  45. Павлова ОС, Волков ДВ, Гуляев МВ и др. Магнитно-резонансная визуализация легких на ядрах фтора-19 с применением газа перфторциклобутана. *Мед. физика.* 2017; №4: 59-64.

- Pavlova OS, Volkov DV, Gulyaev MV et al. Magnetic resonance imaging of the lungs on fluorine-19 nuclei with application of gas perfluorocyclobutane. *Med Phys*, 2017; №4: 59-64 (In Russ.).
46. Pavlova OS, Anisimov NV, Gulyaev MV et al. Ventilation Study of the Human Lungs by  $^{19}\text{F}$  MRI at 0.5 Tesla. *Applied Magnetic Resonance*. 2022; 53: 1587-95. <https://doi.org/10.1007/s00723-022-01488-6>.
47. Edelman RR, Hatabu H, Tadamura E, et al. Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging. *Nat Med*. 1996; 2 (11): 1236-9. <https://doi.org/10.1038/nm1196-1236>.
48. Voskrebenezov A, Gutberlet M, Klimel' F, et al. Feasibility of quantitative regional ventilation and perfusion mapping with phase-resolved functional lung (PREFUL) MRI in healthy volunteers and COPD, CTEPH, and CF patients. *Magn Reson Med*. 2018; 79 (4): 2306-14. <https://doi.org/10.1002/mrm.26893>.
49. Bauman G, Puderbach M, Deimling M, et al. Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of Fourier decomposition in proton MRI. *Magn Reson Med*. 2009; 62 (3): 656-64. <https://doi.org/10.1002/mrm.22031>.
50. Li Fan, Wenjie Yang, Wenting Tu, et al. Thoracic Imaging in China Yesterday, Today, and Tomorrow. (*J Thorac Imaging*. 2022; 37: 366-73. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000670>).
51. Haidong Li, Zhiying Zhang, Xiuchao Zhao, et al. Quantitative evaluation of radiation-induced lung injury with hyperpolarized xenon magnetic resonance. *Magn Reson Med*. 2016; 76(2): 408-16. <https://doi.org/10.1002/mrm.25894>.
52. Weiwei Ruan, Jianping Zhong, Ke Wang, et al. Detection of the mild emphysema by quantification of lung respiratory airways with hyperpolarized xenon diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2017; 45 (3): 879-88. <https://doi.org/10.1002/jmri.25408>.
53. Junshuai Xie, Haidong Li, Huiting Zhang, et al. Single breath-hold measurement of pulmonary gas exchange and diffusion in humans with hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MR. *NMR Biomed*. 2019; 32 (5): e4068. <https://doi.org/10.1002/nbm.4068>.
54. Kruger SJ, Nagle SK, Couch MJ, et al. Functional Imaging of the Lungs With Gas Agents. *J Magn Reson Imaging*. 2016; 43: 295-315. <https://doi.org/10.1002/jmri.25002>.
55. Niedbalski PJ, Hall CS, Castro M, et al. Protocols for multi-site trials using hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MRI for imaging of ventilation, alveolar-airspace size, and gas exchange: A position paper from the  $^{129}\text{Xe}$  MRI clinical trials consortium. *Magn Reson Med*. 2021; 86 (6): 2966-86. <https://doi.org/10.1002/mrm.28985>.
56. Bajc M, Schömichen C, Grønning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46 (12): 2429-51. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04450-0>.
57. Radadia N, Friedlander Y, Priel E, et al. Comparison of ventilation defects by Technegas SPECT and hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MRI. *Front Physiol*. 2023; 14: 1133334. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1133334>.
58. Horn FC, Rao M, Stewart NJ, et al. Multiple Breath Washout of Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  and Multiple Breath Washout of Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  and Steady-State Free-Precession Imaging. *Magn Reson Med*. 2017; 77: 2288-95. <https://doi.org/10.1002/mrm.26319>.
59. Eddy RL, Parraga G. Pulmonary xenon-129 MRI: new opportunities to unravel enigmas in respiratory medicine. *Eur Respir J*. 2020; 55 (2): 1901987. <https://doi.org/10.1183/13993003.01987-2019>.
60. Marshall H, Stewart N., Ho-Fung Chan, et al. In vivo methods and applications of xenon-129 magnetic resonance. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 2021; 121: 42-62. <https://doi.org/10.1016/j.pnmrs.2020.11.002>.
61. Willmering M., Walkup LL, Wang H, et al. Pediatric  $^{129}\text{Xe}$  Gas-Transfer MRI - Feasibility and Applicability. *J Magn Reson Imaging*. 2022; 56(4): 1207-19. <https://doi.org/10.1002/jmri.28136>.
62. Horn FC, Rao M, Stewart NJ, et al. Multiple Breath Washout of Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  and  $^3\text{He}$  in Human Lungs With Three-Dimensional Steady-State Free-Precession Imaging. *Magn Reson Med*. 2017; 77: 2288-95. <https://doi.org/10.1002/mrm.26319>.
63. Usemann J, Yammine S, Singer F, et al. Inert gas washout: background and application in various lung diseases. *Swiss Med Wkly*. 2017; 147: w14483. <https://doi.org/10.4414/smw.2017.14483>.

64. Rayment JH, Sandoval RA, Roden JP, et al. Multiple Breath Washout Testing to Identify Pulmonary Chronic Graft Versus Host Disease in Children After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022; 28: 328.e1-328.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.02.002>.
65. Bell AS, Lawrence PJ, Singh D, et al. Feasibility and challenges of using multiple breath washout in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13: 2113-9. <https://doi.org/10.2147/COPD.S164285>.
66. 10th IWPFI 2022 - Lung Imaging Together in Hannover. 2022. Available from: <https://www.iwpfi2022.com/>. Accessed December 14, 2023.
67. The 2023 International Workshop on Pulmonary Imaging. Available from: <https://www.pulmapp.com/event/the-2023-international-workshop-on-pulmonary-imaging/>. Accessed December 14, 2023.
68. Grist JT, Chen M, Collier GJ, et al. Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MRI Abnormalities in Dyspneic Patients 3 Months after COVID-19 Pneumonia: Preliminary Result. *Radiology* 2021; 301(1): E353-E360. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210033>.
69. Saunders LC, Collier GJ, Ho-Fung Chan, et al. Longitudinal Lung Function Assessment of Patients Hospitalized With COVID-19 Using  $^1\text{H}$  and  $^{129}\text{Xe}$  Lung MR. *Chest.* 2023; 164 (3): 700-716. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.024>.
70. Alghamdi F, Owen R, Ashton REM, et al. Post-acute COVID syndrome (long COVID): What should radiographers know and the potential impact for imaging services. *Radiography (Lond).* 2022; 28: S93-S99. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2022.08.009>.
71. Myc L, Kun Qing, Mu He, et al. Characterisation of gas exchange in COPD with dissolved-phase hyperpolarised xenon-129 MRI. *Thorax.* 2021; 76 (2): 178-81. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214924>.
72. Qing K, Tustison NJ, Mugler II JP, et al. Probing changes in lung physiology in COPD using CT, perfusion MRI and hyperpolarized xenon-129 MRI. *Acad Radiol.* 2019; 26(3): 326-34. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.05.025>.
73. Heshmatzadeh Behzadi A, McDonald J. Gadolinium based contrast agents for imaging of the central nervous system: a multicenter European prospective study. *Medicine.* 2022; 101 (34): (e30163). <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000030163>.
74. WHO Report on cancer. 2020. Available from <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>. Accessed December 12, 2023.
75. Hanania AN, Mainwaring W, Ghebre YT, et al. Radiation-Induced Lung Injury: Assessment and Management. *Chest.* 2019; 156 (1): 150-62. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.033>.
76. Giuranno L, Ient J, De Ruyscher D, et al. Radiation-Induced Lung Injury (RILI). *Front Oncol.* 2019; 6 (9): 877. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00877>.
77. Swanson S, Rosen MS, Agranoff B, et al. Brain MRI with laser-polarized  $^{129}\text{Xe}$ . *Magn Reson Med.* 1997; 38 (5): 695-8. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910380503>.
78. Rao M, Stewart NJ, Norquay G, et al. High resolution spectroscopy and chemical shift imaging of hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  dissolved in the human brain in vivo at 1.5 tesla. *Magn Reson Med.* 2016; 75 (6): 2227-34. <https://doi.org/10.1002/mrm.26241>.
79. Rao MR, Stewart NJ, Griffith PD, et al. Imaging human brain perfusion with inhaled hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  MR imaging. *Radiology.* 2018; 286: 659-65. <https://doi.org/10.1148/radiol.2017162881>.
80. Shepelytskyi Y, Grynko V, Rao M, et al. Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  imaging of the brain: Achievements and future challenges. *Magn Reson Med.* 2022; 88: 83-105. <https://doi.org/10.1002/mrm.29200>.
81. Shepelytskyi Y, Hane FT, Grynko V, et al. Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  Time-of-Flight MR Imaging of Perfusion and Brain Function. *Diagnostics (Basel).* 2020, 10 (9), 630. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090630>.
82. Kilian W, Seifert F, Rinneberg H. Dynamic NMR Spectroscopy of Hyperpolarized  $^{129}\text{Xe}$  in Human Brain Analyzed by an Uptake Model. *Magn Reson Med.* 2004; 51: 843-7. <https://doi.org/10.1002/mrm.10726>.
83. Mazumder N, Gangadharan G, Kistenev YV, editors. *Advances in Brain Imaging Techniques* Singapore: Springer Nature, Singapore Pte Ltd.; 2022. 265 p. ISBN: 9789811913525.