

ПЕРЕНОС НАСЫЩЕНИЯ ХИМИЧЕСКИМ ОБМЕНОМ В МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

А.С. Лагутин, Г.Ю. Григорьев

Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва

CHEMICAL EXCHANGE SATURATION TRANSFER IN MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY

A.S. Lagutin, G.Y. Grigoriev

National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia

Содержание

Введение
Метод и его реализация
Клинические и предклинические технологии
 Визуализация без применения металлов
 Парамагнитные контрастные агенты
Перспективные направления развития
 Липосомы
 Гиперполяризованные контрастные агенты
Заключение

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, перенос ядерной намагниченности, контрастный агент, химический сдвиг, гиперполяризация, биомолекулярные комплексы

Contents

Introduction
The method and its implementation
Clinical and preclinical technologies
 Visualization without the use of metals
 Paramagnetic contrast agents
Promising areas of development
 Liposomes
 Hyperpolarized contrast agents
Conclusion

Key words: magnetic resonance imaging, nuclear magnetization transfer, contrast agent, chemical shift, hyperpolarization, biomolecular complexes

E-mail: alex_lagutin@mail.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2026-110-2-55-75>

Введение

Впервые использовать явление переноса намагниченности (Magnetization Transfer – MT) для получения специфического контраста магнитно-резонансных изображений было предложено в работах [1, 2]. Позже был обоснован метод импульсной Z-спектроскопической визуализации для визуализации *in vivo* и количественной оценки параметров, описывающих перекрестную релаксацию между протонами с жидкоподобными и твердотоподобными релаксационными свойствами в тканях. Метод основан на анализе эффекта переноса намагниченности (MT) в зависимости от частоты смещения и амплитуды импульсного внерезонансного насыщения, включенного в искаженное градиентное эхо последовательности импульсов МРТ [3].

В магнитно-резонансной томографии контраст с переносом намагниченности (Magnetization Transfer Contrast – MTC) обозначает контраст с переносом насыщения, исходящий от макромолекул (крупных белков, коллагена, миелина) или связанных протонов воды с широкими линиями и малыми временами релаксации T_2 : от 10 до 100 мкс [4–6]. Перенос насыщения путем химического обмена (Chemical Exchange Saturation Transfer – CEST) подразумевает собой процесс переноса протонов с насыщенными магнитными моментами (спинами) в результате химического обмена между подвижными белками, метаболитами или контрастными веществами и “свободной” водой при больших временах релаксации T_2 : >10 мс [7–9].

В экспериментах по контрастированию с переносом намагниченности (MTC) и химическому обмену с переносом насыщения (CEST) изучается перенос намагниченности от протонов макромолекул на протоны воды-растворителя, который проявляется в виде уменьшения амплитуды сигнала МРТ (насыщения). Это позволяет получать доступ к молекулярной информации с повышенной чувствительностью МРТ [10, 11]. По аналогии с магнитно-резонансной спектрометрией (MRS), эти данные о насыщении представлены как функция химического сдвига участвующих протонных групп (например, OH, NH, NH_2), который называется Z-спектром. Z-спектры представляют собой совокупность многочисленных эффектов переноса насыщения, включая усиление ядерной перегрузки (NOE) и вклад в химический обмен протонов в макромолекулах или тканевых метаболитах. Как следствие, их внешний вид зависит от индукции магнитного поля (B_0) и

параметров последовательности импульсов, таких как сила B_1 , форма и продолжительность импульса, а также задержка между импульсами, что представляет серьезную проблему для количественной оценки и воспроизводимости эффектов MTC и CEST [12].

Среди известных методов количественной МРТ уникальное положение занимает недавно разработанный метод быстрого картирования макромолекулярной протонной фракции (МПФ) [13]. Параметр МПФ определяется как относительная молярная концентрация протонов макромолекул, участвующих в некогерентном переносе ядерной намагниченности с протонами воды в биологических системах. С технической точки зрения затраты времени на быстрое картирование МПФ сопоставимы с таковыми для клинических МРТ-сканов, что позволяет широко использовать данный метод в качестве компонента клинических протоколов МРТ. Важными преимуществами картирования МПФ являются нечувствительность к индукции магнитного поля, высокая воспроизводимость и отсутствие влияния парамагнитных ионов [14].

В основе процесса MT лежат взаимодействия между магнитными моментами протонов подвижных молекул “свободной” (негидратированной) воды и магнитными моментами протонов малоподвижных молекул. Это макромолекулы, образующие ткани живых организмов (белки, в частности коллагены, хрящобразующие полисахариды и др.). Полная картина возможных путей обмена намагниченностью довольно сложна и включает химический обмен между водой и различными функциональными группами биополимера (например, амидной или гидроксильной группой), дипольные взаимодействия, диффузию молекул воды и спиновую диффузию внутри макромолекулы (рис. 1). Если в макромолекуле имеются близко расположенные атомы или группы с противоположным сродством к электрону (акцепторы и доноры), то между ними образуется внутренняя водородная связь (основа MTC). Однако в водной среде более сильным может оказаться их взаимодействие с молекулами воды, приводящее к разрыву внутренней водородной связи и образованию водородных связей между макромолекулой и водой (основа CEST). Совокупность таких молекул образует первую сферу гидратной оболочки. Подвижность молекул воды в гидратной оболочке всегда существенно меньше, чем в свободной воде.

Прямое магнитное диполь-дипольное взаимодействие в сочетании с тепловым движе-

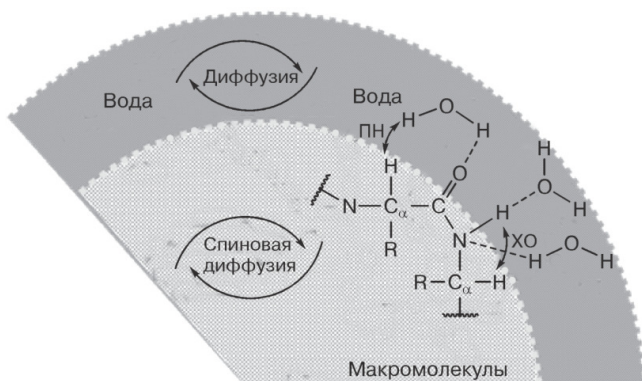


Рис. 1. Упрощенная схема взаимодействия спиновых бассейнов: ПН – перенос намагниченности (MTC), ХО – химический обмен (CEST). Адаптировано из работы [14]

нием молекул приводит к обмену спиновыми состояниями протонов взаимодействующих систем. В условиях термодинамического равновесия такое взаимодействие не меняет намагниченности таких спиновых систем. Однако в случае, если одна из них выведена из такого равновесия (например, радиочастотным полем), то намагниченность другой системы также изменится, т. е. произойдет перенос намагниченности (это есть MTC). Другим механизмом переноса намагниченности служит процесс перехода самих ядер (или молекул, в состав которых входят эти ядра) из одной системы в другую (это есть химический обмен или CEST).

Ключевая особенность метода CEST заключается в том, что он дает возможность определять количество нескольких эндогенных молекул с высоким разрешением. Это может быть выполнено с использованием существующего оборудования для МРТ и легко интегрировано в мультимодальное МРТ-исследование. Другие методы МРТ, в частности MRS, также позволяют изучать эндогенные соединения. По сравнению с MRS, CEST обладает преимуществом измерения эндогенных молекул с использованием сигнала воды, который на 5 порядков превышает молекулярные концентрации, непосредственно наблюдаемые с помощью MRS. Это позволяет при CEST-визуализации собирать данные быстрее и с более высоким пространственным разрешением, чем у MRS. Однако метод MRS обладает, по крайней мере, одним существенным преимуществом перед CEST, которое заключается в его способности количественно определять несколько соединений одновременно [15].

Метод и его реализация

Механизм усиления контраста при передаче насыщения химическим обменом иллюстрирован на рис. 2, на котором приведен пример химического обмена между резервуаром с растворенным веществом и резервуаром растворителя (вода). Импульс радиочастотного (РЧ) насыщения на резонансной частоте лабильных протонов растворенного вещества ($\Delta\omega$), приводит к потере суммарной намагниченности в продольном по отношению к внешнему полю направлении. Такие “насыщенные” протоны (они выделены синим на рис. 2а) из резервуара растворенного вещества обмениваются с “ненасыщенными” протонами (выделены черным цветом) из резервуара “свободной” воды. Скорость обмена $k_{sw} \gg k_{ws}$, что приводит к накоплению насыщенных протонов в резервуаре “свободной” воды, а именно это и обуславливает уменьшение величины ЯМР-сигнала в нем [9] (рис. 2б). Нулевое значение частотного сдвига соответствует ЯМР резонансу на ТМС (тетраметилсилан $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$) – эталонного вещества для химических сдвигов протонов и углерода. Z-спектр (рис. 2в) показывает нормированную зависимость S_{sat}/S_0 от смещения частоты РЧ излучения. При частоте,

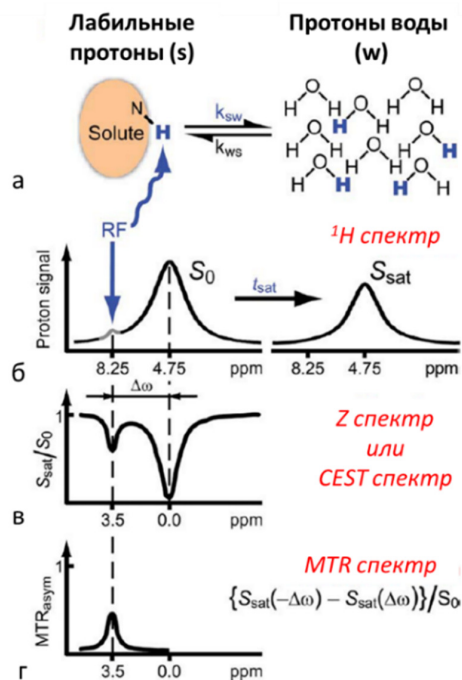


Рис. 2. Механизм усиления контраста при CEST. Изменения частоты ЯМР на трех нижних частях рисунка указаны в безразмерных единицах – миллионных долях (ppm – parts per million). Адаптировано из работы [17]

соответствующей химическому сдвигу 4,75 ppm, ЯМР-сигнал исчезает из-за прямого насыщения протонов воды. Результат анализа асимметрии коэффициента передачи намагниченности (MTR_{asym}) по отношению к резонансной частоте протонов воды показан на рис. 2г. Нулевое значение частотного сдвига на рис. 2в,г соответствует ЯМР-резонансу на протонах воды.

Следует подчеркнуть, что снижение намагниченности протонов воды происходит не только за счет эффекта CEST, но и также за счет переноса намагниченности (MTC) и других эффектов. Таким является, в частности, эффект прямого насыщения воды (Direct Saturation – DS), обусловленный тем, что спектральный профиль радиочастотного излучения никогда не бывает идеальным и всегда присутствуют его боковые лепестки. Поэтому радиочастотное возбуждение на частотах ЯМР-резонанса метаболитов неизбежно влияет на намагниченность протонов воды [16].

РЧ импульс насыщения, подаваемый на опорной частоте симметрично относительно частоты водного резонанса ($-\Delta\omega$), уменьшает намагниченность воды только за счет эффектов MTC и DS. Результирующий эффект переноса насыщения можно оценить с помощью Z-спектра, в котором ЯМР-сигнал воды отображается в зависимости от частоты, выраженной в единицах химического сдвига (рис. 2в). Анализ асимметрии спектра CEST (MTR_{asym}) выполняется путем вычитания сигнала воды с одной стороны Z-спектра из сигнала воды с другой стороны, чтобы убрать побочные эффекты и выделить только влияние химического обмена [9] (рис. 2г). Таким образом, вместо сравнения уменьшения сигнала, вызванного насыщением определенной области спектра ($+\Delta\omega$ ppm по отношению к воде), с уменьшением сигнала без насыщения, эффект CEST оценивается путем сравнения с уменьшением сигнала воды при насыщении противоположной области спектра ($-\Delta\omega$ ppm). Это справедливо в предположении, что эффекты MTC и DS симметричны относительно резонансной ЯМР частоты воды. Таким образом, наиболее часто используемый показатель CEST (Magnetization Transfer Ratio – MTR_{asym}) определяется как:

$$MTR_{asym} = (S_{-\Delta\omega} - S_{+\Delta\omega}) / S_0.$$

Здесь $S_{+\Delta\omega}$ и $S_{-\Delta\omega}$ сигнал от протонов 1H при радиочастотном насыщении при смещениях $+\Delta\omega$ и $-\Delta\omega$ соответственно, а S_0 – уровень ЯМР-сигнала без радиочастотного насыщения (при смещении 0 ppm). Снижение амплитуды ЯМР-

сигнала от “свободной” воды может быть легко обнаружено с помощью стандартных импульсных последовательностей MPT и является косвенным показателем концентрации конкретного вида метаболитов.

Основной особенностью CEST является непрерывный перенос возбужденных 1H -протонов, что приводит к повышению насыщенности протонов “свободной” воды. Действительно, при обмене насыщенного протона с водой этот протон будет заменен ненасыщенным 1H -протоном из воды, который, в свою очередь, может быть насыщен для другого переноса. Если этот обмен происходит 100 раз, то “обнаруживаемость” химического вещества (за счет уменьшения сигнала воды) возрастает в 100 раз по сравнению с другими методами [16]. При достаточно малом времени обмена протонами и большом времени воздействия селективного насыщающего РЧ импульса в “свободной” воде накопится такое количество насыщенных протонов, которое будет достаточным для того, чтобы в значительной степени уменьшить ЯМР-сигнал воды.

Ключевым этапом CEST-визуализации является анализ (картирование) исходных данных ЯМР-изображения для определения распределения и концентрации представляющих интерес молекул. Общий процесс обработки представлен на рис. 3. Несмотря на свою перспективность,

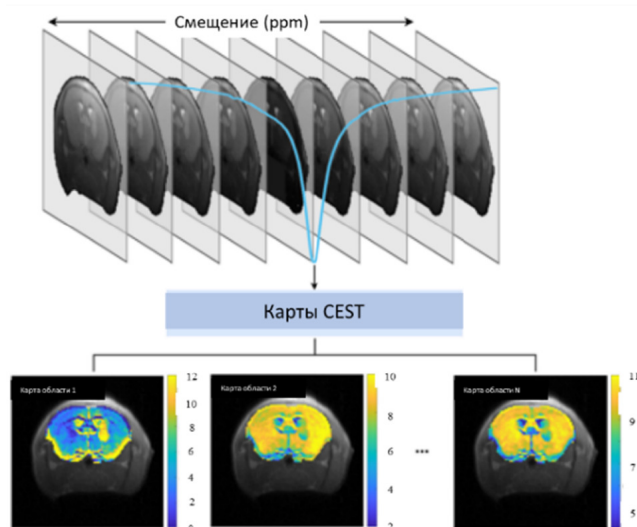


Рис. 3. Иллюстрация процесса анализа MPT-изображений мозга мыши, при котором контрастность CEST для каждой области с лабильными протонами определяется путем сопоставления последовательности изображений CEST, которые показаны сверху. Синяя кривая указывает на обычное изменение контрастности изображений CEST. Адаптировано из работы [20]

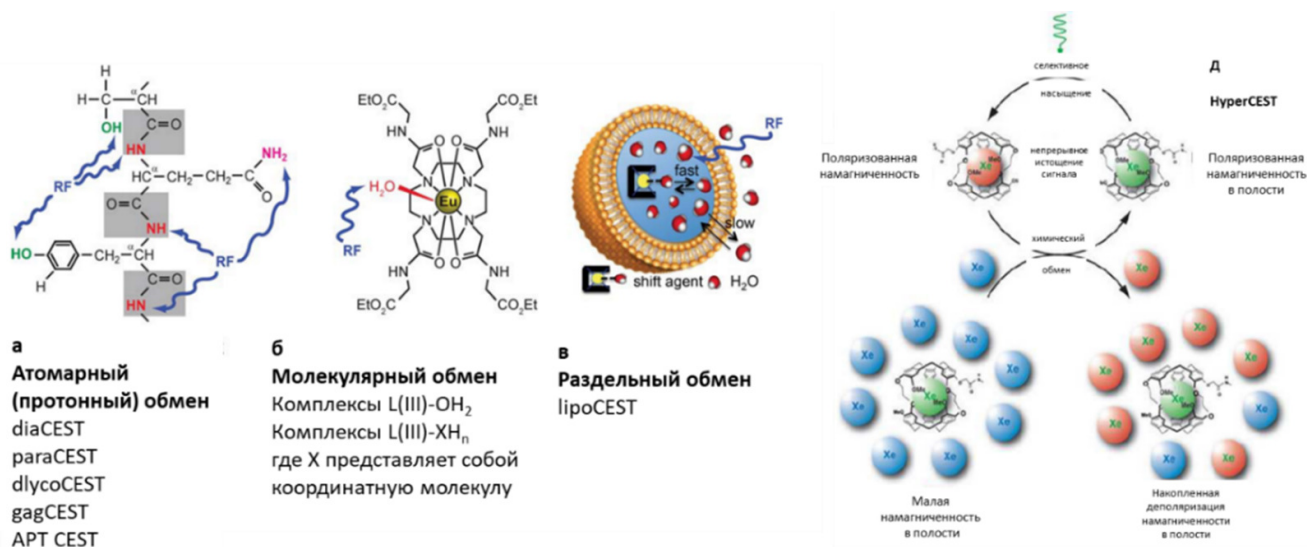


Рис. 4. Классификация контрастных агентов CEST в зависимости от типа химического обмена. Адаптировано из работы [17]

CEST-картирование остается технически сложным из-за нескольких факторов. Уровень контрастности CEST часто бывает низким, что требует использования МРТ с максимально возможными магнитными полями B_0 и передовых методов постобработки для надежной количественной оценки полученных данных. В последнее десятилетие исследования по развитию методов CEST сосредоточены на повышении его чувствительности и специфичности [18, 19].

Метод CEST применим к любому растворенному веществу, содержащему химическое вещество с возможностью обмена протонами 1H и большим количеством воды. Поскольку основной интерес к методу CEST заключается в его клиническом применении, большинство исследований CEST сосредоточено на метаболитах, которые могут быть обнаружены в организме человека или химических веществах, используемых в качестве вводимых извне (экзогенных) контрастных веществ. Такие контрастные агенты могут быть классифицированы двумя способами: по их химическим сдвигам (диамагнитным или парамагнитным) или по типу обмена (рис. 4), таким как протонный обмен, молекулярный обмен и межкомпонентный обмен [16]. Единственным исключением из способа использования магнитных моментов 1H в качестве CEST-агентов является предложенное и реализованное Пайнсом и его коллегами применение гиперполяризованного изотопа ^{129}Xe и специальных молекулярных каркасов вместо воды и растворимых CEST-агентов [21, 22].

Парамагнитные CEST-маркеры (ParaCEST) содержат ионы металлов в то время, как диамагнитные CEST-маркеры (DiaCEST) их не содержат. Парамагнитные CEST-маркеры обычно являются экзогенными, тогда как большинство диамагнитных CEST-маркеров являются эндогенными, при использовании которых нет необходимости в каких-либо инъекциях.

Как упоминалось выше, CEST позволяет определять присутствие химических веществ за счет уменьшения ЯМР-сигнала от воды. Однако при количественной оценке их концентрации, имеется ограничение, связанное с амплитудой ЯМР-сигнала, получаемого путем измерения уровня снижения сигнала воды, вызванного передачей насыщения по сравнению с соответствующим ненасыщенным изображением.

Другим ограничивающим фактором является наличие неоднородности основного магнитного поля (B_0) [23]. В дополнение к медленно изменяющейся неоднородности поля, присущей аппаратуре для МРТ, более существенная неоднородность поля B_0 обусловлена специфической чувствительностью тканей пациента. Следствием неоднородности поля B_0 является зависящий от положения сдвиг всего спектра, т.е. $S_{+\Delta\omega}$ и $S_{-\Delta\omega}$ больше не находятся в своих предполагаемых положениях (рис. 5). Смещение Z-спектра происходит из-за неоднородности поля B_0 (рис. 5а), что вызывает несоответствие между предполагаемым и фактическим положением точки с частотным смещением 0 ppm. Плотная дискретизация (красные точки) вокруг ожидаемой ча-

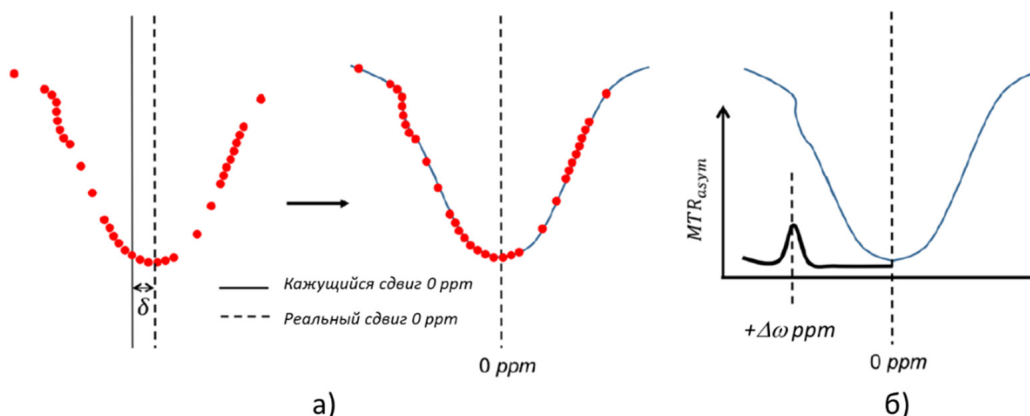


Рис. 5. Коррекция неоднородности поля B_0 . Адаптировано из работы [16]

стоты ЯМР-резонанса протонов воды позволяет определить сдвиг частоты δ . Изменения в Z-спектре и кривой MTR_{asym} после коррекции поля B_0 показаны на рис. 5б синим и черным цветом соответственно.

Чтобы разрешить эту проблему, необходимо знать смещение частоты для каждого вокселя*, чтобы все измерения можно было вернуть в их заданные спектральные положения. С помощью разреженной выборки остальной части кривой и правильной интерполяции получают то, что называется Z-спектром. Затем можно рассчитать MTR_{asym} для любой точки кривой. Для этой коррекции также следует использовать внешние карты полей B_0 [17, 24, 25].

Основные требования к получению данных CEST такие же, как и к большинству других методов визуализации МРТ: высокое качество изображения и незначительные искажения изображения при минимальном времени сканирования. Однако две особенности CEST-визуализации накладывают жесткие ограничения на время сканирования: требуется большое количество спектральных смещений ($\Delta\omega$) для адекватной выборки Z-спектра (как правило, более 30, см. рис. 6) и длительное время насыщения (порядка секунд), что увеличивает необходимое время повторения TR (repetition time – TR) [17]. Чтобы ускорить получение данных, для CEST обычно используются методы двумерной однократной съёмки, такие как плоскостная визуализация с однократным эхо-сигналом и однократное бы-

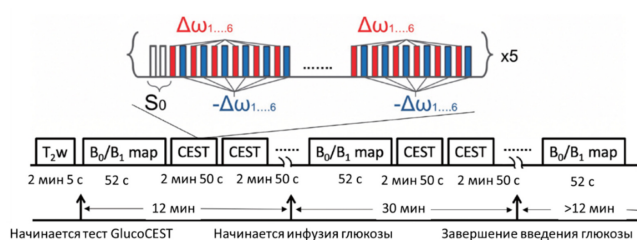


Рис. 6. Схема процедуры сбора данных в технологии CEST. Адаптировано из работы [26]

строе спиновое эхо. Пример современной процедуры сбора данных показан на рис. 6. Измерения CEST состоят из двух контрольных сканирований без предварительного насыщения (S_0), за которыми следуют несколько сканирований с предварительным насыщением (6 пар положительных ($\Delta\omega$) и отрицательных ($-\Delta\omega$) частот смещения чередуются друг за другом с 5 повторениями). Кроме того, в промежутках между сканированиями CEST получены карты поля B_0 для коррекции возможных смещений этого поля.

Клинические и предклинические технологии

Визуализация без применения металлов

Использование CEST технологий с диамагнитными эндогенными маркерами (DiaCEST), не содержащими ионов металлов и обладающими химическим сдвигом в пределах 6 ppm относительно воды, является одной из привлекательных особенностей DiaCEST, так как МРТ-контраст обеспечивается без необходимости использования каких-либо инъекций. Известно несколько вариантов DiaCEST, разли-

* Воксел (от англ. volumetric pixel или voxel – “объёмный пиксел”) – элемент объёмного изображения, содержащий значение элемента раstra в трёхмерном пространстве. Это аналог двумерных пикселей для трёхмерного пространства

чающихся резонансными частотами протонов эндогенных метаболитов, которые включают амидные группы $-(CO)NH$, аминогруппы $(-NH_2)$ и гидроксильные группы $(-OH)$ [27].

Визуализация за счет переноса амидных протонов

Такой вариант CEST может обнаруживать амидные протоны $-(CO)NH$ в эндогенных белках и пептидах по химическому обмену между ними и протонами в свободной воде (рис. 7). APT-CEST (Amide Proton Transfer – APT) проще и безопаснее для визуализации тканей, чем экзогенные контрастные вещества, а значительное присутствие амидных протонов в организме обеспечивает достаточную интенсивность сигнала APT-CEST для визуализации *in vivo*. Любая биологически активная система крайне динамична, что подразумевает под собой огромное количество различных обменных процессов. Одним из таких процессов является обмен протонами, входящими в состав амидных групп пептидов и белков с окружающими их молекулами воды. Химический обмен между ними приводит к передаче “насыщенных” протонов амидных групп к воде. Именно этот процесс используется для получения APT-контраста.

На сегодняшний день наиболее распространенным применением технологии APT-CEST является диагностика опухолей головного мозга, включая классификацию, визуализацию и оценку эффекта лечения рака головного мозга [27].

APT-CEST, или, точнее, MPT с взвешиванием по шкале APT (APT_w), была впервые предложена Чжоу et al [28] в 2003 г. для визуализации опухолей головного мозга. Однако MPT APT_w позволяет легко отличить опухолевые ткани от перитуморальных и получить четкое изображение области опухоли с ясными границами. Кроме того, концентрация белков в опухолевых тканях может быть определена путем анализа интенсивности сигнала MPT APT_w , что может помочь в оценке стадии развития опухоли [29].

Пример получения APT_w -карт показан на рис. 8. В нем проанализированы девять MPT-изображений срезов (показаны голубыми точками) с различными частотами селективного насыщающего РЧ-импульса.

В точке Z-спектра со смещением 3,5 ppm получают не одно, а три изображения (1–3), которые используются для построения карты B_0 . Эта карта используется для введения поправок на не-

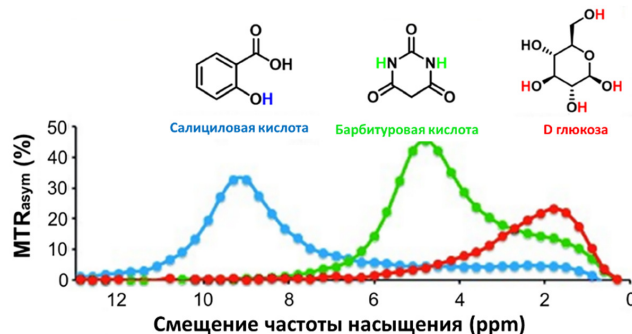


Рис. 7. Спектры MTR_{asym} для трех контрастных веществ. Показаны вариации коэффициента передачи намагниченности при изменении частоты относительно сигнала ЯМР на протонах воды. Адаптировано из работы [27]

однородность поля, которая может приводить к сдвигам частот в Z-спектре в различных вокселях. Таким образом производится коррекция изображений из разных областей Z-спектра, формирующих (повоксельно) финальную APT-карту. Пример полученной таким способом APT-карты представлен на рис. 9. Верхний ряд показывает три изображения: а – взвешенное по T_1 с усилением гадолинием, б – взвешенное по T_2 , в – взвешенное по T_2 в режиме FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery). Розовый контур показывает общий объем опухоли (GTV), а оранжевый контур указывает на клинический целевой объем (CTV). На нижнем ряду показаны три изображения: г – взвешенное по T_2 в режиме FLAIR, д – MTR_{asym} карта, взвешенная по APT, е – MTR_{asym} карта, полученная методом LDA. Цветные контуры указывают GTV (розовый контур), CTV (оран-

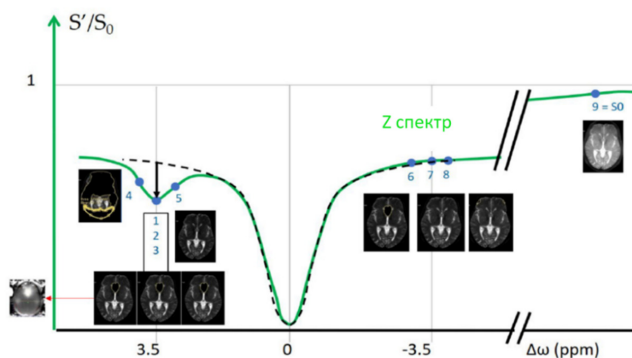


Рис. 8. Процесс получения APT_w -карты. Девять изображений срезов указаны голубыми точками на Z-спектре в соответствии с частотой преднасыщающего импульса. Срезы 1–3 используются для построения карты B_0 , 9-й срез используется для нормировки. Адаптировано из работы [30]

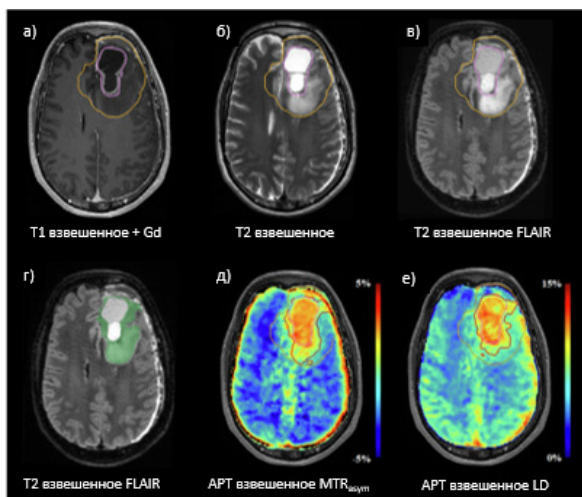


Рис. 9. Сравнение МРТ-изображений опухоли головного мозга, получаемых различными методами. Адаптировано из работы [31]

жевый контур), а также GTV_{bioMTRasym} и GTV_{bioLD} (красные контуры).

GTV_{bioMTRasym} есть общий биологический объем опухоли, полученный на основе анализа лоренцевой разностной карты, взвешенной по переносу амидных протонов, а GTV_{bioLD} представляет собой общий биологический объем опухоли, полученный на основе анализа асимметрии коэффициента переноса амидных протонов, взвешенный по коэффициенту переноса намагниченности. MTR_{asym} есть асимметрия коэффициента передачи намагниченности, а LDA (Lorentzian Difference Analysis) есть метод анализа данных CEST, позволяющий удалить базовый уровень воды из исходных данных и количественно оценить небольшие не-водные пики полученном объеме данных [32, 33].

В работе [34] были обследованы 26 человек с диагнозом метастазов рака легких в головной мозг, 15 человек с глиомами, а также 20 человек с нормальными анализами в контрольной группе. Взвешенные по АРТ изображения МРТ были получены в паренхиматозных очагах поражения, отечных и нефокусных областях и сравнивались с визуализацией в обычной МРТ. Для статистического анализа использовались ANOVA и t-критерий. При паренхиматозных поражениях, отеках и неочаговых (нефокусных) областях в группе с метастазирующей опухолью значения MTR составили $3,29 \pm 1,14 \%$, $1,28 \pm 0,36 \%$, и $1,26 \pm 0,31 \%$ соответственно. Однако в группе с глиомой соответствующие участки значения

MTR составляли $6,29 \pm 1,58 \%$, $2,87 \pm 0,65 \%$ и $1,03 \pm 0,30 \%$ соответственно. Значения MTR в соответствующих областях в нормальной группе составили $1,07 \pm 0,22 \%$, $1,04 \pm 0,23 \%$ и $1,06 \pm 0,24 \%$ соответственно. Сделано заключение, что CEST отражает белковый метаболизм, следовательно, ранняя диагностика метастазов в головной мозг и оценка прогноза могут быть достигнуты с помощью такой молекулярной визуализации [34].

В работе [29] наблюдается статистически значимая положительная корреляция между максимальными значениями rCBV_{max} (relative Cerebral Blood Volume) и максимальными значениями APT_w (Amide Proton Transfer-weighted MPT) у пациентов, получавших лечение по поводу глиомы головного мозга. Два нейрорадиолога-консультанта независимо друг от друга провели анализы областей интереса (ROI) на основе полученных в исследовании карт [29] относительного объема мозгового кровообращения (rCBV) и APT_w, сопоставленных с анатомическими изображениями. Корреляцию между APT_w и данными по DSC перфузии (контраст динамической восприимчивости с использованием внутривенно введенного контрастного вещества) эксперты-консультанты оценивали с помощью рангового критерия Спирмена – рис. 10: а) – оценки первого эксперта 1, б) – оценки второго эксперта. Серым цветом указан доверительный интервал 95 %, точки – данные по APT_{max}, сплошные линии – результат аппроксимации.

Сделано заключение, что APT_w МРТ может быть полезным дополнением к наблюдению за глиомой и потенциальной альтернативой DSC-перфузии, особенно у пациентов, которым противопоказано применение контрастного вещества.

Визуализация за счет переноса гидроксильных протонов

Обменные гидроксильные протоны имеются в эндогенных молекулах, содержащих гликаны*, включая гликозаминогликан, гликоген и гликопротеины, а также глюкозу, которая часто используется в качестве экзогенного контрастного вещества [35].

Целью исследования [36] было сравнение визуализации методом CEST гликозаминогликанами (GagCEST) в коленном хряще с интра-

* Гликаны – полисахариды или олигосахариды, полимеры, состоящие из моносахаридных звеньев, соединенных О-гликозидными связями

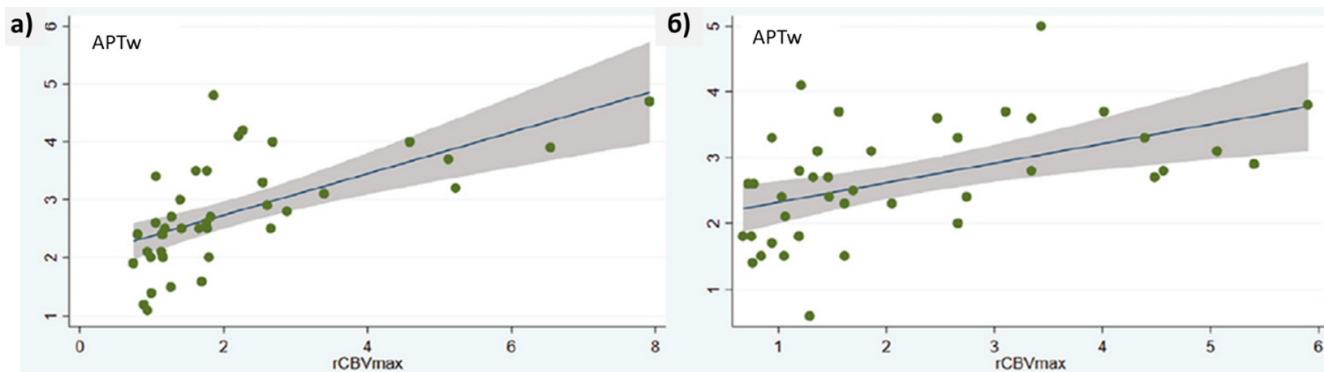


Рис. 10. Оценки корреляция между результатами APT_{wmax} и $rCBV_{max}$. Адаптировано из работы [29]

операционными результатами для оценки раннего остеоартрита (ОА) и определение наилучших параметров GagCEST для дифференциации здорового и дегенерированного хряща. Двадцать один пациент с поражением хряща или ОА средней степени тяжести был обследован с помощью МРТ в полях до 3 Тл. Проведены сагиттальный анализ GagCEST и морфологическое трехмерное исследование с высоким разрешением. Сагиттальная цветовая карта GagCEST показывает неповрежденный суставной хрящ (рис. 11а). Очевидны высокие значения GagCEST и четко различимые зональные колебания с небольшим зональным снижением значений GagCEST в поверхностном слое. Артроскопия подтверждает (рис. 11б) наличие полностью неповрежденной поверхности хряща (оценка ICRS 0). Таким образом, CEST хорошо коррелирует с интраоперационными данными для этого здорового хряща.

Значения GagCEST снижались с увеличением степени повреждения хряща, при этом наблюдалась отрицательная корреляция между значениями GagCEST и показателями ICRS. Определен порог значения GagCEST в 3,55 %, позволяющий отличить оценку ICRS 0 (нормальная) от всех других оценок. Сделано заключение, что GagCEST отражает содержание гликозаминогликанов и может стать диагностическим инструментом для выявления раннего повреждения хряща коленного сустава и неинвазивной тонкой дифференциации между степенями ICRS с помощью МРТ даже на ранних стадиях.

Визуализация за счет переноса протонов аминов

Протоны аминов ($-NH_2$) демонстрируют смещение резонансной частоты на ~3 ppm по отношению к протонам воды, но скорость обмен

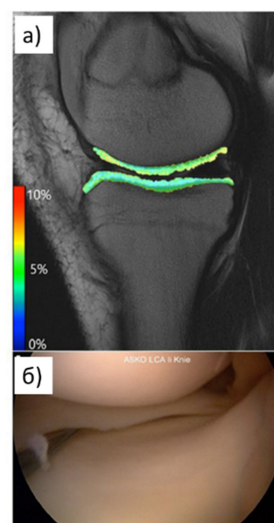


Рис. 11. Сравнение карты GagCEST и результатов артроскопии суставного хряща. Адаптировано из работы [36]

на с ними выше, чем у амидных групп [37]. В последней работе обнаружено, что значения аминного сигнала (MTR_{asym}) позволяют различать два основных генотипа глиом, а именно те, которые экспрессируют дикуую и мутантную формы изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH1). Сделано заключение, что протоны эндогенных аминов передаются небольшой молекулой глутамата, который является распространенным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе, а также важным клеточным метаболитом [38].

GluCEST. Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе млекопитающих. Таким образом, его правильное регулирование имеет важное значение для нормального функционирования человеческого мозга, а нарушение регуляции метаболизма глутамата и компартментализации

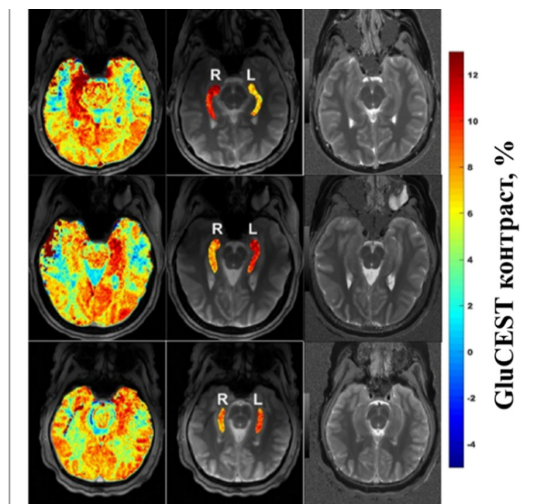


Рис. 12. Карты уровня глюкозы у трех пациентов с HI/HA, наложенные на структурные изображения для всего среза (слева), сопровождались наложением ROIs гиппокампа (посередине) на соответствующую карту среза T_1 из MP2RAGE (справа). Адаптировано из работы [39]

лежит в основе многочисленных неврологических и нейропсихиатрических патологий. Магнитно-резонансная томография с GluCEST является одним из немногих способов неинвазивного наблюдения относительной концентрации и пространственного распределения глутамата в головном мозге человека [39].

Одним из результатов упомянутого исследования является использование GluCEST для визуализации мозга испытуемых с синдромом гиперинсулинизма/гипераммониемии (HI/HA) (рис. 12). Это редкое заболевание, которое характеризуется гипогликемией, вызванной голоданием и приёмом белков, гипераммониемией, а также высокой частотой эпилепсии, задержек развития и нарушений обучения.

В работе [39] дан исчерпывающий обзор доклинических применений метода GluCEST в диагностике таких заболеваний как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, черепно-мозговых травм и рака.

GlucoCEST. Одним из характерных изменений в метаболической программе опухолевых клеток является увеличение поглощения глюкозы и ферментации лактата. Несмотря на то, что глюкоза быстро усваивается опухолевыми клетками и преобразуется в молочную кислоту, повышенное поглощение экзогенной глюкозы является характерным признаком солидных опухолей. Более того, кислотная инвазия опухоли обеспечивает благоприятные условия для CEST-обнаружения глюкозы, поскольку

она замедляет быстрый обмен протонами OH и повышает чувствительность такого детектирования. Все эти факторы позволяют CEST-MPT на основе глюкозы (GlucoCEST) быть надежным методом визуализации и диагностики опухолей. Основываясь на этом, Chan et al [40] использовали D-глюкозу (природный биоразлагаемый контрастный агент CEST) для выявления клеток рака молочной железы человека MDA-MB-231 и MCF-7 у мышей [27].

Клиническая значимость динамической визуализации переноса насыщения химическим обменом с усилением глюкозой (Dynamic Glucose Enhanced – DGE) была продемонстрирована в результате когортного исследования методом MPT, проведенным в поле 3 Тл [41]. Шесть пациентов с глиомой с явными нарушениями гематоэнцефалического барьера (BBB – Blood-Brain Barrier [42]), два пациента с глиомой с подозрением на нарушения BBB и три пациента с глиомой без нарушений BBB были просканированы при $B_0=3$ Тл. В глиомах высокой степени злокачественности с нарушением BBB поглощение D-глюкозы можно было обнаружить в области присутствия гадолиния (Gd), а также в зоне некроза опухоли с максимальным увеличением ΔDGE_p примерно на 0,25 %, в то время как в незатронутом белом веществе не было обнаружено существенного увеличения DGE_p (см. рис. 13, верхний ряд). Имеет место увеличение сигнала DGE_p (нижний ряд), начиная примерно через 4 мин после инъекции, с максимальным увеличением ΔDGE_p от 0,2 до 0,4 % примерно через 9 мин, в то время как в незатронутых опухолью областях белого вещества не наблюдалось какого-либо существенного увеличения DGE_p .

У пациентов с глиомой в MPT без усиления Gd не было обнаружено заметного эффекта DGE_p в опухоли. Первое применение DGE_p у группы пациентов показало связь между нару-

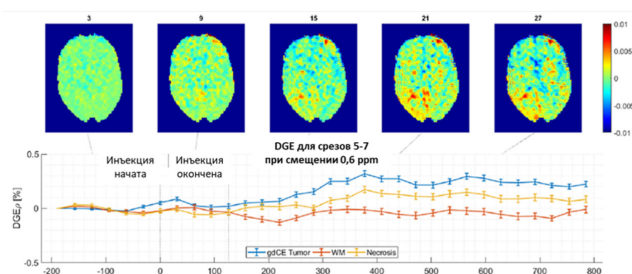


Рис. 13. Изображения ΔDGE_p и интенсивности сигналов в интересующих областях (WM – белое вещество, Necrosis – область с некрозом, $gdCE$ – область с усилением Gd). Адаптировано из работы [41]

шениями BBB и сигналом DGE независимо от степени развития опухоли. Это указывает на то, что GlucoCEST в большей степени соответствует нарушениям BBB при поглощении Gd, чем молекулярному профилю опухоли или ее классификации.

CrCEST. Креатин (Cr) является одним из основных метаболитов, участвующих в энергетическом обмене [43]. Соотношение фосфокреатина (PCr) и Cr в головном мозге определяет эффективность энергетического обмена [44]. Интенсивность сигнала CrCEST зависит не только от концентрации метаболита, но и тесно связана с pH, поэтому его необязательно использовать для количественного определения креатина. Однако CrCEST может служить инструментом для исследования изменений pH в мозге при болезни Альцгеймера (AD) [45]. В работе [44] продемонстрировано, что контрастирование CrCEST является полезным инструментом для выявления снижения pH на ранних стадиях патологии AD (на животной модели заболевания) и что эти изменения связаны с нейровоспалением при патологии, связанной с AD. Показано, что снижение контрастности CrCEST эффективно отличало мышей с AD от мышей дикого типа в раннем возрасте (6–7 месяцев), главным образом из-за изменений pH мозга, а не концентрации креатина.

CrCEST более чувствителен к незначительным изменениям pH, чем APT-контраст, поскольку скорость обмена протонов гуанидиниума Cr намного выше, чем у амидных протонов в физиологических условиях, что приводит к более выраженному влиянию pH на величину сигнала CEST. Следует отметить, что этот метод применим, в основном, для работы в сильном магнитном поле (7 Тл и выше). Его применение в клинических системах с более низкими полями может оказаться сложной задачей, поскольку сигнал CrCEST *in vivo* в этом случае трудно отделим от соседних резонансов [46].

Протеинопатии, обычно встречающиеся при нейродегенеративных заболеваниях, а также различные метаболические изменения, проявляющиеся на ранних стадиях заболеваний, включая глутамат, глюкозу и креатин, являются ключевыми маркерами для CEST MPT. Изменения интенсивности сигнала наблюдаются в группах пациентов, а также на животных небольших размеров, что дает ценную информацию о клинической ценности CEST MPT при нейродегенеративных заболеваниях. Предполагается, что в будущем будут проведены исследования

по более масштабной валидации и клиническому внедрению CEST MPT для ранней диагностики нейродегенеративных заболеваний [47].

Парамагнитные контрастные агенты

Применение парамагнитных комплексов лантаноидов в качестве контрастных агентов (ParaCEST) обусловлено двумя факторами. Во-первых, это появление возможности использовать значительные химические сдвиги комплексов лантаноидов для увеличения смещения $\Delta\omega$, что отвечает основному требованию CEST ($\Delta\omega \geq k_{ex}$). Во-вторых, это смещение частоты преднасыщения CEST как можно дальше от лармовской частоты протонов воды, что устраняет или уменьшает любые внерезонансные эффекты насыщения при реализации CEST.

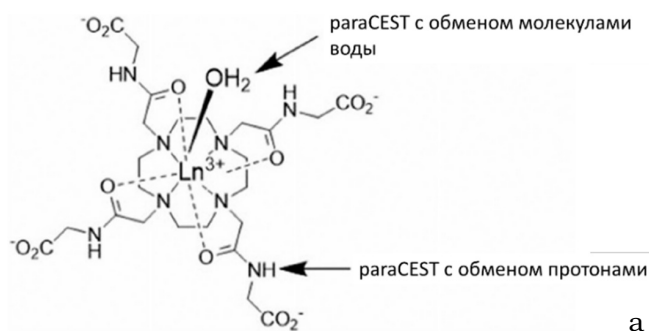
Существует два класса ParaCEST-агентов: первый основан на обмене молекулами воды, и а второй, гораздо более многочисленный, использует обмен протонами в хелатообразующем лиганде, обычно это протоны $-\text{NH}$, $-\text{OH}$ (см. рис. 14а).

На сегодняшний день большинство исследованных ParaCEST-лигандных каркасов представляют собой аза-макроциклические* или мультидентатные** системы с добавлением амидных или гидроксильных лигандов, как показано рис. 15а. Химический обмен от смещенных протонов амина с основной массой воды можно наблюдать в Z-спектрах CEST соединений $\text{Fe(II)L}'$ и $\text{Co(II)L}'$, показанных на рис. 15б, при +50 и +45 ppm относительно к воды (для нее смещение устанавливается равным 0 ppm в Z-спектрах) [43]. Эти спектры получены для сыворотки крови в поле $B_0 = 11,7$ Тл, с помощью 2-секундного радиочастотного импульса предварительного насыщения, амплитуда радиочастотного поля $B_1 = 24$ мкТл.

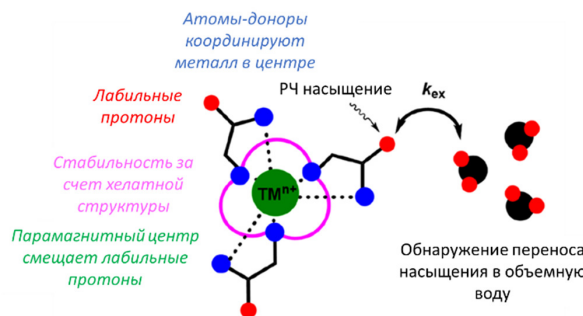
Эти комплексы содержат массив протонов, участвующих в медленном и промежуточном обмене с основной массой воды, так что насыщение на резонансной частоте этих протонов приводит к снижению интенсивности сигнала основной массы воды за счет химического переноса

* Аза-макроциклические комплексы – это координационные соединения, образованные за счёт включения комплексообразователя (например, катиона металла) во внутрициклическое пространство (внутримолекулярную полость) макроциклических лигандов

** Многоидентатные акцепторные лиганды (полиидентатные лиганды) – это лиганды, способные занять несколько координационных мест центрального атома (иона)



а



б

Рис. 14. а – пример химической структуры CEST агента с обменом между молекулами воды и с обменом протонами. Адаптировано из работы [48]. б – схематическое изображение процесса CEST при переносе протонов. Адаптировано из работы [49]

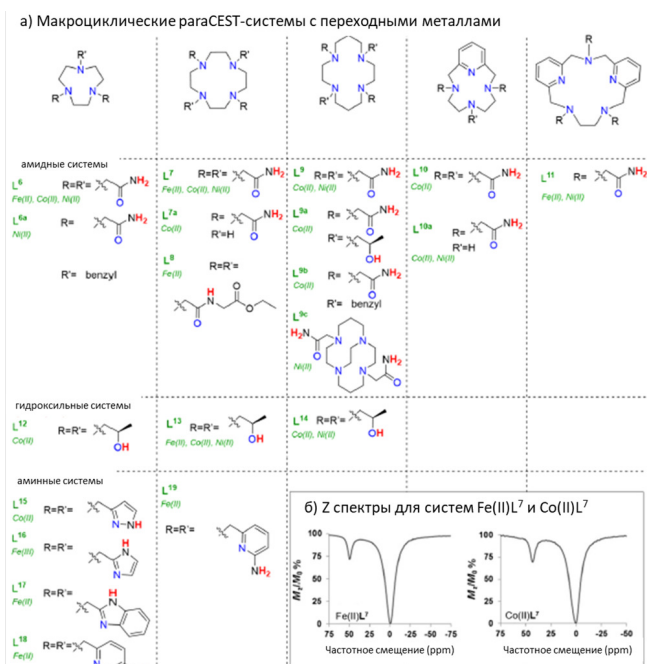


Рис. 15. Макроциклические монометаллические ParaCEST агенты переходных металлов – (а); пример Z-спектров соединений Fe(II)L⁷ и Co(II)L⁷ – (б). Адаптировано из работы [43]

са намагнитченности. Лабильные протоны в агентах Ln³⁺ CEST могут быть замещены, например, протонами амидных, гидроксильных или аминных групп, присутствующих в структуре лиганда, или, альтернативно, скоординированными молекулами воды, которые медленно обмениваются с основной массой воды [49, 50].

Скорости обмена скоординированных молекул воды и ионов, содержащих воду, резко различаются в зависимости от металла и степени его окисления. Например, самая низкая скорость водообмена среди ионов, содержащих воду, была отмечена для комплекса [Ir(H₂O)₆]³⁺,

молекула воды которого остается во внутренней координационной сфере со средним сроком около 300 лет, в то время как среднее время пребывания координированной молекулы воды в [Eu(H₂O)₉]²⁺ на 20 порядков меньше (около 200 пс) [51]. Скорости водообмена молекул воды, координированных с ионами металлов в комплексах лантаноидов, активно изучались в течение последних 20 лет, особенно в случае комплексов Gd³⁺ и Eu³⁺. В основном это связано с важным применением некоторых комплексов Gd³⁺ в качестве контрастных веществ в магнитно-резонансной томографии [52–54], а также с интенсивным исследованием комплексов Eu³⁺ в качестве кандидатов на использование контрастных веществ, обеспечивающих контраст посредством механизма передачи насыщения химическим обменом [51, 47].

Следует отметить, что парамагнитные препараты CEST еще не внедрены в широкую практику радиологических клиник из-за требований к высокому уровню усвоения препарата для адекватного определения CEST при МРТ. Большинство из этих ParaCEST-агентов содержат ионы лантаноидов, которые являются потенциально токсичными [8], что ограничивает внутривенное введение до концентраций, которые ниже предела обнаружения CEST в тканях *in vivo*. Некоторые ParaCEST-агенты содержат нетоксичные металлы, но их степень окисления для CEST-МРТ относительно нестабильна, что может поставить под угрозу их практическую полезность. Тем не менее, многие из них показали хорошую эффективность в исследованиях молекулярной визуализации на мелких животных [43].

По сравнению с традиционными контрастными веществами, которые обеспечивают контраст изображения за счет изменения скорости релаксации протонов ¹H, Parashift-агенты обна-

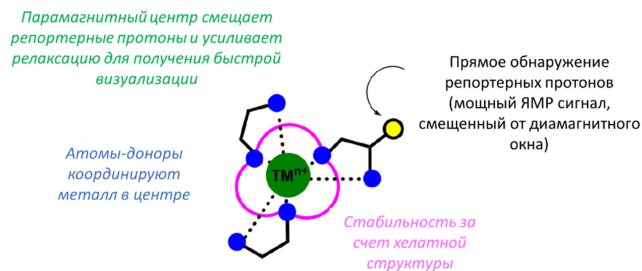


Рис. 16. Схематическое изображение строения агентов молекулярной визуализации в методе Parashift. Адаптировано из работы [49]

руживаются непосредственно при МРТ в то время как “стандартные” CEST-маркеры обеспечивают контраст за счет переноса магнитного насыщения от контраста к воде в результате химического обмена [49]. Протоны (резонирующие ядра) могут входить в структуру лигандного парамагнитного комплекса – соединения, в котором центральный парамагнитный ион создаёт локальное магнитное поле вблизи магнитных ядер лиганда (рис. 16). Это приводит к парамагнитным сдвигам резонансных линий протонов по сравнению с шириной и положением линий в спектрах ядерного магнитного резонанса (ЯМР) некоординированных молекул.

Парамагнитные металлы, обладающие анизотропной магнитной восприимчивостью, могут смещать близлежащие протонные резонансы на десятки и сотни ppm [55–57] и, следовательно, протоны в структуре лигандного парамагнитного комплекса могут быть обнаружены путем прямого ^1H магнитного резонанса. Благодаря большому сверхтонкому сдвигу парамагнитные маркеры химического сдвига (так называемые зонды Parashift) могут быть обнаружены однозначно, без помех от эндогенных протонов воды и жира (в диапазоне от 0 до 5 ppm). Таким образом, появляется возможность пространственно кодировать протонные резонансы внутри парамагнитного металлического комплекса Parashift при значительно смещенном резонансе ($>\pm 50$ ppm от эндогенных диамагнитных сигналов) [49, 57].

Перспективные направления развития

Липосомы

Липосомы – это сферические пузырьки, образованные несколькими слоями жироподобных

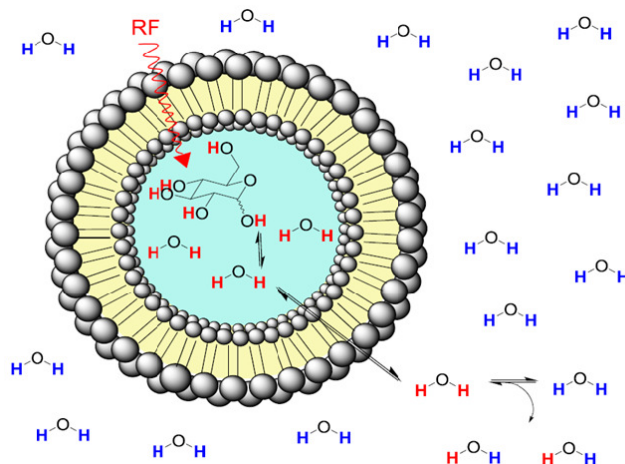


Рис. 17. Схематическое изображение липосом, инкапсулирующих глюкозу. Адаптировано из работы [64]

веществ – липидов (см. рис. 17). Впервые липосомы были рассмотрены в качестве “транспортной системы” для лекарственных препаратов в конце 70-х гг. прошлого века. Сегодня липосомы используются для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями, так как считается, что липосомальные препараты имеют меньше побочных эффектов [58, 59].

Эффективность липосомальных препаратов зависит от их способности транспортировать терапевтическую молекулу к месту назначения в течение длительного периода времени. Фосфолипидный бислой содержит вещества, которые должны медленно диффундировать из бислоя. Многие биологически активные соединения доставляются с помощью липосом для увеличения их всасывания клетками. Таким образом, липосомальный метод может быть использован для успешного повышения фармакокинетики и терапевтической эффективности ряда чрезвычайно мощных лекарственных препаратов при одновременном снижении их токсичности [60, 61].

Самообразующийся инкапсулированный липидный бислой, образующийся в результате гидратации, привел к появлению термина “липосома” или “липидный везикул”. Концентрические молекулы фосфолипидного бислоя объединены в липосомы (рис. 18).

Бислой отделяет водное внутреннее ядро липосом от окружающей среды. Липосомы служат хорошей платформой для CEST, поскольку инкапсулированные внутренние протоны воды могут обмениваться с внешними протонами воды путём диффузии молекул воды через полупроницаемый бислой (рис. 17).

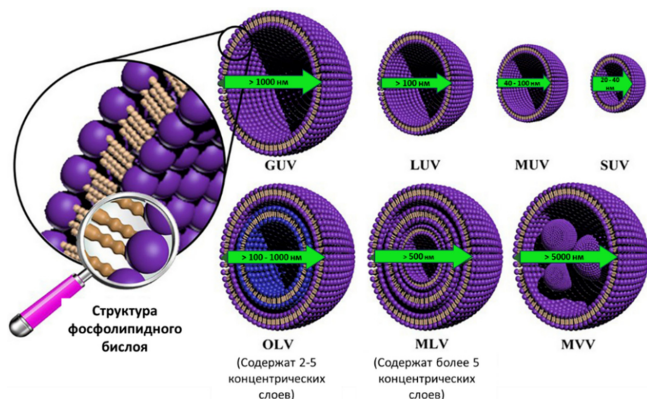


Рис. 18. Известные структурные формы липосом. Стрелки указывают на их характерные размеры. Адаптировано из работы [62]

Водорастворимые вещества и лекарственные препараты содержатся в водных компартментах липосом, в то время как жирорастворимые вещества и амфифильные субстанции встраиваются в фосфолипидные бислои. Для создания липосом используются многочисленные методы, включая гидратацию, инъекции этанола, эфира, обработку ультразвуком и микроэмульсию, а также метод экструзии ячеек высокого давления [60, 63].

Экзогенные контрастные вещества, такие как глюкоза или 2-дезоксид-глюкоза (2-DG), продемонстрировали при CEST MPT высокую чувствительность и значительный потенциал для мониторинга поглощения глюкозы опухолями. В работе [64] показано, что инкапсуляция таких агентов в липосомы может быть использована для усиления сигнала CEST за счет снижения общей скорости обмена (см. рис. 19). Авторами [64] разработана модель для описания зависимости липосомального контраста от нескольких параметров, таких как pH, температура, амплитуда РЧ возбуждения и содержание воды внутри липосом. Это первое исследование, в котором была предложена модель для измерения обменных свойств диамагнитных агентов CEST, инкапсулированных внутри липосом. Было обнаружено, что экспериментально измеренные скорости обмена глюкозы и 2-DG в липосомальной системе снижаются из-за межмембранного обмена между внутри- и экстралипосомальными компартментами в силу ограничений в переносе воды, налагаемых липидной мембраной (рис. 17). Высокочастотные импульсы с узкой полосой пропускания насыщают гидроксильные протоны, которые обмениваются с протонами воды

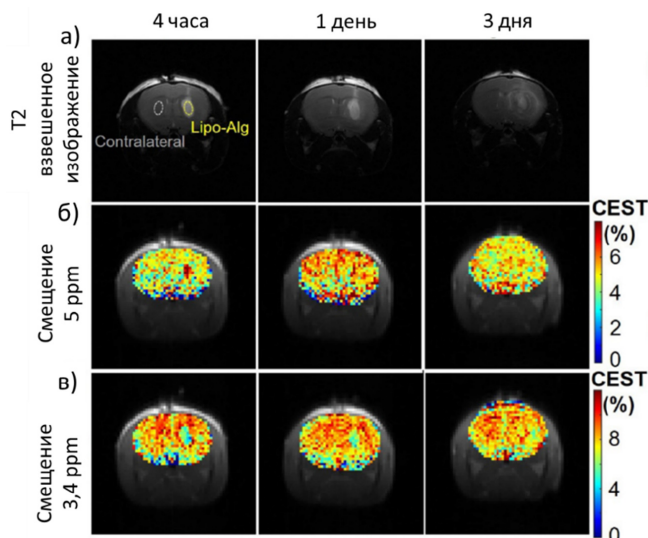


Рис. 19. Результаты CEST *in vivo* трансплантированного липоалкогогеля при MPT в поле 3 Тл. Адаптировано из работы [66]

внутри липосом. Молекулы воды, содержащие насыщенные протоны, могут проникать через липидную мембрану и переносить насыщенный протон в объемную молекулу воды. Величина создаваемого контраста зависит от нескольких переменных, таких как размер липосом, липидный состав, pH, температура и мощность РЧ излучения.

Примечательно, что вызванный парамагнитным полем сдвиг ^1H ЯМР-резонансов воды в присутствии комплекса $[\text{Co}(\text{L1})]^{2+}$ столь же велик, как и наблюдаемый для одного из наиболее эффективных агентов сдвига протонов воды $\text{Ln}(\text{III})$. Введение $[\text{Co}(\text{L1})]^{2+}$ в водное ядро липосомы с последующим диализом в растворе с концентрацией 300 мОсм/л приводит к пику CEST при 3,5 ppm. Включение амфифильного комплекса $[\text{Co}(\text{L3})]^{2+}$ в липосомный бислой приводит к более высокому смещению пика CEST при химическом сдвиге, равном -13 ppm. В совокупности эти данные демонстрируют возможность получения LipoCEST агентов на основе $\text{Co}(\text{II})$ [65].

Пример использования LipoCEST при исследовании мозга мыши *in vivo* показан на рис. 19. Верхний ряд: – анатомические изображения гидрогелей в головном мозге, взвешенные по T_2 . Средний и нижний ряды: – карты CEST липосомального гидрогеля при смещениях относительно воды на 5,0 и -3,4 ppm. Визуализация получена для трех промежуточных времени после введения липоалкогогеля: спустя 4 ч, 1 и 3 сут соответственно.

Гиперполяризованные контрастные агенты

Разработка методов МРТ с гиперполяризационным (ГП) ^{129}Xe в качестве контрастного агента стала быстро развивающейся областью исследований за последние два десятилетия. Проведенные исследования показали, что ГП ^{129}Xe может быть инкапсулирован в молекулы носителя (хозяина) для создания сверхчувствительных биосенсоров. В частности, ксенон обладает высоким сродством к криптофана, которые представляют собой небольшие органические соединения, обладающие аффинными метками, флуорофорами, растворяющимися группами и другими компонентами для идентификации биомедицински значимых анализируемых веществ. Криптофановые сенсоры, разработанные для определения белков, ионов металлов, нуклеиновых кислот, pH и температуры, в XXI веке уже достигли пределов обнаружения (от наномолярных до фемтомолярных значений) благодаря сочетанию методов гиперполяризации и переноса насыщения химическим обменом (CEST) [67].

В отличие от ^1H агентов CEST, внутренне-го эталона определенного носителя (в данном случае криптофана-А*) в микромолярной концентрации уже достаточно для получения всей информации о кинетике обмена, включая неизвестную концентрацию носителя и скорость обмена магнитными моментами ксенона. Таким образом, магнитно-резонансная томография с использованием HyperCEST, быстрой эхо-томографии (EPI) и в сочетании с анализом Блоха-Макконнелла позволяет получить количественную информацию для сравнения чувствительности различных новых МРТ-маркеров [68] (рис. 20). В верхней части данного рисунка показан схематический пример ЯМР-спектра Xe, иллюстрирующий ЯМР на большом количестве свободных атомов Xe (красный цвет) и обратимо связанных атомов Xe в системе нано-хозяина (зеленый цвет). Применение радиочастотного импульса насыщения при

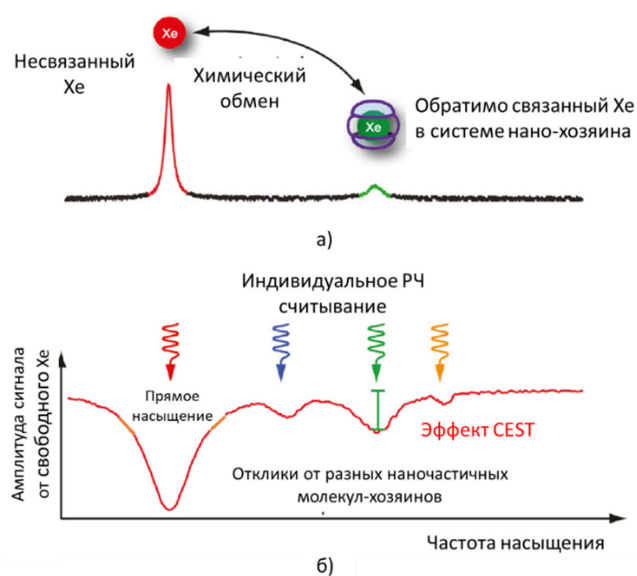


Рис. 20. Концепция гиперчувствительного обнаружения Xe. Адаптировано из работы [69]

различных частотных смещениях позволяет избирательно обнаруживать различные структуры нано-хозяев в спектре CEST (рис. 20б).

Уникальные свойства гиперполяризованного изотопа ^{129}Xe в ЯМР в сочетании с его нетоксичностью, высокой растворимостью в биологических тканях и способностью растворяться в крови и проникать через мембраны подчеркивают его исключительную роль для применения в молекулярной МРТ. Использование маркеров, которые одновременно используют как усиление ЯМР сигнала, так и технологию CEST, позволяет устранить основное ограничение, связанное с низкой чувствительностью обычной МРТ (рис. 21).

В начале процесса ГП ^{129}Xe из полости растворения поступает в полость с раствором вещества-хозяина (рис. 21а), а после обратимого внедрения этих атомов внутрь молекулы-хозяина подается селективный РЧ-импульс насыщения. Затем деполаризованный атом ^{129}Xe покидает молекулу-хозяина, и новый ГП-атом ксенона из полости растворения занимает его место. Процесс продолжается таким же образом, и в результате, в непосредственной близости от молекулы-хозяина число деполаризованных атомов ксенона возрастает. На следующем этапе процесс CEST между насыщенным ГП ^{129}Xe , заключенным в молекулу-носителя и ГП ^{129}Xe из полости растворения обеспечивает постоянное ослабление ЯМР сигнала в полости с раствором вещества-хозяина (рис. 21б), что приводит к снижению суммарной намагниченности [70].

* Криптофаны – это класс органических соединений, которые характеризуются трехмерной структурой, напоминающей клетку. Эти структуры образуются в результате соединения двух или более циклических молекул, которые удерживаются вместе за счет нековалентных взаимодействий, таких как водородные связи и ван-дер-ваальсовы силы. Криптофаны известны своей способностью избирательно связывать и улавливать небольшие молекулы в своих полостях, что делает их полезными в различных областях применения, включая доставку лекарств и химическое зондирование

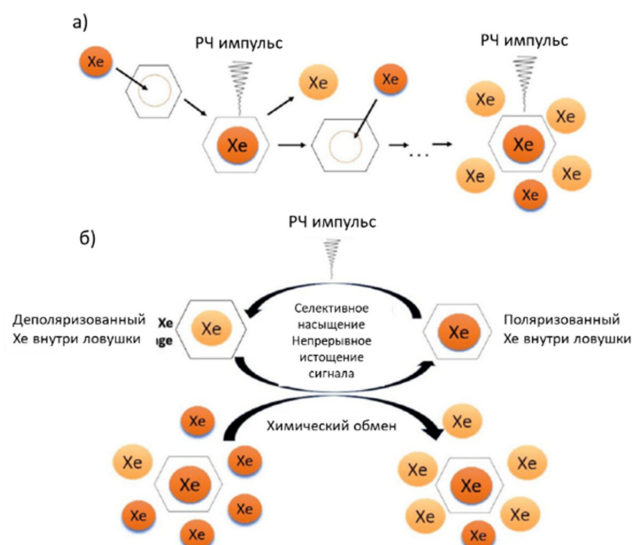


Рис. 21. Пошаговая схема реализации механизма HyperCEST. Адаптировано из работы [70]

Пример методологии использования карт легочного газообмена ГП ^{129}Xe , предназначенных для планирования лечения, направленного на предотвращение функциональных нарушений при лучевой терапии (RT) представлен в работе [71]. Перед проведением традиционной лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого 11 пациентам была выполнена МРТ с газообменом ГП ^{129}Xe для определения распределения ксенона в газовой фазе и его временно-го связывания с эритроцитами в альвеолярных капиллярах. Как карты вентиляции, так и карты газообмена использовались независимо друг от друга для разработки новых планов лечения с функциональной профилактикой для каждого пациента, при соблюдении установленных ограничений по дозе и объему для нормальных тканей и целевого охвата. Кроме того, гистограмма доза–объем (DVH) в качестве контрольной группы была разработана оптимизация клинического плана с уменьшением средней дозы облучения легких (MLD), равной планам функционального избегания. Для оценки каждого плана (независимо от его типа) были использованы карты газообмена, отражающие сквозную функцию легких, для расчета взвешенного по газообмену MLD (fMLD), взвешенного по газообмену объема при дозе 20 Гр, а средняя доза при максимальном газообмене составляет 33 % и 50 % объема легких (MLD – f33 % и MLD – f50 %). Используя каждый клинически одобренный план в качестве исходного,

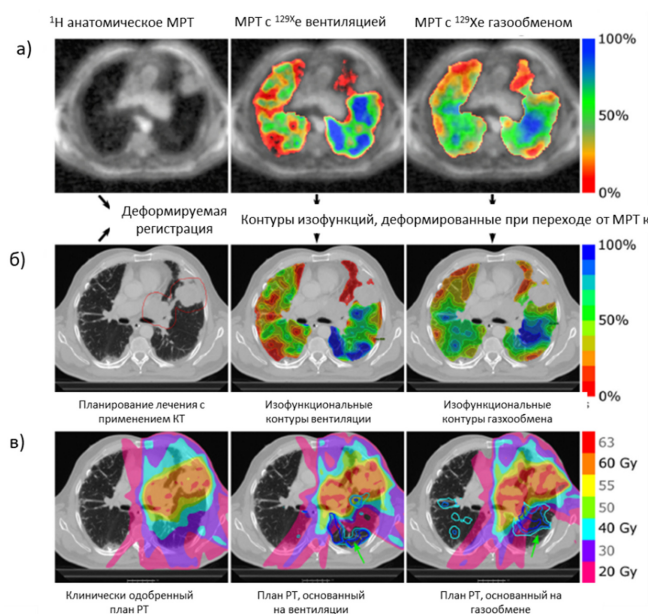


Рис. 22. Пример рабочего процесса функционального планирования радиотерапии (РТ). Адаптировано из работы [71]

было сделано сравнение снижения функциональных показателей при оптимизации вентиляции легких, газообмена и повторной оптимизации на основе DVH. Пример функционального планирования, использованного в этом исследовании, приведен на рис. 22. Визуализация с использованием ^1H анатомической МРТ (а, левый ряд) и КТ (б, левый ряд) отображены с использованием деформируемой регистрации. Карты ^{129}Xe вентиляции и газообмена (а, центральный и правый ряды) сглаживаются, нормализуются и жестко фиксируются с помощью анатомической МРТ на ^1H . Получены изофункциональные контуры для управления процессом оптимизации (б, центральный и правый ряды) для вентиляции и газообмена. Клинически одобренный план (в, левый ряд) показан для сравнения с планами, оптимизированными для вентиляции (в, центральный ряд) и газообмена (в, правый ряд). Стрелками обозначены области, которые наиболее значимы при функциональном планировании распределения дозы.

Кроме криптофанов, целый ряд молекул и молекулярных комплексов может быть использован в HyperCEST методе на базе ГП ксенона-129. Эта возможность расширяет диагностический потенциал HyperCEST на целый ряд органов человека [72].

Заключение

Магнитно-резонансная томография продолжает всё больше охватывать новые медицинские области и сферы применения [10, 35, 73]. Стремительно развивается МРТ с использованием контрастных веществ. Это даёт возможность проводить качественную диагностику больных, устанавливать правильные диагнозы и, соответственно, назначать адекватное лечение.

Показано, что метод CEST открывает новые направления безопасного для пациентов МРТ процедур с применением как эндогенных, так и экзогенных контрастирующих агентов при стандартной индукции статического магнитного поля не более 3 Тл и удельной скорости поглощения радиочастотного излучения [54].

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.

Список литературы

1. Wolf SD, Balaban RS. Magnetization Transfer Contrast (MTC) and tissue water proton relaxation *in vivo*. *Magn Reson Med*. 1989; 10: 135-42. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910100113>.
2. Wolf SD, Balaban RS. NMR Imaging of Labile Proton Exchange. *J Magn Reson*. 1990; 86: 164-9. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(90\)90220-4](https://doi.org/10.1016/0022-2364(90)90220-4).
3. Yarnykh VL Pulsed Z-Spectroscopic Imaging of Cross-Relaxation Parameters in Tissues for Human MRI: Theory and Clinical Applications. *Magn Reson Med*. 2002; 47: 929-39. <https://doi.org/10.1002/mrm.10120>.
4. Dario Longo. Magnetisation Transfer (MT) and Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST). 2019. Available from: <https://www.nottingham.ac.uk/research/groups/spmic/documents/uk-renal-imaging-network/3rd-renal-symposium/slides/emerging-techniques/longo-mt-and-cest.pdf>. Accessed November 5, 2025.
5. Бородин ОЮ, Ермакова АА, Сенько АА, Санников МЮ. Контрастная МРТ с эффектом переноса намагниченности при исследовании метастатического поражения печени. *Медицинская визуализация*. 2016; №1: 54-62.
Borodin OYu., Ermakova AA, Senko AA, Sannikov MYu. Contrast-Enhanced MRI with Magnetization Transfer Effect in the Imaging of Liver Metastatic Lesions. *Medical Visualization*. 2016; №1: 54-62. (In Russ). <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/246>. Accessed February 28, 2026.
6. Ермакова АА, Бородин ОЮ, Санников МЮ и др. Контрастная МРТ с эффектом переноса намагниченности в диагностике метастатического поражения головного мозга. *Медицинская визуализация*. 2018; №2: 7-17.
Ermakova AA, Borodin OYu, Sannikov MYu, Koval SD, Usov VYu. Contrast-Enhanced MRI with Magnetization Transfer Effect in the Imaging of Brain Metastatic Lesions. *Medical Visualization*. 2018; №2: 7-17. (In Russ). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2017-5-8-17>.
7. Mancini L, Casagrande S, Gautier G, et al. CEST MRI provides amide/amine surrogate biomarkers for treatment-naïve glioma subtyping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49: 2377-91. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05676-1>.
8. Jones KM, Pollard AC, Pagel MD. Clinical Applications of Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2018; 47: 11-27. <https://doi.org/10.1002/jmri.25838>.
9. Kogan F, Hariharan H, Reddy R. Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) Imaging: Description of Technique and Potential Clinical Applications. *Curr Radiol Rep*. 2013; 1: 102-14. <https://doi.org/10.1007/s40134-013-0010-3>.
10. Pirogov YA, Anisimov NV, Pavlova OS, et al. Chapter 4 - Advances in magnetic resonance tomography. In: *Magnetic Materials and Technologies for Medical Applications* (Tishin AM, ed.); Woodhead Publishing; 2022. 107-52. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-822532-5.00005-4>.
11. Wenguan Liu, Xiao Wang, Simin Xie, et al. Amide proton transfer (APT) and magnetization transfer (MT) in predicting short-term therapeutic outcome in nasopharyngeal carcinoma after chemoradiotherapy: a feasibility

- study of three-dimensional CEST MRI. *Cancer Imaging*. 2023; 23 (80): 13 pages. <https://doi.org/10.1186/s40644-023-00602-6>.
12. van Zijl PCM, Lam WW, Xu J, et al. Magnetization Transfer Contrast and Chemical Exchange Saturation Transfer MRI. Features and Analysis of the Field-Dependent Saturation Spectrum. *Neuroimage*. 2018; 168: 222-41. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.045>.
 13. Anisimov NV, Pavlova OS, Pirogov YA, Yarnykh VL. Three-dimensional fast single-point macromolecular proton fraction mapping of the human brain at 0.5 Tesla. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2020; 10 (7): 1441-9. <https://doi.org/10.21037/qims-19-1057>.
 14. Ярных ВЛ, Коростышевская АМ, Савелов АА, и др. Физико-химические принципы и биомедицинское применение метода быстрого картирования макромолекулярной протонной фракции в магнитно-резонансной томографии. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2021; 70 (12): 2255-65. ISSN 1026-3500.
Yarnykh VL, Korostyshevskaya AM, Savelov AA, et al. Physico-chemical principles and biomedical application of the method of rapid mapping of the macromolecular proton fraction in magnetic resonance imaging. *Russian Chemical Bulletin*. 2021. 70 (12): 2255-65. (in Russ). <https://vital.lib.tsu.ru/vital/access/services/Download/koha:000731515/SOURCE1>. Accessed February 26, 2026.
 15. Shaffer Jr JJ, Mani M, Schmitz SL, et al. Proton Exchange Magnetic Resonance Imaging: Current and Future Applications in Psychiatric Research. *Frontiers in Psychiatry*. 2020; 11: Article 532606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.532606>.
 16. Wu B, Warnock G, Zaiss M, Lin C, et al. An overview of CEST MRI for non-MR physicists. *EJNMMI Physics*. 2016; 3 (19): 21 pages. <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0155-2>.
 17. van Zijl PCM, Yadav N. Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST): What is in a Name and What Isn't? *Magn Reson Med*. 2011; 65 (4): 927-48. <https://doi.org/10.1186/s40658-016-0155-2>.
 18. Yin Wu, Zhou Liu, Qian Yang, et al. Fast and equilibrium CEST imaging of brain tumor patients at 3T. *NeuroImage Clinical*. 2022; 33: Article ID 102890. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102890>.
 19. Lin Chen, Barker PB, Weiss RG, et al. Creatine and phosphocreatine mapping of mouse skeletal muscle by a polynomial and Lorentzian line-shape fitting CEST method. *Magn Reson Med*. 2019; 81 (1): 69-78. <https://doi.org/10.1002/mrm.27514>.
 20. Chu Chen, Yang Liu, Se Weon, et al. High-Quality CEST Mapping With Lorentzian-Model Informed Neural Representation. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2025; 11 pages. <https://doi.org/10.1109/TBME.2025.3574238>.
 21. Schroeder L, Lowery TJ, Hilty C, Wemmer DE, Pines A. Molecular imaging using a targeted magnetic resonance hyperpolarized biosensor. *Science*. 2006; 314: 446-9. <https://doi.org/10.1126/science.1131847>.
 22. Schroeder L, Meldrum T, Smith M, et al. Temperature response of Xe-129 depolarization transfer and its application for ultrasensitive NMR detection. *Phys Rev Letters*. 2008; Article ID 257603. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.100.257603>.
 23. Rodriguez EP, Moser P, Dymerska B, et al. A comparison of static and dynamic ΔB_0 mapping methods for correction of CEST MRI in the presence of temporal B_0 field variations. *Magn Reson Med*. 2019; 82 (2): 633-46. <https://doi.org/10.1002/mrm.27750>.
 24. van Zijl PC, Jones CK, Ren J, et al. MRI detection of glycogen in vivo by using chemical exchange saturation transfer imaging (glycoCEST.). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 4359-64. <https://doi.org/10.1073/pnas.0700281104>.
 25. Wamelink IJHG, Kuijter JPA, Padrela BE, et al. Reproducibility of 3 T APT-CEST in Healthy Volunteers and Patients With Brain Glioma. *J Magn Reson Imaging*. 2022; 57 (1): 206-15. <https://doi.org/10.1002/jmri.28239>.
 26. Kim M, Torrealdea F, Adeleke S, et al. Challenges in glucoCEST MR body imaging at 3 Tesla. *Quant Imaging Med Surg*. 2019; 9 (10): 1628-40. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.10.05>.
 27. Qin Yu, Zian Yu, Lijiao Yang, Yue Yuan. Recent progress on diaCEST MRI for tumor imaging. *JUSTC*. 2023; 53 (6): Article ID 0601 (13 pages). <https://doi.org/10.52396/JUSTC-2023-0027>.
 28. Zhou JY, Lal B, Wilson DA, et al. Amide proton transfer (APT) contrast for imaging of brain tumors. *Magn Reson Med*. 2003; 50 (6): 1120-6.

- <https://doi.org/10.1002/mrm.10651>.
29. Friismose AI, Markovic L, Nguyen N, et al. Amide proton transfer-weighted MRI in the clinical setting e correlation with dynamic susceptibility contrast perfusion in the post-treatment imaging of adult glioma patients at 3T. *Radiography*. 2022; 28: 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2021.08.006>.
30. Amide proton transfer – расширяя возможности МРТ в онкорadiологии. Amide proton transfer – expanding the possibilities of MRI in oncoradiology (in Russ). <https://www.philips.ru/healthcare/education-resources/research-projects/amide-proton-transfer>. Accessed October 12 2025.
31. Tang PLY, Romero AM, Nout RA, et al. Amide proton transfer-weighted CEST MRI for radiotherapy target delineation of glioblastoma: a prospective pilot study. *Eur Radiol Exp*. 2024; 8 (123): Article ID s41747-024-00523-4. <https://doi.org/10.1186/s41747-024-00523-4>.
32. Jing Cui, Aqeela Afzal, Zhongliang Zu. Comparative evaluation of polynomial and Lorentzian lineshape-fitted amine CEST imaging in acute ischemic stroke. *Magn Reson Med*. 2022; 87 (2): 837-49. <https://doi.org/10.1002/mrm.29030>.
33. Wittsack HJ, Radke KL, Stabinska J, et al. calf – Software for CEST Analysis with Lorentzian Fitting. *J Med Syst*. 2023; 47: Article number 39. <https://doi.org/10.1007/s10916-023-01931-6>.
34. Yonggui Yang, Xiaobo Qu, Yihui Huang, et al. Preliminary application of 3.0 T magnetic resonance chemical exchange saturation transfer imaging in brain metastasis of lung cancer. *BMC Med Imaging*. 2020; 20 (1); №4: 8 pages. <https://doi.org/10.1186/s12880-019-0400-y>.
35. Tianxin Gao, Chuyue Zou, Yifan Li, et al. A Brief History and Future Prospects of CEST MRI in Clinical Non-Brain Tumor Imaging. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: Article ID 11559. <https://doi.org/10.3390/ijms222111559>.
36. Soellner ST, Welsch GH, Gelse ZK, et al. gagCEST imaging at 3 T MRI in patients with articular cartilage lesions of the knee and intraoperative validation. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021; 29 (8): 1163-72. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.04.012>.
37. Tao Jin, Ping Wang, Xiaopeng Zong, Seong-Gi Kim. Magnetic resonance imaging of the Amine-Proton EXchange (APEX) dependent contrast. *NeuroImage*. 2012; 59: 1218-27. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.014>.
38. Cai K, Haris M, Singh A, et al. Magnetic resonance imaging of glutamate. *Nat. Med*. 2012; 18: 302-6. <https://doi.org/10.1038/nm.2615>.
39. Cember AT, Ravi Prakash Reddy Nanga, Ravinder Reddy. Glutamate-weighted CEST (gluCEST) imaging for mapping neurometabolism: An update on the state of the art and emerging findings from in vivo applications. *NMR in Biomed*. 2023; 36 (6): Article ID e4780, 21 pages. <https://doi.org/10.1002/nbm.4780>.
40. Chan K W Y, McMahon MT, Kato Y, et al. Natural D-Glucose as a biodegradable MRI contrast agent for detecting cancer. *Magn Reson Med*. 2012; 68 (6): 1764-73. <https://doi.org/10.1002/mrm.24520>.
41. Bender B, Herz K, Deshmane A, et al. GLINT: GlucoCEST in neoplastic tumors at 3 T—clinical results of GlucoCEST in gliomas. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2022; 35: 77-85. <https://doi.org/10.1007/s10334-021-00982-5>.
42. Minjia Xiao, Zhi Jie Xiao, Binbin Yang, et al. Blood-Brain Barrier: More Contributor to Disruption of Central Nervous System Homeostasis Than Victim in Neurological Disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2020; 14: Article ID 764, 17 pages. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00764>.
43. Slade F, Transition metal Parashift and ParaCEST MRI agents: Current progress and challenges. *Coordination Chemistry Reviews*. 2024; 516, 13 pages. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2024.215940>.
44. Bonvento G, Valette J, Flament J, et al. Imaging and spectroscopic approaches to probe brain energy metabolism dysregulation in neurodegenerative diseases. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017; 37 (6): 1927-43. <https://doi.org/10.1177/0271678X17697989>.
45. Chen L, van Zijl PC, Wei Z, et al. Early detection of Alzheimer's disease using creatine chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging. *NeuroImage*. 2021; 236: Article ID 118071. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118071>.
46. Orzyłowska A, Oakden W. Saturation Transfer MRI for Detection of Metabolic and Microstructural Impairments Underlying Neurodegenera-

- tion in Alzheimer's Disease. *Brain Sci.* 2022; 12 (53): Article ID 12010053, 33 pages. <https://doi.org/10.3390/brainsci12010053>.
47. Aheljiang Saiyisan, Shihao Zeng, Huabin Zhang, et al. Chemical exchange saturation transfer MRI for neurodegenerative diseases: An update on clinical and preclinical studies. *Neural Regeneration research.* 2026; 21(2): 553-68. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-01246>.
 48. Sherry AD, Castelli DD, Aime S. Prospects and limitations of paramagnetic chemical exchange saturation transfer agents serving as biological reporters in vivo. *MR Biomed.* 2023; 36(6): Article ID e4698. <https://doi.org/10.1002/nbm.4698>.
 49. Jessica Wahsner J, Gale EM, Rodriguez-Rodriguez A, Caravan P. Chemistry of MRI Contrast Agents: Current Challenges and New Frontiers. *Chem Rev.* 2019; 119 (2): 957-1057. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00363>.
 50. Zhang S, Merritt M, Woessn DE, et al. PARACEST agents: modulating MRI contrast via water proton exchange. *Acc Chem Res.* 2003; 36 (10): 783-90. <https://doi.org/10.1021/ar020228m>.
 51. Caravan P, Esteban-Gomez D, Rodriguez-Rodriguez A, et al. Water exchange in lanthanide complexes for MRI applications. Lessons learned over the last 25 years. *Dalton Transactions.* 2019; 48(30): 11161-80. <https://doi.org/10.1039/c9dt01948k>.
 52. Islam MT, Tsnobiladze V. The Application, Safety, and Recent Developments of Commonly Used Gadolinium-Based Contrast Agents in MRI: A Scoping Review. *Eur Med J.* 2024; 9 (3): 63-73. <https://doi.org/10.33590/emj/ZRVN2069>.
 53. Контрастирующие вещества в магнитно-резонансной томографии. Contrast agents in magnetic resonance imaging (in Russ). Available from: <https://spbkbbran.ru/ru/mrtcontrasts>. Accessed November 30 2025.
 54. Лагутин АС, Григорьев ГЮ. Проблемы безопасности в магнитно-резонансной томографии: краткий обзор. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2025; 70 (6): 45-53. Lagutin AS, Grigoriev GYu. Safety issues in magnetic resonance imaging: a brief overview. *Medical radiology and radiation safety.* 2025; 70 (6): 45-53 (in Russ). <https://doi.org/10.33266/1024-6177-2025-70-6-45-53>.
 55. Pradhan RN, Irrera P, Romdhane F, et al. Di-Pyridine-Containing Macrocyclic Triamide Fe(II) and Ni(II) Complexes as ParaCEST Agents *Inorg Chem.* 2022; 61 (42): 16650-63. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.2c02242>.
 56. Tyth E, Bonnet CS. Responsive ParaCEST Contrast Agents. *Inorganics.* 2019; 7 (5): 68. <https://doi.org/10.3390/inorganics7050068>.
 57. Malikidogo KP, Martin H, Bonnet CS. From Zn(II) to Cu(II) Detection by MRI Using Metal-Based Probes: Current Progress and Challenges. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13(12): Article ID 0436. <https://doi.org/10.3390/ph13120436>.
 58. Третьякова ДС, Водовозова ЕЛ. Липосомы как адъюванты и системы доставки вакцин. *Биологические мембраны.* 2022; 39 (2): 85-106. Tret'yakova DS, Vodovozova EL. Liposomes as vaccine delivery systems and adjuvants. *Biological Membranes.* 2022; 39 (2): 85-106 (in Russ). <https://doi.org/10.31857/S0233475522020074>.
 59. Ефимова АА, Сыбачин АВ. Стимул-чувствительные системы для доставки лекарств на основе бислойных липидных везикул: новые тенденции. *Коллоидный журнал.* 2023; 85 (5): 566-82. Efimova AA, Sybachin AV. Stimulus-sensitive drug delivery systems based on bilayer lipid vesicles: new trends. *Colloidal Journal.* 2023; 85 (5): 566-82 (in Russ). <https://doi.org/10.31857/S0023291223600608>.
 60. Rutumbhara Patil, Shivani Patil, Snehal Patil, et al. Liposome: An overview. *Journal of University of Shanghai for Science and Technology.* 2022; 24 (10): 41-51. <https://jusst.org/wp-content/uploads/2022/10/liposome-An-overview.pdf>. Accessed January 15, 2026.
 61. Бурдаев НИ, Николаева ЛЛ, Косенко ВВ и др. Липосомы как носители лекарственных средств: классификация, методы получения и применение. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023; 13 (2-1): 316-32. Burdaev NI, Nikolaeva LL, Kosenko VV, et al. Liposomes as drug carriers: classification, preparation methods, and medicinal use. *Bulletin of the Scientific Center for Expertise of*

- Medical devices. Regulatory research and expertise of medicines. 2023; 13 (2-1): 316-32 (in Russ). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-508>.
62. Liposome. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Liposome>. Accessed October 15 2025.
63. Маркова ЕВ, Локарев АВ, Матвеева ИН и др.. Липосомальные формы лекарственных препаратов: теоретические основы, технологические аспекты и клинические преимущества (обзор). Международный научно-исследовательский журнал. 2026; 1 (163): 8 стр.
Markova EV, Lokarev AV, Matveeva IN, et al. Liposomal forms of drugs: theoretical foundations, technological aspects, and clinical benefits (review). International Scientific Research Journal. 2026; 1 (163): 8 pages (in Russ). <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.163.56>.
64. Demetriou E, Story HE, Bofinger , et al. Effect of Liposomal Encapsulation on the Chemical Exchange Properties of Diamagnetic CEST Agents J Phys Chem. B. 2019; 123 (35): 7545-57. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b02280>.
65. Abozeid SM, Asik D, Sokolow GE, et al. Co(II) Complexes as Liposomal CEST Agents. Angew Chem Int Ed Engl. 2020; 59 (29): 12093-7. <https://doi.org/10.1002/anie.202003479>.
66. Xiongqi Han , Jianpan Huang , To AKW, et al. CEST MRI detectable liposomal hydrogels for multiparametric monitoring in the brain at 3T. Theranostics. 2020; 10(5): 2215-28. <https://doi.org/10.7150/thno.40146>.
67. Zemerov SD, Dmochowski IJ. Cryptophane-xenon complexes for 129Xe MRI applications. RSC Advances. 2021; 11: 7693-703. <https://doi.org/10.1039/D0RA10765D>.
68. Kunth M, Witte C, Schroeder L. Mapping of Absolute Host Concentration and Exchange Kinetics of Xenon Hyper-CEST MRI Agents. Pharmaceuticals. 2021; 14 (79): Article ID 14020079, 15 pages. <https://doi.org/10.3390/ph14020079>.
69. Jayapaul J, Schroder L. Review Article Nanoparticle-Based Contrast Agents for 129Xe HyperCESTNMR and MRI Applications. Contrast Media & Molecular Imaging. 2019; Article ID 9498173, 25 pages. <https://doi.org/10.1155/2019/9498173>.
70. Batarchuk V, Shepelytskyi Y, Grynko, et al. Hyperpolarized Xenon-129 Chemical Exchange Saturation Transfer (HyperCEST) Molecular Imaging: Achievements and Future Challenges. Int J Mol Sci. 2024, 25 (3), 1939. Article ID 1939, 37 pages. <https://doi.org/10.3390/ijms25031939>.
71. Rankine LJ, Ziyi Wang, Kelsey CR, et al. Hyperpolarized 129Xe Magnetic Resonance Imaging for Functional Avoidance Treatment Planning in Thoracic Radiation Therapy: A Comparison of Ventilation- and Gas Exchange-Guided Treatment Plans. Int J Radiat Oncol. 2021; 111 (4): 1045-57. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2021.07.002>.
72. Yuqi Yang, Sen Yue, Luyang Shen, et al.. Ultra-sensitive 129Xe Magnetic Resonance Imaging: From Clinical Monitoring to Molecular Sensing. Adv Sci (Weinh). 2025; 12 (8): Article ID e2413426. <https://doi.org/10.1002/adv.202413426>.
73. Лагутин АС, Григорьев ГЮ. Технологический прогресс в магнитно-резонансной томографии. Медицинская физика. 2025; (2): 102-127.
Lagutii AS, Grigoriev GYu. Technological progress in magnetic resonance imaging. Medical Physics. 2025; (2): 102-127 (in Russ). <https://doi.org/10.52775/1810-200X-2025-106-2-102-127>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. 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.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 14.01.2026. Принята к публикации: 17.06.2026.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was carried out within the framework of the Program of Activities of the Federal State Budgetary Institution "National Research Center "Kurchatov Institute" for 2023–2027 in direction 4 "Research and development for the development of the application of nuclear technologies in medicine" – Applied research in the field of development of new technologies for the production of promising radionuclides and stable isotopes.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 14.01.2026. Accepted for publication: 17.06.2026.