ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ имени М.В. ЛОМОНОСОВА»

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ КАФЕДРА ФИЗИКИ УСКОРИТЕЛЕЙ И РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

«РЕАЛИЗАЦИЯ МУЛЬТИЯДЕРНЫХ ПРИЛОЖЕНИЙ ДЛЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИМПУЛЬСНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ С УЛЬТРАКОРОТКИМ ВРЕМЕНЕМ ЭХО»

Выполнила студентка 218 м группы:

Кузнецова Александра Витальевна

Научный руководитель: к.ф.-м.н., старший научный сотрудник Гуляев Михаил Владимирович

Допущена к защите «___» ____ 2019 г.

Зав. кафедрой

д. ф.-м. н. проф. Черняев А.П. _____

Москва 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
1. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	5
1.1. Основы получения магнитно-резонансных изображений	5
1.1.1. Линейное заполнение <i>k</i> -пространства	6
1.1.2. Радиальное заполнение <i>k</i> -пространства	7
1.2. Импульсные последовательности (ИП), используемые в работе	8
1.2.1. Двумерная ИП на основе градиентного эхо (FLASH 2D)	8
1.2.2. Двумерная ИП с ультракоротким временем эхо (UTE 2D)	10
1.2.3. Трехмерная ИП с ультракоротким временем эхо (UTE 3D)	15
1.2.4. Методы реконструкции изображений	16
1.3. Обзор публикаций по тематике работы	17
1.3.1. ¹ Н МРТ исследования паренхимы легких	17
1.3.2. ¹⁹ F MPT исследования легких	19
1.3.3. ²³ Na MPT исследования головного мозга и почек	20
2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	25
2.1. Оборудование. Материалы и методы	25
2.2. ¹ Н МРТ исследования	30
2.2.1. Измерение траекторий заполнения <i>k</i> -пространства	30
2.2.2. ¹ Н МРТ исследования паренхимы легких <i>in vivo</i>	33
2.3. ¹⁹ F MPT исследования	34
2.3.1. ¹⁹ F MPT исследования на фантомах <i>in vitro</i>	34
2.3.2. ¹⁹ F MPT исследования легких крысы <i>in vivo</i>	36
2.4. ²³ Na MPT исследования	38
2.4.1. ²³ Na MPT исследования на фантомах <i>in vitro</i>	38
2.4.2. ²³ Na MPT исследования <i>in vivo</i>	40
ВЫВОДЫ	48
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	49
ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ	50
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	51

ВВЕДЕНИЕ

Магистерская диссертация посвящена решению проблемы магнитнорезонансной (MP) визуализации ядер с коротким временем поперечной релаксации T_2 (0.2 – 2 мс). Проблема состоит в том, что качественное MP изображение от такого объекта может быть получено только в том случае, если $TE < T_2$, где TE – время эхо или время считывания сигнала ядерного магнитного резонанса (ЯМР). Однако это не всегда осуществимо при использовании стандартных импульсных последовательностей (ИП).

Для решения данной проблемы в МР томографии (МРТ) применяются специальные ИП с ультракоротким временем *TE*, в которых заполнение *k*-пространства осуществляется по радиальным траекториям в полярной системе координат, а сбор данных начинается сразу после отключения срезкодирующего градиента [1].

В литературе представлено довольно много работ, в которых описано применение данных ИП, причем не только на ядрах водорода (¹H), но и на так называемых X ядрах, в частности, на ядрах фтора (¹⁹F) и натрия (²³Na). Например, в ¹H МРТ описано применение ИП с ультракоротким временем *TE* для ранней диагностики заболеваний легких человека: хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких [2], фиброза легких [3]. Также в литературе представлены работы по визуализации легких человека и лабораторных животных методом ¹⁹F МРТ с использованием фторированных газов с коротким временем T₂ [4]. Описано также применение ИП с ультракоротким временем *TE* для ²³Na MPT, так как ядро натрия содержит быструю компоненту релаксации T₂ (0.5 – 3 мс), вклад которой в общую интенсивность сигнала составляет 60% [5].

Несмотря на обилие работ, представленных в литературе, актуальным является адаптация подобных ИП для конкретного МР томографа и конкретных МРТ приложений.

Таким образом, целью работы является реализация модификаций ИП с ультракоротким временем *TE* на MP томографе Bruker BioSpec 70/30 USR с

магнитным полем 7.05 Тл в мультиядерных МРТ исследованиях *in vivo* на лабораторных животных. Под словом «мультиядерность» подразумевается проведение МРТ исследований на ядрах ¹H, на ядрах ¹⁹F или на ядрах ²³Na.

В данной работе в качестве ИП с ультракоротким временем *TE* была применена ИП UTE (ultra-short time echo), которая так и называется ИП с ультракоротким временем эхо. С помощью данной ИП в работе были получены ¹Н МР изображения паренхимы легких лабораторных мышей; на ядрах ¹⁹F проведены МРТ исследования легких лабораторных крыс; на ядрах ²³Na получены MP изображения головного мозга лабораторных крыс с ишемией и черепно-мозговой травмой (ЧМТ), а также получены MP изображения почек лабораторных мышей.

В магистерской диссертации решались следующие задачи:

- Анализ публикаций по тематике работы.
- Определение оптимальных параметров для получения качественных ¹H,
 ¹⁹F и ²³Na MP изображений. Отработка протоколов сканирования.
- Проведение мультиядерных МРТ исследований *in vitro* на фантомах, определение области применения отработанных протоколов.
- Проведение мультиядерных МРТ исследований *in vivo* на лабораторных животных.
- Анализ полученных результатов.

Научная значимость работы состоит в расширении диагностических возможностей метода МРТ, в частности, получены принципиально новые данные о концентрации ядер натрия при ЧМТ у лабораторных крыс.

Практической значимостью является внедрение оптимизированной ИП UTE в программное обеспечение MP томографа Bruker BioSpec 70/30 USR.

Магистерская диссертация изложена на 57 страницах, включая список литературы, оглавление и титульный лист, содержит 2 основных раздела, 26 иллюстраций и 8 таблиц.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

В данном разделе представлены физические основы метода МРТ и импульсных последовательностей (ИП), используемых в работе, приведены литературные данные о МРТ исследованиях на ядрах ¹H, ¹⁹F и ²³Na с использованием ИП с ультракоротким временем TE.

1.1. Основы получения магнитно-резонансных изображений

Методы магнитно-резонансной (МР) томографии описываются с использованием понятия *k*-пространства – матрица первичных данных, в которую во время сканирования записывается информация о кодировании сигнала в каждой точке области интереса в зависимости от его амплитуды, частоты и фазы.

Данные в *k*-пространстве собираются во время проведения МР сканирования по заранее рассчитанным траекториям, контролируемым последовательностью импульсов – точно синхронизированной последовательностью радиочастотных (РЧ) и градиентных импульсов [6].

Пространственный вектор $\vec{k}(t)$ описывает интеграл по времени от градиента *G* магнитного поля, действующего на поперечную намагниченность во время проведения MP эксперимента [7]:

$$\vec{k}(t) = \int_{0}^{t} G(t') dt'$$
(1).

Точка отсчета времени (t = 0) соответствует моменту подачи РЧ импульса.

Выделяют следующие схемы заполнения *k*-пространства в зависимости от выбранных последовательностей РЧ и градиентных импульсов: декартовы и недекартовы (полярная). В декартовой схеме *k*-пространство заполняется линейно, а в недекартовой – по радиальным траекториям. Каждая схема имеет свои преимущества и недостатки, и соответствующий выбор будет зависеть от типа МР приложений, для которых предполагается использовать ИП. Примеры линейного и радиального заполнения *k*-пространства представлены на рисунке 1.



Рисунок 1 – Линейная (А) и радиальная (Б) схемы заполнения *k*-пространства.

1.1.1. Линейное заполнение *k*-пространства

В стандартных ИП обычно используется линейное заполнение k-пространства в декартовой системе координат. В этом случае матрица данных k-пространства заполняется построчно, так, что сигналы с низкой частотой поступают в центр и частота сигналов возрастает в направлении удаления от центра [8]. На заполнение одной строки k-пространства требуется время TR (время повторения). Общее время сканирования TA складывается из времени TR, затрачиваемого на заполнение одной строки k-пространства и количества таких строк n_{ph} :

$$TA = n_{ph} \cdot TR \tag{2}.$$

Низкие пространственные частоты в центре *k*-пространства содержат информацию о значении сигнал/шум (SNR) и контрасте изображения, тогда как высокие пространственные частоты на краях *k*-пространства определяют пространственное разрешение изображения.

Кодирование по одному из направлений осуществляется градиентом, приложенным во время считывания сигнала (G_x). Сигнал модулируется также фазо-кодирующим градиентом (G_y), который включается на фиксированное время до регистрации сигнала. Измерения повторяются с различными амплитудами фазо-кодирующего градиента, в результате чего собирается двумерный массив данных, где сигнал (S) во временной области закодирован одновременно по двум направлениям X и Y (k_x и k_y):

$$S(x, y, t) = S_0 \exp(-ik_x x) \exp(-ik_y y)$$
(3),

$$k_{\chi} = \gamma G_{\chi} t = \gamma \int_{0}^{t} G_{\chi}(\tau) d\tau$$
(4),

$$k_{y} = \gamma G_{y} t = \gamma \int_{0}^{t} G_{y}(\tau) d\tau$$
(5),

где S_0 – начальная интенсивность сигнала, $\tau = t - TE$, TE – время эхо (время регистрации сигнала), G_x – считывающий градиент, G_y –фазо-кодирующий градиент [9].

Двумерное преобразование Фурье заданной функции позволяет получить вид функции, создающей изображение на плоскости ХҮ. Оно переводит данные из временной области в частотное пространство, а поскольку для линейных градиентов частота пропорциональна координате, получается распределение амплитуды сигнала по координатам.

1.1.2. Радиальное заполнение *k*-пространства

Радиальное заполнение *k*-пространства имеет ряд преимуществ по сравнению с линейным заполнением. При таком подходе данные в *k*-пространстве собираются вдоль радиальных спиц, каждая из которых проходит через центр *k*-пространства, что увеличивает интенсивность сигнала. После применения возбуждающего РЧ импульса одновременно включаются два градиента считывания в начале сбора данных.

Физическая форма градиентов в двумерном случае имеет вид:

$$G_X = G_0 \cos \varphi \tag{6},$$

$$G_Y = G_0 \cos \varphi \tag{7},$$

где G_o – амплитуда градиента считывания сигнала, φ – требуемый азимутальный угол проекции в диапазоне $0 < \varphi < 2\pi$, либо $0 < \varphi < \pi$ в зависимости от используемого режима сбора данных [7]. Каждая радиальная проекция получается после каждого РЧ возбуждения со временем повторения *TR* – рисунок 1Б.

Для трехмерного заполнения *k*-пространства в полярной системе координат формулы градиентов считывания имеют следующий вид:

$$G_x = G_0 \sin \theta \cos \varphi \tag{8},$$

$$G_{\gamma} = G_0 \sin \theta \sin \varphi \tag{9},$$

$$G_z = G_0 \cos\theta \tag{10},$$

где φ и θ – полярный и азимутальный углы, соответственно. Здесь данные отбираются в диапазонах $0 < \theta < \pi$ и $0 < \varphi < 2 \pi$ – рисунок 2.



Рисунок 2 – Схема трехмерного заполнения *k*-пространства в полярной системе координат.

Использование радиальной выборки с началом в центре *k*-пространства означает, что накопление данных может начаться, как только возбуждающий РЧ импульс и срез-кодирующий градиент (в двумерном случае) закончат свое действие. Тот факт, что считывание сигнала начинается сразу из центра *k*-пространства при каждом повороте вектора намагниченности позволяет отказаться от градиента фазового кодирования, градиента дефазировки при считывании и значительно сокращает время *TE*.

1.2. Импульсные последовательности (ИП), используемые в работе

1.2.1. Двумерная ИП на основе градиентного эхо (FLASH 2D)

Стандартная ИП FLASH (fast low angle shot) – это реализация метода градиентное эхо, с малым углом отклонения FA (менее 90⁰) и коротким временем повторения TR (менее 200 мс), основанная на линейном заполнении k-пространства в декартовой системе координат [10]. ИП FLASH применяли в работе с целью проведения сопоставления качества МР изображений и

значений SNR, полученных с помощью данной ИП и при использовании ИП с ультракоротким временем *TE*.

В ИП FLASH вначале сканирования вместе с срез-кодирующим градиентом подается возбуждающий РЧ импульс, который отклоняет намагниченность на угол α. При этом амплитуда формируемой поперечной намагниченности *M_{xy}* описывается следующим уравнением:

$$M_{xy} = M_0 \sin \alpha \tag{11},$$

где M_0 – величина начальной намагниченности.

Затем прикладывается градиент считывания, который вызывает расфазировку прецессирующих спинов. Через время *TE*/2 подается градиент считывания противоположной полярности, который обеспечивает фазировку спинов ядер и формирует поперечную намагниченность, создавая сигнал градиентного эхо. Время *TE* – интервал между центром возбуждающего РЧ импульса и сигналом эхо. Временная диаграмма ИП FLASH 2D представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Временная диаграмма ИП FLASH 2D.

В ИП FLASH время *TR* и угол отклонения *FA* определяют глубину воздействия РЧ импульса на ткани, а *TE* – уровень расфазировки спинов (влияние процесса T_2 релаксации). При коротких *TE* контраст почти не зависит от T_1 и T_2 . В отсутствие эффектов насыщения (TR<T₁) интенсивность сигнала следующим образом зависит от времени *TE*:

$$S = S_0 \exp(-\frac{TE}{T_2}) \tag{12}$$

Для получения сигнала максимальной интенсивности в условиях многократного накопления сигнала угол отклонения намагниченности *FA* рассчитывается исходя из T₁ интересующей ткани и задаваемого *TR* по формуле:

$$FA = \arccos(e^{-\frac{TR}{T_1}})$$
(13).

При малом угле *FA* значение поперечной намагниченности уменьшается, а продольной увеличивается, быстрее возвращаясь в состояние равновесия. За счет использования малого угла *FA*, ИП позволяет получать MP изображения за более короткое время по сравнению с последовательностями, использующими 90° PЧ импульс.

За время между повторяющимися возбуждающими РЧ импульсами продольная намагниченность восстанавливается со скоростью, определяемой T_1 , а поперечная со скоростью T_2 . Однако, так как в ИП FLASH время TR невелико, то намагниченность, оставшаяся от предшествующего импульса, остается доминирующей, существенно увеличивая сигнал ЯМР после следующего РЧ импульса. Постоянное появление новых импульсов приводит к фазовым искажениям поперечной составляющей вектора намагниченности. Чтобы избежать этого, в ИП FLASH используется удаление поперечной намагниченности: по окончании считывания сигнала эхо в направлении срезкодирующего градиента добавляется дополнительный градиент «спойлер» импульса («spoiler» означает «очищенный»). Такой градиент подавляет поперечную составляющую намагниченности В результате при И последующем формировании сигнала эхо регистрируется только вновы созданная поперечная намагниченность.

1.2.2. Двумерная ИП с ультракоротким временем эхо (UTE 2D)

Импульсная последовательность UTE 2D – это последовательность для получения 2D-изображения, основанная на двумерном радиальном накоплении сигнала. Диаграмма данной ИП представлена на рисунке 4.

Время *TE* в методе UTE 2D определяется как время между пиковым значением возбуждающего РЧ импульса и началом сбора данных.

Для формирования изображения во время действия возбуждающего РЧ импульса применяется срез-кодирующий градиент. Наличие срезкодирующего градиента во время РЧ импульса приводит к задержке начала сбора данных. Уменьшить время *ТЕ* можно используя более короткие возбуждающие импульсы [11].



Рисунок 4 – Временная диаграмма ИП UTE 2D.

Метод UTE 2D может работать в трех режимах сбора данных: с полуимпульсным возбуждением (выборка с половины сигнала эхо), ЕСНО (выборка с полным сигналом эхо), FID (выборка на спаде сигнала свободной индукции).

В режиме полуимпульсного возбуждения и режиме FID данные в kпространстве собираются в диапазоне $0 \le \varphi \le 2\pi$, а в режиме ECHO в диапазоне $0 \le \varphi \le \pi$. Использование полуимпульсного возбуждения позволяет дополнительно уменьшить *TE* за счет применения двух возбуждающих PЧ импульсов, каждый из которых сканирует половину k-пространства. Первое возбуждение происходит с положительным срез-кодирующим градиентом и проходит k-пространство от минимального k_{min} до центра k-пространства. Для второго возбуждения полярность срез-кодирующего градиента меняется на противоположную. Его траектория начинается в максимуме k-пространства k_{max} и снова заканчивается в центре (начале координат). Сбор данных происходит после каждого импульса полувозбуждения. Градиенты считывания применяются для каждой пары половинных возбуждений, а затем два отдельных измерения суммируются. Недостатком метода является увеличение общего времени сканирования в два раза, так как для заполнения каждой радиальной проекции требуется два полных возбуждения.

В режиме ЕСНО достигаемое *TE* оказывается таким же, как и при сканировании в декартовой системе координат, а потому его применение не дает видимых преимуществ по сравнению с использованием стандартных ИП.

Наиболее оптимальным режимом сбора данных является режим FID. Его применение позволяет достигать *TE* менее 300 мкс при более низкой нагрузке на аппаратное обеспечение томографа за счет того, что вместо регистрации полного сигнала эхо происходит считывание сигнала FID.

Качество изображения определяется плотностью покрытия *k*пространства, которая изменяется обратно пропорционально расстоянию от начала координат в *k*-пространстве. Неравномерное покрытие обычно приводит к артефактам наложения частот. Но с другой стороны, более плотная выборка в области низких частот *k*-пространства позволяет получать изображения с более высоким значением SNR по сравнению с изображениями, реконструированными из декартовых данных [8].

Ключевым моментом является то, что величина расстояния от начала координат должна соответствовать следующему условию:

$$\Delta k_{\varphi} = k \Delta \varphi \le k_{max} \Delta \varphi \tag{14}$$

Чтобы предотвратить наложение частот, наибольший угловой шаг для фиксированного Δ*φ* должен соответствовать критерию Найквиста для радиальных проекций [9]:

$$k_{max}\Delta\varphi = \frac{1}{L} \tag{15},$$

где *L* – размер сканируемой области (FOV), который предполагается одинаковым во всех направлениях.

Размеры шагов в радиальном направлении и в азимутальном направлении, соответственно, Δk_r и Δk_{φ} , показаны на рисунке 5.



Рисунок 5 – Шаги заполнения *k*-пространства в радиальном и азимутальном направлении.

Минимальное число азимутальных проекций *n*_{\varphi}, необходимое для отсутствия артефактов наложения, равно:

$$n_{\varphi} = \frac{\pi}{\Delta \varphi} \ge \pi k_{max} L \tag{16}.$$

Радиальный шаг должен аналогичным образом удовлетворять условию:

$$\Delta k_r = \frac{1}{L} \tag{17}.$$

Из формул (4,5) следует, что временные шаги вдоль направления градиента также ограничены:

$$\Delta t = \frac{\Delta k_r}{\gamma G} \le \frac{1}{\gamma GL} \tag{18}.$$

Минимальное число всех шагов, необходимое для выборки в радиальном направлении соответствует числу строк фазового кодирования в декартовом пространстве с тем же FOV и разрешением и вычисляется как:

$$n_r = \frac{2k_{max}}{\Delta k_r} \ge 2k_{max}L \tag{19}$$

Следовательно, общее количество точек, необходимое для получения изображения без артефактов наложения частот с одинаковым пространственным разрешением в радиальном и азимутальном направлениях при сборе данных будет составлять:

$$n_r n_{\varphi} \ge 2\pi (k_{max}L)^2 \tag{20}.$$

Для декартовой выборки число точек в направлениях *x* или *y* совпадает с числом для радиальной выборки, поэтому общее значение для стандартного метода двумерной визуализации:

$$n_x n_y \ge 4 \ (k_{\max} L)^2 \tag{21}.$$

То есть в окружности длины L (радиальное покрытие) оказывается больше точек выборки, чем в квадрате со стороной L (линейное покрытие):

$$\mathbf{n}_r \mathbf{n}_{\varphi} = \frac{\pi}{2} \mathbf{n}_{\mathbf{x}} \mathbf{n}_{\mathbf{y}} \tag{22}.$$

Таким образом, при одинаковых параметрах сканирования общее время регистрации сигнала ЯМР при использовании заполнения k-пространства в полярной системе координат оказывается в $\pi/2$ раза больше, однако выборка в центре пространства оказывается более плотной, что увеличивает интенсивность сигнала.

Отметим, что использование полярной системы координат в ИП UTE требует измерения траекторий заполнения k-пространства для каждого протокола сканирования. Под термином измерение траекторий понимается измерение траекторий действия градиентов считывания. Если траектория не может быть измерена во время исследования из-за очень короткого времени релаксации T_2 или низких значений SNR, то траектория предварительно измеряется на однородном фантоме и протокол сохраняется для применения в дальнейших исследованиях. Отдельного внимания заслуживает тот факт, что траектория будет действительна только для заданной ширины полосы пропускания частот, размера матрицы и области сканирования, а также ориентации проекции в пространстве (аксиальная, коронарная, сагиттальная). При изменении одного из этих параметров измеренная траектория становится недействительной.

При проведении исследований с применением ИП UTE объект должен располагаться строго по центру МР томографа для точного измерения траекторий. Область сканирования (FOV) может быть только изотропной, без

смещенных центров, и всегда должна покрывать весь объект, чтобы избежать возникновения артефактов наложения частот [11].

1.2.3. Трехмерная ИП с ультракоротким временем эхо (UTE 3D)

Трехмерная модификация ИП UTE позволяет отказаться от применения срез-кодирующих градиентов во время кодирования сигнала за счет неселективного РЧ возбуждения, поэтому время *TE* оказывается значительно короче, чем в ИП UTE 2D. В ИП UTE 3D отсутствует ограничение градиента в направлении *z*.

Временная диаграмма ИП UTE 3D представлена на рисунке 6.



Рисунок 6 – Временная диаграмма ИП UTE 3D.

В данной ИП сразу после РЧ импульса следует радиальное считывание. В этом случае минимально возможное *TE* ограничено только длительностью РЧ импульса и короткой временной задержкой, необходимой для переключения между РЧ возбуждением и сбором данных. Для достижения минимально возможного *TE* в ИП UTE используется короткий прямоугольный РЧ импульс длительностью порядка 8-20 мкс. Поэтому выигрыш в величине интенсивности зарегистрированного сигнала за счет укорочения *TE* в ИП UTE 3D является значительным, особенно для отображения ядер с коротким T_2 [12]. Наиболее эффективным методом получения качественного изображения в методе UTE 3D является использование эквидистантной выборки с одинаковыми телесными углами [8]. Площадь выборки на поверхности сферы *k*-пространства с радиусом *k_{max}* (рисунок 2) определяется аналогично двумерному случаю по теореме Найквиста:

$$(\Delta k)^2 = \frac{1}{L^2}$$
(23).

Тогда интервал выборки в телесном угле $\Delta \omega$, связанном с каждой проекцией в *k*-пространстве, равен:

$$\Delta\omega = \frac{1}{(k_{max}L)^2} \tag{24},$$

а количество требуемых радиальных проекций равно:

$$n_{\varphi} = \frac{4\pi}{\Delta\omega} = 4\pi (k_{max}L)^2 \tag{25}.$$

Таким образом, число радиальных проекций для метода UTE 3D в два раза больше, чем в соответствующем двумерном случае, что увеличивает время сканирования в два раза. Для уменьшения времени сканирования можно задавать менее плотную выборку, уменьшая количество спиц так называемым методом «андерсэмплинг» (от англ. undersampling) [11].

Для трехмерного декартового сканирования в *k*-пространстве с изотропным разрешением число шагов кодирования Фурье равно:

$$k_{y}k_{z} = (2k_{max}L)^{2} (26),$$

что в π раз меньше, чем при использовании трехмерного сканирования полярной системе координат.

1.2.4. Методы реконструкции изображений

Данные, записанные в *k*-пространстве, позволяют получить восстановленное изображение с помощью обратного преобразования Фурье. В декартовых координатах изображение находится как:

$$\rho(x,y) = \iint dk_x dk_y s(k_x,k_y) e^{i2\pi(k_x x + k_y y)}$$
(27),

а в полярных координатах:

$$\rho(r,\varphi) = \iint dk d\theta s(k,\theta) e^{i2\pi k r(\theta-\varphi)}$$
(28).

В декартовой схеме кодирования точки выборки равномерно распределены по прямоугольной сетке, и для восстановления изображения применяется быстрое преобразование Фурье (БПФ). В радиальной схеме точки лежат на радиальных спицах, выходящих из центра *k*-пространства, и для восстановления изображения требуются дополнительные шаги до применения БПФ [13].

Для этого выполняется интерполяция радиальных данных на однородную декартову сетку, а уже затем выполняется БПФ. Такой процесс реконструкции, включая этап БПФ, называется «гриддинг» [14].

Реконструкция изображения с использованием интерполяции данных на декартову сетку требует больше времени и памяти, чем обычная реконструкция с применением обратного преобразования Фурье.

1.3. Обзор публикаций по тематике работы

1.3.1. ¹Н МРТ исследования паренхимы легких

Ткани с короткими временами поперечной релаксации T_2 (менее 1 мс) не всегда могут быть визуализированы стандартным методом ¹Н МРТ из-за ограничений на минимальное достижимое время *TE*. К таким тканям относятся, например, некоторые компоненты в миелине головного мозга и спинномозговой жидкости, что затрудняет их визуализацию на ¹Н МРТ изображениях [1]. По этой же причине метод ¹Н МРТ не позволяет получать качественные МР изображения в случае диагностики связок и сухожилий ($T_2\approx$ 1 мс) или кортикальной кости ($T_2\approx$ 0.4 мс) [15]. Ткани легких (паренхима, альвеолы, $T_2\approx$ 0.5-3 мс) также невозможно увидеть на ¹Н МР изображениях, полученных при использовании стандартных методик сканирования [16].

Основной причиной наличия гипоинтенсивного сигнала легких на МР изображении является его уникальная морфология – легкие состоят из заполненных воздухом альвеол, окруженных альвеолярными стенками. Поэтому плотность ядер ¹Н в паренхиме легких очень низкая. Следовательно, ЯМР сигнал, регистрируемый от легких, будет слабым [17].

Развитие быстрых методик сканирования наряду с более мощным MP оборудованием $^{1}\mathrm{H}$ сделало возможным получение детального изображения тканей легких с малым временем релаксации Т₂ [18]. Для этого необходимо применять ИП с ультракоротким временем TE (<0.4 мс). Так, с помощью ИП UTE, а также используя синхронизацию по дыханию и сердечному ритму, в работе [19] были получены качественные ¹Н МР изображения легких лабораторных крыс. В 1991 году были проведены первые ¹Н МРТ исследования на легких человека с использованием ИП UTE для визуализации паренхимы [20]. Позднее было сообщено о получении ¹Н МР изображений с высоким пространственным разрешением легких крысы, на которых дифференцируются доли правого легкого [21]. Отметим, что морфология легких у грызунов отличается от морфологии легких у человека. Их левое легкое состоит из одной доли, и оно меньше правого легкого, в то время как правое легкое состоит из четырех долей: три доли расположены в ряд (краниальная, средняя и каудальная) и одна (добавочная доля) напротив диафрагмы слева от средней линии – рисунок 7.



Рисунок 7 – Анатомия легких крыс (А) и мышей (Б). Левое легкое состоит из одной доли. Правое легкое состоит из 4 долей: краниальной, средней, каудальной и добавочной [17].

В одной из последних работ, применение трехмерной ИП UTE 3D на МР томографе с магнитным полем 3 Тл позволило определить чувствительность

изменения плотности паренхимы легких у грызунов при изменении объема легких при TE = 100 мкс [22].

Отметим, что качество ¹Н МР изображений, получаемых с использованием ИП с ультракоротким временем *TE*, оказывается сравнимым с изображениями, полученными с помощью компьютерной томографии (КТ), которая на сегодняшний день является стандартным методом диагностики легких, однако ограничена наличием лучевой нагрузки на организм [23].

1.3.2. ¹⁹F МРТ исследования легких

Ядро ¹⁹F также является перспективным для MP визуализации [24]. Его резонансная частота близка к протонной, а чувствительность к методу ЯМР составляет 83 % от чувствительности ядер водорода. Ядра ¹⁹F отсутствуют в живом организме (небольшое количество содержится в эмали зубов), поэтому для проведения ¹⁹F MPT исследований *in vivo* необходимо введение извне фторсодержащих соединений. Это нивелирует необходимость в отделении фонового сигнала от введенных ядер ¹⁹F.

Важное место среди фторсодержащих соединений занимают фторированные газы, которые могут применяться для визуализации и диагностики легких [25]. Среди них: гексафторид серы (SF₆), тетрафторметан (CF₄), гексафторэтан (C₂F₆), октафторпропан (C₃F₈) и октафторбутан (C₄F₈). Основные свойства фторированных газов представлены в таблице 1.

Газ	Молярная масса	Плотность	Вязкость	Растворимость в воде	Т ₁ (мс) 1.5 Тл
SF ₆	146.1	6.27	14.2	41	1.8
CF ₄	88	3.72	16.1	20	1.9
C_2F_6	138	5.83	13.6	не растворим	7.8
C_3F_8	188	8.17	12.5	5.7	18
C_4F_8	200	8.82	10.9	140	60

Таблица 1. Свойства фторированных газов.

Применение метода ¹⁹F МРТ было широко распространено в исследованиях легких лабораторных животных начиная с 1980-х годов. В 1982 году были продемонстрированы первые ¹⁹F MP изображения in vitro с использованием CF₄ для визуализации легких кролика в поле 0.1 Тл [26]. В 1998 году было получено трехмерное ¹⁹F МР изображение легких лабораторной крысы *in vivo* с высоким пространственным разрешением с использованием C₂F₆ [27]. *In vivo* визуализация фторсодержащих газов в легких человека впервые была продемонстрирована в 2008 г. с использованием смеси SF₆ и O_2 [28]. В данной работе были получены первые ¹⁹F MP изображения легких здорового человека после четырех вдохов смеси 78% SF₆ и 22% O₂. Впоследствии метод ¹⁹F MPT была применен на пациентах с ХОБЛ, астмой и трансплантированными легкими [2,3].

Большинство современных исследований по визуализации легких методом ¹⁹F MPT выполняются с использованием фторированного газа SF₆. SF₆ (Sonovue®) успешно используется в медицине в качестве контрастного агента в ультразвуковых исследованиях [29] и в функциональных тестах легких [30].

Времена релаксации для SF_6 очень малы (<2 мс), поэтому для получения качественных ¹⁹F MP изображений необходимо использовать ультракороткое время *TE*. Применение ИП UTE для метода ¹⁹F MPT позволяет получить доступный метод диагностики легких.

1.3.3. ²³Na MPT исследования головного мозга и почек

²³Na играет значительную роль во всех обменных процессах в живых организмах, регулирует осмотическое давление, кислотно-щелочной баланс и трансмембранный электрохимический градиент, участвует в сердечной деятельности, передаче нервных импульсов и сокращении мышц.

Известно, что концентрация натрия в тканях очень чувствительна к изменениям их метаболического состояния и нарушению целостности мембраны клеток. В нормальном состоянии внутриклеточная концентрация

натрия составляет 10–15 ммоль/л, а внеклеточная - 140–150 ммоль/л. При развитии патологических процессов вследствие нарушения жизнеспособности клеток в той или иной области организма его концентрация увеличивается. Такое возможно, например, в том случае, если в энергетических процессах не выделяется достаточное количество АТФ и потребление АТФ для Na⁺/K⁺- АТФазы оказывается недостаточным для поддержания низкой внутриклеточной концентрации натрия, в результате чего будет наблюдаться ее рост [31,32]. Получение ²³Na сигнала ЯМР позволяет судить о его концентрации в тканях и получать дополнительную биохимическую информацию о функциях здоровых и поврежденных органов и тканей.

Однако чувствительность к ЯМР у ядер ²³Na составляет всего 9,2% от чувствительности протонов, а концентрация ядер ²³Na примерно в 2000 раз ниже, чем концентрация протонов воды. Это затрудняет получение ²³Na MP изображений [33]. Усугубляет ситуацию также квадрупольная природа ядра ²³Na, который имеет ядерный спин 3/2. Это приводит к наличию двух компонент его продольного времени релаксации T₁ и поперечного времени релаксации T₂ – быстрой T_{1fast}, T_{2fast} и медленной T_{1slow}, T_{2slow}. Причем вклад в общую интенсивность зарегистрированного сигнала от быстрой компоненты T_{2fast} (0.5-3 мс) составляет 60%, а медленной T_{2slow} (10-65 мс) всего 40 % [34]. Таким образом, для регистрации всего сигнала ядер ²³Na необходимо, чтобы время *TE* было меньше времени T_{2fast}, иначе интенсивность сигнала на изображении будет очень мала.

Времена релаксации ядер натрия зависит от количества вещества и его окружения. Концентрации натрия отличаются от органа к органу, поэтому каждый отдельный орган или вещество в организме будут иметь отличающиеся времена T₁ и T₂. Типичные диапазоны концентраций натрия и времен релаксации в некоторых тканях человека *in vivo* приведены в таблице 2 [33,35].

Биологические ткани исследовались с помощью метода ²³Na MPT в начале 1980-х годов [36], сначала на лабораторных животных *in vivo*, а затем

на мозге человека [37] и человеческом сердце и области живота [38]. В конце 1980-х годов метод ²³Na MPT был применен для выявления опухоли головного мозга и ишемии [39]. В 1990-х годах возрос интерес к методу ²³Na MPT из-за увеличения магнитных полей в MP томографах, усовершенствования электроники и радиочастотных катушек, а также новых быстрых последовательностей, которые позволили получать ²³Na MP изображения в течение нескольких минут с миллиметровым разрешением [40]. В 1997 году были получены первые ²³Na MP изображения с использованием трехмерной ИП градиентного эхо при TE≈2-3 мс.

Таблица 2. Концентрация ядер ²³Na и времена релаксации в тканях некоторых млекопитающих

		[Na ⁺] (ммоль/л)	Т ₁ (мс)	T_{2fast} (MC)	Т _{2slow} (мс)
	Белое вещество	20-60	15-35	0.8-3	15-30
Мозг	Серое вещество	30-70	15-35	0.8-3	15-30
	Спинномозговая жидкость	140-150	50-55	-	55-65
Хрящи		250-350	15-25	0.5-2.5	10-30
	Кровь	140-150	20-40	2-3	12-20
Пошен	Корковый слой	40-75	34-36	2.2-3.2	18-22
ПОЧКИ	Мозговой слой	80-108	34-36	2.2-3.2	18-22
Мышечная ткань		15-30	12-25	1.5-2.5	15-30

Со времени первых экспериментов по ²³Na MPT было проведено много исследований головного мозга с ишемическим инсультом, рассеянным склерозом (PC), болезнью Альцгеймера, болезнью Хантингтона, черепно-

мозговой травмой. Довольно много работ посвящено также ²³Na MPT исследованиям головного мозга с опухолевыми тканями [41].

В работе [42] было предложено измерять концентрацию натрия в тканях (TSC) через объемную фракцию клеток (CVF) по следующей формуле:

$$TSC = CVF \times [Na]_{in} + (1 - CVF) \times [Na]_{ex}$$
(29),

где [Na]_{in} – внутриклеточная концентрация натрия (10–15 ммоль/л), [Na]_{ex} – внеклеточная концентрация натрия (140–150 ммоль/л).

Известно, что CVF составляет около 0.8 в нормальных тканях головного мозга [43]. Таким образом, среднее значение TSC в головном мозге будет порядка 45–55 ммоль/л. Отметим, что увеличение TSC указывает на потерю жизнеспособности ткани и после гибели клеток концентрации натрия в тканях обычно приближаются к внеклеточным уровням [44].

Во многих ²³Na MPT исследованиях головного мозга при ишемическом инсульте сообщалось, что среднее значение TSC в области ишемии составляет 140 ммоль/л. Так, в работе [45] продемонстрирована возможность получения ²³Na MP изображений головного мозга лабораторных мышей с ишемией в магнитном поле 7 Тл с использованием стандартной ИП на основе градиентного эхо FLASH. МРТ исследования проводили спустя 2 суток после развития ишемии. Показано, что концентрация натрия в области ишемии и в здоровом полушарии головного мозга составляет \approx 140 ммоль/л и 45 ммоль/л соответственно. Аналогичные исследования для оценки концентрации натрия в тканях после ишемии проводили на модели крыс [46] с применением трехмерных радиальных ИП.

Еще одним интересным приложением для метода ²³Na MPT является определение концентрации натрия при черепно-мозговой травме (ЧМТ). Известно, что ЧМТ сопровождается нарушением нормального течения обменных процессов в тканях и органах в связи с нарушением работы Na-ATФ насоса, что влечет за собой проблемы с координацией обменных процессов и существенно сказывается на обмене электролитами [47]. Однако в литературе имеется мало данных об изменениях электролитного баланса у пациентов с

ЧМТ, а все имеющиеся исследования такого рода, как правило, относятся к отдаленному периоду [48]. Еще меньше работ представлено по визуализации ЧМТ методом ²³Na MPT [49].

В работе [50] отмечается, что при ЧМТ значительное изменение концентрации натрия в области воспаления увеличивается максимально на 4-5 день в зависимости от степени травмы от 140 ммоль/л (при средней тяжести) до 170 ммоль/л (при высокой тяжести), далее наблюдается уменьшение концентрации натрия. В других работах было показано, что при ЧМТ концентрация натрия растет не сразу, а постепенно и максимум наблюдается лишь на 4 сутки после ЧМТ [51, 52].

Метод ²³Na MPT может также применяться с целью выявления и диагностики заболеваний органов брюшной полости, в частности, почек [53]. Первое количественное определение концентрации натрия в почках проводили на лабораторных крысах в 2004 году [54]. В недавно опубликованном исследовании с помощью ИП UTE 3D было получено ²³Na MP изображение почек мыши с разрешением 1 мм х 1 мм х 4 мм за 10 минут [55]. В результатах, представленных в работе [56], отмечено, что за время \approx 5 минут удается получать высокие значения SNR на ²³Na MP изображениях почек, что позволяет проводить количественный анализ.

Далее в магистерской диссертации отражены экспериментальные данные, представлены выводы, заключение и список литературы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Оборудование. Материалы и методы

Экспериментальная работа проводилась на научно-исследовательском MP томографе Bruker BioSpec 70/30 USR с постоянным магнитным полем 7.05 Тл с использованием объемной приемо-передающей РЧ катушки диаметром 72 мм, способной настраиваться на частоту ядер ¹Н и ¹⁹F, а также поверхностной приемо-передающей РЧ катушки, способной настраиваться на ядра ²³Na диаметром 30 мм – рисунок 8. Томограф установлен в лаборатории магнитной томографии и спектроскопии факультета фундаментальной медицины ΜΓУ имени M.B. Ломоносова И принадлежит центру коллективного пользования (ЦКП) «Биоспектротомография».

На используемом MP томографе первоначально не было установлено программное обеспечение ParaVision® v.5.1, необходимое для использования ИП UTE 2D и UTE 3D, однако в дальнейшем появилась возможность установки данной программы, и реализация указанных ИП стала доступной.



Рисунок 8 – А: МР томограф Bruker BioSpec 70/30 USR с постоянным магнитным полем 7.05 Тл. Б: Поверхностная приемо-передающая РЧ катушка, работающая на частоте ядер ²³Na. В: Объемная приемо-передающая РЧ катушка, работающая на частоте ядер ¹Н и ¹⁹F.

Измерение траекторий для ИП UTE 2D и UTE 3D с выбранными параметрами сканирования проводили на однородном круглом фантоме диаметром 4 см, заполненным водой и парамагнитным веществом

Магневистом® (≈0.1 мл) – рисунок 9А, чтобы сократить время релаксации воды и тем самым уменьшить время на измерение траекторий.

¹⁹F MPT исследования *in vitro* проводили на фантоме, имитирующем легкие лабораторной крысы – рисунок 9Б. Фантом представляет собой две пробирки, каждая из которых имеет объем 3 мл. Перед ¹⁹F MPT исследованием каждую пробирку продували фторированным газом SF₆ в течение 1 минуты. Резонансную частоту ¹⁹F ядер определяли в программе TopSpin® v.2.0, входящей в программное обеспечение МР томографа. Для этого использовали ИП, содержащую одиночный прямоугольный РЧ импульс. Калибровку передатчика РЧ импульсов мощности проводилась путем анализа изображений по SNR. В ²³Na MPT исследованиях аналогичную настройку приемо-передающего тракта МР томографа осуществляли на фантоме, содержащем насыщенный раствор NaCl.



Рисунок 9 – А: Однородный круглый фантом для измерения траекторий. Б: Фантом, имитирующий легкие лабораторной крысы.

Для проведения ²³Na MPT исследований *in vitro* были изготовлены 5 фантомов с различной концентрацией NaCl, соответствующей возможной концентрации натрия в организме: 15 ммоль/л (внутриклеточная концентрация натрия), 45 ммоль/л (средняя концентрация натрия в здоровом мозге), 70 ммоль/л (средняя концентрация натрия в здоровых почках), 100 ммоль/л (ишемия головного мозга и другие патологии), 150 ммоль/л (внеклеточная концентрация натрия, острые патологии).

Образцы готовили на основе порошка NaCl, и фиксировали 1% агарозным гелем. Агарозный гель получали из расчета 1 г вещества на 100 мл

дистиллированной воды. Массу чистого NaCl, необходимую для получения заданной концентрации, определяли по формуле:

$$m_{NaCl} = C_{NaCl} M_{NaCl} V_{\text{pactbopa}} \tag{30},$$

где *C_{NaCl}* – заданная концентрация NaCl в растворе, *M_{NaCl}* – молярная масса NaCl равная 58.5 г/моль, *V*_{раствора} – суммарный объем полученного раствора.

Полученный раствор заливали в пробирки в количестве 5 мл. Фотография фантомов представлена на рисунке 10A. Также были приготовлены еще два фантома меньшего размера объемом 2 мл (микрофантомы) с концентрациями 45 ммоль/л и 200 ммоль/л – рисунок 10Б. фантомов выбран таким образом, чтобы фантомы Размер целиком помещались внутри проводящего контура поверхностной катушки, работающей на частоте ядер ²³Na.



Рисунок 10 – А: Фантомы с NaCl для проведения ²³Na MPT исследований *in vitro*. Б: Фантомы с NaCl для проведения ²³Na MPT исследований *in vivo*.

В ²³Na MPT исследованиях *in vivo* нижняя часть катушки прилегала к исследуемому объекту, а микрофантомы фиксировали внутри проводящего контура поверхностной катушки с верхней стороны для одновременного сканирования с исследуемой областью объекта. Такая методика применялась с целью дальнейшего определения концентрации натрия в области интереса по калибровочной кривой зависимости отношения SNR от концентрации NaCl. Отметим, что точность данного метода определения концентрации натрия в области интереса ограничена размером поверхностной катушки – на ней можно разместить не более двух микрофантомов. Для ИП, используемых в работе, рассчитывали оптимальный угол отклонения намагниченности *FA* по формуле Эрнста:

$$FA = \arccos(e^{-\frac{TR}{T_1}})$$
(31),

где T_1 – измеренное время продольной релаксации в области интереса, TR – заданное время повторения.

Времена релаксации T_1 и T_2 для ядер ²³Na измеряли с помощью ИП RAREVTR и ИП MSME на фантомах, соответственно [11]. Для этого использовались следующие параметры сканирования. FOV: 8 см х 8 см, матрица сканирования: 40 х 40. Для ИП RAREVTR задавалось фиксированное время *TE*=6.6 мс, а время *TR* варьировалось в диапазоне от 13 мс до 600 мс (12 значений). В ИП MSME фиксировали время *TR*=1 с и меняли *TE* от 6 до 176 мс (30 значений).

Так как времена релаксации T_1 и T_2 фторированного газа SF₆ мало, использовать ИП RAREVTR и MSME для их определения не представляется возможным. Поэтому здесь использовался иной метод. В программе TopSpin® v.2.0 время продольной релаксации T_1 определяли с помощью ИП инверсия–восстановление, как $T_1=TI/\ln 2$, где TI – время инверсии, а время T_2 измеряли по ¹⁹F спектру ЯМР SF₆.

Всю обработку полученных изображений проводили в программе ImageJ 1.50i, свободно распространяемой в интернете [57]. В частности, в данной программе рассчитывали значения SNR на полученных MP изображениях по следующей формуле [45]:

$$SNR = \frac{s}{N} \tag{32},$$

где *S* – интенсивность сигнала, *N* – шум на МР изображении. Погрешность для значений SNR рассчитывали по формуле:

$$\sigma_{SNR} = \sqrt{\left(\frac{\sigma_S}{N}\right)^2 + \left(\frac{\sigma_N S}{N^2}\right)^2} \tag{33},$$

где σ_S – стандартное отклонение интенсивности сигнала, а σ_N – стандартное отклонение шума (для 100 точек шумовой зоны), рассчитанные автоматически в программе ImageJ.

¹Н и ²³Na MPT исследования головного мозга и ¹⁹F MPT исследования легких проводили на половозрелых самцах крысах Wistar весом 250–300 г. Визуализацию паренхимы легких в ¹Н MPT исследованиях и почек в ²³Na MPT исследованиях осуществляли на самцах мышах линии Balb/C весом 20-30 г.

До и после МРТ исследований животных содержали в виварии при температуре воздуха 20–23°С в пластиковых клетках при свободном доступе к пище и воде и естественном чередовании суточной освещенности в соответствии с нормативным документом [58], а организацию и проведение экспериментов *in vivo* выполняли в соответствии с российскими и международными правилами [59,60].

Для анестезии лабораторных животных в ¹Н и ²³Na MPT исследованиях применяли газовую смесь изофлурана и кислорода, а в ¹⁹F MPT исследованиях в качестве анестезии использовали 12% раствор хлоралгидрата, который вводили внутрибрюшинно из расчета 300 мг/кг веса животного. Во время проведения MPT исследований температура тела животных поддерживалась системой циркуляции теплой воды, которая подсоединена к платформе для укладки животного MP томографа. Также в процессе сканирования отслеживалось дыхание животных с помощью пневмодатчика, размещаемого под брюхом животного.

Для проведения ¹⁹F МРТ исследований *in vivo* анестезированных крыс интубировали и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких (ИВЛ), на вход которого подавалась дыхательная смесь, содержащая 70% SF₆ и 30% O₂. Дыхательную смесь готовили в пластиковом шаре объемом 25 л. Для этого сначала его заполняли кислородом с помощью кислородного концентратора Atmung LFY-I-3A в количестве 7.5 л, а затем газом SF₆ в количестве 17.5 л. Параметры ИВЛ устанавливали так, чтобы дыхание животного с максимально соответствовало его собственному дыханию в анестезированном состоянии: 55 – 60 вдохов с минуту.

Фиброз легких у лабораторных мышей моделировали однократным интратрахеальным введением мышам 80 мкг противоопухолевого

антибиотика блеомицина («Блеомицетин», ОАО «Лэнсфарм», Россия) в 30 мкл физиологического раствора [61].

Ишемию головного мозга моделировали за 48 часов до проведения МРТ сканирования путем односторонней окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) [62]. Для этого сначала делали разрез в области шеи животного, после чего накладывали лигатуру на внешнюю и внутреннюю сонную артерии и микрососудистую клипсу на общую сонную артерию, после чего перерезали внешнюю сонную артерию дистальнее наложения нити. Гепаринизированную нейлоновую нить диаметром 0.25 мм, покрытую силиконом, вводили через культю внешней сонной артерии во внутреннюю сонную артерию на глубину 19-20 мм (до перекрытия среднемозговой артерии) и фиксировали клипсой. Перекрытие кровотока сохраняли в течение 60 мин, после чего нить извлекали кровоснабжение В бассейне среднемозговой ИЗ сосуда, И артерии восстанавливалось.

ЧМТ моделировали методом градуированной открытой контузии мозга. Животное помещали в стереотаксическую установку, выбривали кожу на голове и разрезали по средней продольной линии. Череп над левой сенсомоторной корой (2.5 мм сбоку и 1.5 мм каудально от брегмы) высверливали резцом (диаметр отверстия 5 мм). Контузирующее устройство располагали над твердой мозговой оболочкой так, чтобы его опора располагалась на 3 мм ниже кости черепа. Цилиндрическую опорную плиту помещали в просверленное отверстие над твердой мозговой оболочкой. Травму вызывали весом (50 мг), падающим с высоты 10 см на опору [63].

2.2. ¹H MPT исследования

2.2.1. Измерение траекторий заполнения *k*-пространства

Специфика ИП UTE заключается в том, что при изменении любого из следующих параметров ИП появляется необходимость в измерении траекторий (иначе полученное MP изображение будет содержать артефакты наложения частот) – FOV, размер матрицы, величина полосы пропускания

частот (BW), форма и длительность РЧ импульса, плоскость сканирования. Данные параметры предполагалось подобрать оптимальными сразу для всех ядер (¹H, ¹⁹F и ²³Na). Так как наибольшего сигнала можно достичь от ядер водорода, измерение траекторий проводили на ядрах ¹H. Отметим, что время повторения *TR*, толщину среза (для 2D) и угол отклонения *FA* определяли отдельно для каждой области интереса и ядер (¹H, ¹⁹F и ²³Na), так как они не влияют на измеренные траектории.

FOV (10 см х 10 см) выбирали заведомо больше области интереса, чтобы избежать возможного появления артефактов наложения и кольцевых артефактов на MP изображениях. С целью достижения стандартного пространственного разрешения на MP изображении, получаемом на используемом MP томографе (≈ 0.8 х 0.8 мм/пиксель и 1.5 х 1.5 мм/пиксель), матрицу сканирования задавали равной 128 х 128 и 64 х 64, соответственно. В ИП UTE 2D задавали 5 срезов толщиной 1.5 мм, а в методике UTE 3D – 128 и 64 срезов, соответственно, что соответствует толщине среза ≈0.8 мм и ≈1.5 мм, соответственно.

Для определения оптимальной величины ВW для каждого из визуализируемых ядер получали MP изображения с различными значениями BW в диапазоне от 12.5 кГц до 70 кГц, а затем проводили сравнение полученных изображений по значениям SNR. Было определено, что наилучшее значение SNR для MP изображениях достигается при BW=25 кГц. Форму и длительность возбуждающего PЧ импульса выбирали исходя из достижения минимально возможного значения *TE* в каждом из протоколов. Для этого в ИП UTE 2D использовали прямоугольный импульс длительностью 0.02 мс.

Чтобы достичь минимального времени сканирования, *TR* задавали настолько малым, насколько позволяли аппаратные возможности имеющегося оборудования. Время сканирования для используемых ИП задавалось одинаковым (в МРТ исследованиях *in vivo* не более 15 минут). Измерение траекторий проводили для двух проекций: аксиальной и коронарной.

На рисунке 11 представлены МР изображения круглого фантома, полученные в ходе измерения траекторий. Изображения хорошего качества, без артефактов, что свидетельствует о правильности измеренных траекторий, которые могут быть использованы для получения МРТ изображений *in vivo*.



Рисунок 11 – ¹Н МР изображения фантома, полученные при измерении траекторий для ИП UTE 2D и UTE 3D с разрешением 1.5 х 1.5 мм/пиксель (А,В) и 0.8 х 0.8 мм/пиксель (Б,Г), соответственно.

Параметры оптимизированных последовательностей UTE 2D и UTE 3D для каждой области исследования представлены в таблице 3.

Область интереса	Метод	FOV (cm ²)	Разрешение (мм/пиксель)	Толщина среза (мм)	<i>FA</i> (град)	<i>ТЕ</i> (мс)	<i>TR</i> (мс)	<i>ТА</i> (мин)
Головной	UTE 2D		0.8 x 0.8		50	1	15	10
мозг (²³ Na)	UTE 3D		1.5 x 1.5	15	30	0.02	8	10
Почки	UTE 2D	10 - 10	0.8 x 0.8	1.5	50	1	15	10
(²³ Na)	UTE 3D		1.5 x 1.5		30	0.02	8	10
Легкие	UTE 2D	10 x 10	0.8 x 0.8	-	90	0.14	15	1.5 5.5
(¹⁹ F)	UTE 3D		1.5 x 1.5	1.5	90	0.02	8	10
Паренхима легких (¹ H)	UTE 3D		0.3 x 0.3	0.3	90	0.02	8	14

Таблица 3. Параметры оптимизированных ИП для каждой области интереса.

Отметим, что визуализацию паренхимы легких проводили с высоким разрешением 0.3 мм х 0.3 мм х 0.3 мм, так как метод ¹Н МРТ позволяет достигать более высокого SNR за счет большей концентрации ядер ¹Н в области сканирования, а значит, увеличение пространственного разрешения не приведет к ухудшению качества изображения.

2.2.2. ¹Н МРТ исследования паренхимы легких *in vivo*

Для определения возможности получения качественных ¹Н МРТ изображений паренхимы легких лабораторных мышей с применением отработанного протокола ИП UTE 3D проводили сканирование легких интактных мышей и мышей с фиброзом легких. Полученные изображения представлены на рисунке 12. Сканирование проводили в коронарной проекции.



Рисунок 12 – Посрезовые ¹Н МРТ изображения легких здоровой мыши (А) и мыши с фиброзом легких (Б).

Отработанный протокол UTE 3D позволил получить изображения мелких структур паренхимы легких (альвеолы, бронхи, капилляры). На MP изображениях легких с фиброзом видно, что паренхима легких покрыта более плотной соединительной тканью.

Таким образом, представляется возможным оценить степень развития фиброза паренхимы легких, что может впоследствии быть успешно применено в клинической практике в качестве неинвазивного метода диагностики заболеваний легких на ранних стадиях и делает актуальным дальнейшее проведение исследований заболеваний легких с применением этой методики.

2.3. ¹⁹F МРТ исследования

2.3.1. ¹⁹F MPT исследования на фантомах *in vitro*

¹⁹F МРТ исследования *in vitro* на фантомах проводили с целью определения оптимальных протоколов для получения качественных ¹⁹F МРТ изображений легких *in vivo*, в частности, определяли оптимальное значение для *FA*. Для этого сначала в программе TopSpin® v.2.0 получали ¹⁹F спектр ЯМР газа SF₆, находящегося в фантоме, имитирующем легкие крыс – рисунок 13. По полученному спектру в той же программе определяли резонансную частоту ядер ¹⁹F.



Рисунок 13 – структурная формула SF₆ и его ¹⁹F спектр ЯМР. Калибровка горизонтальной шкалы выполнена по хим. сдвигу трифторуксусной кислоты ($\delta = -76.55$ ppm).

Далее по полученному спектру определяли значение времени поперечной релаксации T_2 , а меняя время *TI* измеряли T_1 ядер ¹⁹F. Времена релаксации для SF₆ оказались следующими: $T_1 \approx 1.9$ мс; $T_2 \approx 1.2$ мс.

Так как время релаксации мало, а минимально достижимое время повторения для используемых протоколов UTE составляет TR=15 мс, то угол отклонения намагниченности *FA* согласно формуле (31) будет $\approx 90^{\circ}$.

Также получали ¹⁹F MP изображения фантомов с применением стандартной ИП FLASH 2D с аналогичными геометрическими параметрами и минимально возможными временами *TE* и *TR*. Отметим, что для ИП UTE 2D и FLASH 2D не использовался срез-кодирующий градиент, чтобы зарегистрировать максимально возможный сигнал от газа.

Основные параметры сканирования для используемых ИП приведены в таблице 4. Для каждого МР изображения фантома были измерены значения SNR, которые представлены в таблице 4.

ип	TA	TE	TR	Разрешение	Толщина	SNID
¥111	(мин)	(мс)	(мс)	(мм/пиксель)	среза (мм)	SINK
FLASH 2D	1.5	2	8	0.8 x 0.8		16 ± 5
FLASH 2D	5.5	2	8	0.8 x 0.8		24 ± 3
UTE 2D	1.5	0.14	15	0.8 x 0.8	-	63 ± 7
UTE 2D	5.5	0.14	15	0.8 x 0.8		113 ± 10
UTE 3D	1.5	0.02	8	1.5 x 1.5	15	33 ± 2
UTE 3D	10	0.02	8	1.5 x 1.5	1.3	85 ± 6

Таблица 4. Параметры ИП, применяемых в ¹⁹F МРТ исследованиях фантомов.

Как видно из таблицы 4, при использовании ИП UTE значения SNR получаются в 4 раз выше, чем при использовании стандартной методики FLASH при аналогичных параметрах сканирования.

На рисунке 14 представлены полученные изображения фантомов с фторированным газом SF₆.



Рисунок 14 – ¹⁹F MPT изображения фантома с газом SF₆, полученные с применением протоколов: FLASH 2D за 1 мин (A) и за 5 мин (Г), UTE 2D за 1 мин (Б) и за 5 мин (Д), UTE 3D за 1 мин (В) и за 10 мин (Е).

2.3.2. ¹⁹F MPT исследования легких крысы in vivo

¹⁹F МР изображения легких крыс *in vivo* получали с применением оптимизированной ИП UTE 2D и ИП UTE 3D – рисунок 15 и рисунок 16, соответственно.



Рисунок 15 – ¹⁹F МРТ изображения легких крысы. А: ИП UTE 2D (время сканирования 1 мин). Б: ИП UTE 2D (время сканирования 5 мин 30 с).

¹⁹F МР сканирование проводили при параметрах, определенных в исследованиях *in vitro* – таблица 4, спустя 5-10 минут после подачи дыхательной смеси в легкие лабораторных животных. Задержка перед началом исследования необходима для насыщения дыхательной системы животных фторированным газом.

Результаты ¹⁹F МРТ исследований *in vivo* показали, что применение ИП UTE для ¹⁹F МРТ фторированного газа SF₆ позволяет получать качественные изображения легких, на которых дифференцируются четкие контуры анатомических структур и хорошо различимы отделы легких. Более яркий сигнал с правой стороны обусловлен неоднородностью поля используемой катушки.

Посредством программы ImageJ была сформирована 3D реконструкция ¹⁹F MPT изображений, полученных с применением ИП UTE 3D за 10 минут. Полученная 3D реконструкция представлена на рисунке 16.



Рисунок 16 – 3D реконструкция ¹⁹F MP изображений легких крысы при ингаляции SF₆ с применением ИП UTE 3D в коронарной проекции.

Рисунок 16 наглядно демонстрирует, что трехмерная реконструкция ¹⁹F МР изображений легких лабораторных крыс с применением ИП UTE 3D позволяет достаточно точно визуализировать трахею с бронхами, рассмотреть всю дыхательную систему крысы на посрезовых изображениях, полученных с шагом в 1.5 мм при непрерывной подаче фторированного газа в легкие животного в течение 10 минут.

2.4. ²³Na MPT исследования

2.4.1. ²³Na MPT исследования на фантомах *in vitro*

Целью данных исследований являлось определение значений SNR для различных концентраций NaCl (C_{NaCl}) в образцах.

Отметим, что получение ²³Na MP изображений требует точной настройки на резонансную частоту ядер ²³Na и определения угла Эрнста. Поэтому до получения MP изображений фантомов получали их ²³Na спектры ЯMP, а калибровку мощности передатчика возбуждающего P4 импульса и угол Эрнста определяли на фантоме с насыщенным раствором NaCl. Типичные ²³Na спектры ЯMP фантомов с различной концентрацией NaCl представлены на рисунке 17. Для наглядности ²³Na спектры ЯMP от различных фантомов представлены на одном рисунке без привязки к частоте.



Рисунок 17 – ²³Na спектры ЯМР образцов с различной концентрацией NaCl: 1 – 15 ммоль/л, 2 – 45 ммоль/л, 3 – 70 ммоль/л, 4 – 100 ммоль/л, 5 – 150 ммоль/л.

Для определения угла Эрнста измеряли значения времен релаксации T_1 и T_2 , соответственно. Ядра ²³Na во всех фантомах имели следующие значения

времен релаксации: $T_1=51,5\pm0,6$ мс; $T_{2slow}=30,5\pm0,7$ мс. Исходя из значений *TR*, задаваемых в ИП, угол Эрнста варьировался от 30^0 до 50^0 .

Определив резонансную частоту ²³Na и угол Эрнста получали ²³Na MP изображения приготовленных фантомов. Параметры использованных протоколов представлены в таблице 5.

Мо	ИП	TR	TE	TA	Разрешение,	Толщина	SND	
JN⊵		¥111	(мс)	(мс)	(мин)	мм/пиксель	среза (мм)	SINK
1	FLASH 2D	50	3.5	10	0.8 x 0.8		$\approx 12\pm 1$	
2	UTE 2D	25	1.4	10	0.8 x 0.8		$\approx 15\pm 1$	
3	UTE 2D	25	1.4	10	1.5 x 1.5	1.5	$\approx 32\pm3$	
4	UTE 3D	8	0.02	10	1.5 x 1.5		$\approx 58\pm4$	
5	UTE 3D	15	0.02	10	0.8 x 0.8		$\approx 14\pm 2$	

Таблица 5. Параметры ИП, использованных в ²³Na MPT исследованиях *in vitro*.

Известно, что интенсивность сигнала линейно зависит от количества возбуждаемых ядер, а, значит, измерив значения SNR на изображениях и зная концентрацию натрия в исследуемом образце, можно построить зависимость SNR от концентрации натрия C_{NaCl} в области интереса, причем зависимость будет линейной. Графики зависимости значений SNR от C_{NaCl} в образцах представлены на рисунке 18.



Рисунок 18 – Графики зависимости SNR от C_{NaCl} в фантомах при использовании ИП FLASH 2D, UTE 2D и UTE 3D с разрешением 0.8 x 0.8 мм/пиксель (A) и с разрешением 1.5 x 1.5 мм/пиксель (Б).

Как видно из рисунка 18, максимальные значения SNR для образцов заданной концентрации получаются при использовании протоколов UTE 3D с разрешением 1.5 х 1.5 мм/пиксель и UTE 2D с разрешением 0.8 х 0.8 мм/пиксель.

Изображения, полученные с применением оптимизированных ИП FLASH 2D, UTE 2D и UTE 3D представлены на рисунке 19.



Рисунок 19 – ²³Na MPT изображения фантомов с концентрацией $C_{NaCl} = 45$ ммоль/л (A-B) и $C_{NaCl} = 100$ ммоль/л (Г-Е), полученные с применением ИП FLASH 2D (A,Г), ИП UTE 2D с разрешением 0.8 х 0.8 мм/пиксель (Б,Д) и ИП UTE 3D с разрешением 1.5 х 1.5 мм/пиксель (В,Е).

Таким образом, по результатам ²³Na MPT исследований *in vitro* с учетом известных данных по T_1 [34] были отобраны наилучшие протоколы для последующего их применения в ²³Na MPT исследованиях *in vivo*. Для достижения разрешения 0.8 x 0.8 мм/пиксель предпочтительно использовать протокол UTE 2D, а для разрешения 1.5 x 1.5 мм/пиксель – протокол UTE 3D.

2.4.2. ²³Na MPT исследования in vivo

Большой интерес представляет возможность применения ИП UTE для визуализации патологий головного мозга. Одной из таких патологий является ишемия. Из литературы известно, что при развитии ишемии наблюдается увеличение концентрации натрия в области очага ишемии – от 70 ммоль/л до 150 ммоль/л [46]. На рисунке 20 представлены ²³Na MP изображения головного мозга крысы с ишемией, полученные с использованием ИП FLASH 2D и UTE 2D, с параметрами сканирования, представленными в таблице 5.



Рисунок 20 – ²³Na MP изображения головного мозга крысы с ишемией, полученные с применением ИП FLASH 2D (А) и ИП UTE 2D (Б). Стрелками отмечена область ишемии. Контурами обозначен головной мозг крысы. Цифры указывают на концентрацию натрия в фантомах.

Также были получены ²³Na MP изображения головного мозга крысы с ишемией при использовании ИП UTE 3D. Соответствующие изображения представлены на рисунке 21. Для наглядности на рисунке 21 также представлены ¹Н MP изображения головного мозга крысы. Гиперинтенсивный сигнал на ¹Н и ²³Na MP изображениях соответствует области ишемии.



Рисунок 21 – ²³Na MP изображения головного мозга крысы с ишемией, полученные с применением ИП UTE 3D (A) и ¹H MPT изображения головного мозга, полученные с помощью ИП RARE (взвешенное по T_2) (Б). Контурами на ²³Na MP изображениях обозначен головной мозг крысы.

Как видно из рисунка 20 и рисунка 21, изображения, полученные с применением ИП UTE 2D и FLASH 2D, имеют одинаковое качество, в то время как на изображениях, полученных с применением ИП UTE 3D очаг ишемии более выражен. Применение ИП UTE 3D позволяет также визуализировать весь головной мозг.

Для определения концентрации натрия в области ишемии были построены графики зависимости значений SNR от C_{NaCl} для каждой использованной ИП – рисунок 22.



Рисунок 22 – Графики зависимости SNR от C_{NaCl} при использовании ИП FLASH 2D и UTE 2D с разрешением 0.8 х 0.8 мм/пиксель (A) и ИП UTE 3D с разрешением 1.5 х 1.5 мм/пиксель (Б) в ²³Na MPT исследованиях головного мозга крыс с ишемией. Оранжевым цветом отмечено измеренное значение C_{NaCl} в области ишемии.

По полученным графикам определяли C_{NaCl} в области ишемии головного мозга крысы. Результаты представлены в таблице 6 и соответствуют литературным данным с учетом погрешности [46].

ИП	SNR	С _{NaCl} , ммоль/л
FLASH 2D	4.9 ± 0.9	120 ± 15
UTE 2D	5.6 ± 0.7	123 ± 13
UTE 3D	28 ± 3	125 ± 22

Таблица 6. Значения SNR и C_{NaCl} в области ишемии.

Еще одной патологией головного мозга, при которой наблюдается существенное изменение концентрации натрия в тканях является черепномозговая травма (ЧМТ). На сегодняшний день в литературе фактически не представлены ²³Na MPT исследования головного мозга крыс после ЧМТ, что делает актуальным проведение данного исследования.

²³Na MP изображения головного мозга крысы с ЧМТ получали через сутки, 5 дней и 8 дней после моделирования ЧМТ с применением ИП FLASH 2D, UTE 2D и UTE 3D – рисунок 23. Для наглядности на данном рисунке также представлено ¹Н MP изображение головного мозга крысы, чтобы показать локализацию ЧМТ и сопоставить полученные ²³Na MP изображения.



Рисунок 23 – А: ¹Н МР изображение головного мозга крысы при ЧМТ ИП RARE (взвешенное по T_2). ²³Na MP изображения головного мозга крысы через 1 день (Б,Д,З), 5 дней (В,Е,И) и 8 дней (Г,Ж,К) с применением ИП FLASH 2D (Б-Г), UTE 2D (Д-Ж) и UTE 3D (З-К), соответственно. Белыми стрелками

отмечена область ЧМТ. Контурами на ²³Na MP изображениях обозначен головной мозг крысы.

Полученные ²³Na MP изображения головного мозга крысы с ЧМТ демонстрируют не только локализацию ЧМТ, но и отек ткани в области инициирования ЧМТ. Особенно хорошо отек ткани заметен на ²³Na MP изображениях, полученных с использованием ИП UTE 3D.

Также, как и в ²³Na MPT исследованиях с ишемией головного мозга оценивали концентрацию натрия непосредственно в области ЧМТ. Для этого строили графики зависимости SNR от C_{NaCl} – рисунок 24.



Рисунок 24 – Графики зависимости значений SNR от C_{NaCl} при использовании ИП FLASH 2D и UTE 2D с разрешением 0.8 х 0.8 мм/пиксель (А-В) и ИП UTE 3D с разрешением 1.5 х 1.5 мм/пиксель (Г-Е) через 1 день (А,Г), 5 дней (Б,Д) и 8 дней (В,Е) после моделирования ЧМТ головного мозга крыс. Оранжевым цветом отмечено измеренное значение C_{NaCl} в области ЧМТ.

По полученным графикам определяли C_{NaCl} в области ЧМТ на 1 день, 5 день и 8 день соответственно. Измеренные значения SNR и C_{NaCl} представлены в таблице 7.

	FLASH 2D		UTE 2D		UTE 3D	
День	SNR	С _{NaCl} , ммоль/л	SNR	С _{NaCl} , ммоль/л	SNR	С _{NaCl} , ммоль/л
1 день	2.1 ± 0.2	79 ± 12	2.7 ± 0.5	81 ± 15	21 ± 2	83 ± 17
5 день	3.8 ± 0.3	115 ± 12	4.7 ± 0.4	120 ± 10	36 ± 3	128 ± 20
8 день	3.2 ± 0.3	92 ± 13	3.7 ± 0.3	95 ± 10	26 ± 2	97 ± 16

Таблица 7. Значения SNR и C_{NaCl} в области ЧМТ на протяжении 8 дней наблюдения.

Из литературы известно, что концентрация натрия увеличивается в ≈1.5 раза относительно нормального значения на 1 сутки, а на 5 сутки оказывается максимальной, после чего следует уменьшение концентрации. Данные представлены в таблице 7 совпадают с данными из литературы в пределах погрешности [47].

Актуальной задачей является также визуализация натрия в почках. Концентрация натрия в почках является индикатором нормального функционирования почек.

²³Na MP изображения почек мыши получали с применением ИП UTE 2D и UTE 3D. Полученные ²³Na MP изображения совмещали с ¹H MP изображениями всего тела мыши – рисунок 25.



Рисунок 25 – ²³Na MP изображения почек мыши, полученные с применением ИП UTE 2D (A) и UTE 3D (Г), ¹Н MP изображения всего тела мыши (Б,Д) и совмещенные ¹Н MPT изображения, полученные с помощью ИП RARE (взвешенные по T_1) и ²³Na MPT изображения (В, Е), соответственно. Стрелками отмечен ²³Na сигнал левой почки и местоположение почки.

Как следует из рисунка 25, наиболее интенсивный ²³Na сигнал ЯМР на МР изображениях соответствует левой почке мыши. Правая почка, вероятно, была расположена на более отдаленном расстоянии от катушки, и чувствительности катушки не хватило для визуализации почки.

Концентрацию натрия в левой почке мыши определяли аналогично исследованиям на головном мозге крысы. Для этого были построены графики зависимости SNR от C_{NaCl} – рисунок 26. В данном исследовании также использовались микрофантомы в качестве реперных точек для определения концентрации натрия, однако так как визуализация проводилась в коронарной проекции, на рисунке 25 они не представлены.



Рисунок 26 – График зависимости SNR от C_{NaCl} при использовании ИП UTE 2D с разрешением 0.8 х 0.8 мм/пиксель (A) и ИП UTE 3D с разрешением 1.5 х 1.5 мм/пиксель в ²³Na MPT исследованиях почек мыши. Оранжевым цветом отмечено измеренное значение C_{NaCl} для левой почки мыши.

Так как используемое пространственное разрешение не позволяет отделить ²³Na сигнал коркового и мозгового слоя почки, по построенным зависимостям определяли среднее значение C_{NaCl} в почках. Полученные данные представлены в таблице 8, которые совпадают с данными, представленными в литературе в пределах погрешности [35].

ИП	SNR	$\mathrm{C}_{\mathrm{NaCl}}$, ммоль/л
UTE 2D	8.0 ± 0.8	69.4 ± 7.3
UTE 3D	32.2 ± 2.7	67.0 ± 14.2

Таблица 8. Значения SNR и C_{NaCl} в левой почке мыши.

Таким образом, в работе показано, что применение ИП UTE 2D и UTE 3D позволяет получать более качественные ²³Na MP изображения, чем стандартная ИП FLASH при одинаковом разрешении за одно и тоже время сканирования.

Показано, что ИП UTE 2D и UTE 3D могут применяться для визуализации головного мозга крысы (здорового и с патологиями), а также почек мыши. Кроме того, возможность получения зависимости SNR от C_{NaCl} в области интереса позволяет неизвазивным методом определять C_{NaCl} в исследуемой области, а также наблюдать изменение C_{NaCl} при развитии различных патологий (ЧМТ, ишемия), что делает применение данного метода важным диагностическим инструментом.

ВЫВОДЫ

- Определены оптимальные параметры для получения высокоинформативных ¹H, ¹⁹F и ²³Na MP изображений. В частности, показано, что для достижения разрешения до 0.8 х 0.8 мм/пиксель предпочтительно использовать протокол UTE 2D, а для разрешения 1.5 х 1.5 мм/пиксель – протокол UTE 3D.
- Измерены траектории для ИП UTE 2D и UTE 3D с оптимизированными параметрами, необходимые для проведения МРТ исследований *in vivo*.
- С помощью метода ¹Н МРТ и ИП UTE 3D получены ¹Н МР изображения паренхимы легких интактных мышей и мышей с фиброзом легких с пространственным разрешением 0.3 х 0.3 х 0.3 мм/пиксел.
- С помощью метода ¹⁹F МРТ и ИП UTE 3D получены высокоинформативные МР изображения структуры легких крысы за 10 минут сканирования. По полученным МР изображениям сформирована 3D реконструкция ¹⁹F МРТ изображений в коронарной проекции.
- С помощью метода ²³Na MPT с использованием ИП UTE 2D и UTE 3D ²³Na MPT изображения и предварительные получены данные 0 концентрации С_{NaCl} в области ишемии и ЧМТ головного мозга крыс в 48 динамических исследований спустя часов результате после инициирования ишемии и в течение 8 дней после ЧМТ, изображения здровых почек мыши и среднее значение концентрации C_{NaCl} в них. Показано, что концентрация C_{NaCl} в области ишемии близка к внеклеточному значению, а при ЧМТ С_{NaCl} достигает максимума на 5 день после моделирования ЧМТ. Исследование здСреднее значение С_{NaCl} в здоровых почках мыши соответствует норме.
- Применение ИП UTE 3D для визуализации ядер с коротким T₂ является более предпочтительным, чем применение ИП UTE 2D. Более короткое *TE* за счет отсутствия селекции среза в ИП UTE 3D позволяет получать MP изображения с более высокими значениями SNR.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе наглядно продемонстрирована возможность реализации импульсных последовательностей с ультракоротким временем эхо UTE 2D и UTE 3D на магнитно-резонансном томографе с магнитным полем 7.05 Тл.

Импульсные последовательности UTE 2D и UTE 3D были применены для решения актуальных задач в мультиядерной МРТ.

Методом ¹Н МРТ проведены исследования по визуализации фиброза легких у лабораторных мышей. Импульсная последовательность UTE 3D позволила получить изображения мелких структур паренхимы легких (альвеолы, бронхи, капилляры). На МР изображениях легких с фиброзом паренхима имеет более сильный сигнал по сравнению со здоровой тканью паренхимы, что свидетельствует о том, что при фиброзе она покрыта плотной соединительной тканью.

Методом ¹⁹F МРТ исследованы легкие лабораторных крыс с помощью фторированного газа SF₆. Трехмерная реконструкция ¹⁹F МР изображений структур легких лабораторных крыс с применением ИП UTE 3D позволила достаточно точно визуализировать трахею с бронхами, а также рассмотреть отделы легких крысы.

Методом ²³Na MPT исследованы такие патологии головного мозга крыс, как ишемия и ЧМТ, а также продемонстрирована возможность получения ²³Na MP изображений почек мышей. Показано, что метод ²³Na MPT позволяет неизвазивным методом определять концентрацию натрия в исследуемой области, а также наблюдать изменение концентрации натрия при динамическом исследовании различных патологий (ЧМТ, ишемия), что делает применение данного метода важным диагностическим инструментом.

Таким образом, импульсные последовательности UTE 2D и UTE 3D успешно внедрены в программное обеспечение MP томографа, что позволило расширить его диагностические возможности.

ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Автор выражает благодарность Силачеву Денису Николаевичу за предоставление лабораторных животных для выполнения работы и моделирование ишемии головного мозга крыс, Данилиной Татьяне Игоревне за моделирование черепно-мозговой травмы крыс, Павловой Ольге Сергеевне за помощь в интубации крыс для проведения ¹⁹F МРТ исследований легких лабораторных крыс, а также Садыхову Эльнуру Гусейновичу за консультацию по вопросам проведения ²³Na MPT исследований.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- Damian J. Tyler, Matthew D. Robson, R. Mark Henkelman, Ian R. Young, Graeme M. BydderJ Magnetic resonance imaging with ultrashort TE (UTE) PULSE sequences: technical considerations // Magn Reson Imaging, 2007, 25(2), pp. 279–289.
- Johnson K.M., Fain S.B., Schiebler M.L., Nagle S. Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI // Magn Reson Med, 2013, 70(5), pp. 1241–1250.
- Failo R., Wielopolski P.A., Tiddens H.A., Hop W.C., Mucelli R.P., Lequin M.H. Lung morphology assessment using MRI: a robust ultra-short TR/TE 2D steady state free precession sequence used in cystic fibrosis patients // Magn Reson Med, 2009,61, pp. 299–306.
- Wolf U., Scholz A., Terekhov M., Muennemann K., Kreitner K., Werner C., et al. Fluorine-19 MRI of the lung: first human experiment //Proc 16th Annual Meeting of ISMRM, 2008 p.3207.
- Nielles-Vallespin S., Weber M.A., Bock M., Bongers A., Speier P., Combs S.E., Wohrle J., LehmannHorn F., Essig M., Schad L.R. 3D radial projection technique with ultrashort echo times for sodium MRI: clinical applications in human brain and skeletal muscle // Magn Reson Med,2007,57, pp.74–81.
- Twieg D. The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods // Medical Physics, 1983, 10 (5), pp. 610–21.
- 7. Bernstein M. A., King K. F., ZhouX. J. Handbook of MRI pulse sequences //Amsterdam: Academic Press, 2004, pp. 897-928.
- Марусина М.Я., Казначеева А.О. Современные виды томографии.
 Учебное пособие. СПб: СПбГУ ИТМО, 2006. 132 с.
- Robert W. Brown., Yu-Chung N. Cheng., Mark Haacke, Michael R. Thompson, Ramesh Venkatesan Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design, Second Edition, 2014, pp. 297-323.

- Zhang S., Block K.T., Frahm J. Magnetic resonance imaging in real time: Advances using radial FLASH // Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2010, 31 (1), pp. 101–109.
- 11. Manual for Bruker Paravision 5.1 https://www.bruker.com
- 12. Tibiletti M., Anatomical and functional lung imaging with MRI Dissertation to Obtain the Doctoral Degree of Human Biology (Dr. biol. hum.),Ulm University Medical Center Department of Internal Medicine II Head
- 13. Greengard L.,Lee J.-Y. Accelerating the nonuniform fast Fourier transform // SIAM Rev., 2004, vol. 46, pp. 443-454.
- Rasche V., Proksa R., Sinkus R., P. Bornert P., and Eggers H.. Resampling of data between arbitrary grids using convolution interpolation //IEEE Trans Med Imaging, 1999, 18(5), pp.385–392.
- 15. Larson P.E.Z., Han M.S., Krug R., et al. Ultrashort echo time and zero echo time MRI at 7T // MAGMA, 2016,29, pp. 359–370.
- Hatabu H., Chen Q., Stock K.W., Gefter W.B., Itoh H. Fast magnetic resonance imaging of the lung. // Eur J Radiol, 1999, 29, pp.114–132.
- Zurek M. Short echo time MR Imaging of the lungs: methods and applications for experimental models of lung diseases in rodents //Université Claude Bernard, 2010.
- Takahashi M., Kubo S., Kiryu S., Gee J., Hatabu H. MR microscopy of the lung in small rodents. //Eur J Radiol, 2007, 64, pp. 367–374.
- Gewalt S.L., Glover G.H., Hedlund L.W., Cofer G.P., MacFall J.R., Johnson G.A. MR microscopy of the rat lung using projection reconstruction. // Magn Reson Med, 1993, 29, pp. 99–106.
- 20. Bergin C.J., Pauly J.M., Macovski A. Lung parenchyma: projection reconstruction MR imaging // Radiology,1991, 179, pp.777–781
- Kuethe D.O., Adolphi N.L., Fukushima E. Short data-acquisition times improve projection images of lung tissue. // Magn Reson Med, 2007, 57, pp. 1058–1064.

- Lin, S. P., Song, S. K., Miller, J. P., Ackerman, Direct, longitudinal comparison of 1H and 23Na MRI after transient focal cerebral ischemia. Stroke.// J. J., & Neil, J. J. 2001, 32, pp. 925–932.
- 23. LaVerde, G. C., Jungreis, C. A., Nemoto, E., & Boada, F. E. Sodium time course using 23Na MRI in reversible focal brain ischemia in the monkey.// Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2009,30, pp. 219–223.
- 24. Schmieder A.H., Caruthers S.D., Keupp J., Wickline S.A., Lanza G.M. Recent advances in 19 fluorine magnetic resonance imaging with perfluorocarbon emulsions. Engineering (Beijing), 2015,1, pp. 475–89
- Gutberlet M., Vogel-Claussen J. Fluorinated-Gas MRI. In: Kauczor HU., Wielpütz M.O. (eds) MRI of the Lung // Medical Radiology. Springer, Cham, 2017, pp. 125-135.
- Kuethe D.O., Caprihan A., Fukushima E., Waggoner R.A. Imaging lungs using inert fluorinated gases. //Magn Reson Med, 1998, 39, p. 858.
- 27. Wolf U., Scholz A., Terekhov M., Muennemann K., Kreitner K., Werner C., et al. Fluorine-19 MRI of the lung: first human experiment.// Proc 16th Annual Meeting of ISMRM ,2008, p.3207.
- 28. Couch M.J., Ball I.K., Li T., Fox M.S., Littlefield S.L., Biman B., et al. Pulmonary ultrashort echo time 19F MR imaging with inhaled fluorinated gas mixtures in healthy volunteers: feasibility. //Radiology, 2013,269, p. 9039.
- Wagner P.D. The multiple inert gas elimination technique // Intens Care Med, 2008, 34, pp.994-1001.
- 30. Couch M.J., Ouriadov A.V., Albert M.S., Pulmonary Imaging Using ¹⁹F MRI of Inert Fluorinated Gases // Hyperpolarized and Inert Gas MRI From Technology to Application in Research and Medicine,2017, pp. 279-292
- 31. Ouriadov A.V., Alber M.S. ,Heidelberger E., Lauterbur P.C. Gas phase 19F-NMR zeugmatography: a new approach to lung ventilation imaging// Proc 1st Ann Meeting Soc Magn Reson Med, 1982, p.701.
- 32. Jerschow A. From nuclear structure to the quadrupolar NMR interaction and high-resolution spectroscopy.// Prog NMR Spectrosc.2005, 46, pp.63–78.

- Madelin G., Lee J. S., Regatte R. R., Jerschow A. Sodium MRI: Methods and applications // Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 2014, 79, pp.14-47.
- 34. Sadykhov E.G., Pirogov Yu.A., Anisimov N.V., Gulyaev M.V., Pavlovskaya G.E., Meersmann Thomas, Belyaev V.N., Fomina D.V. Magnetic resonance imaging on sodium nuclei: potential medical applications of 23Na MRI // Applied Magnetic Resonance. 2018, Vol. 49, № 9. p. 925–957.
- Zöllnera F. G., Konstandina S., Lommena J., Budjanc J., Schoenbergc S. O., Schada L. R., Hanederc S., Maudsley A.A., Hilal S.K. Quantitative sodium MRI of kidney. Biological aspects of Na-23 imaging. // British Med Bull, 1984, 40, pp. 165–166.
- 36. Beckmann N., Tigani B., Sugar R., Jackson A.D., Jones G., Mazzoni L., and Fozard J.R., Noninvasive detection of endotoxininduced mucus hypersecretion in rat lung by mri //Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 283(1), pp. 22– 30.
- 37. Zurek M. Short echo time MR Imaging of the lungs: methods and applications for experimental models of lung diseases in rodents // Université Claude Bernard, 2010.
- Takahashi M., Kubo S., Kiryu S., Gee J., Hatabu H. MR microscopy of the lung in small rodents. //Eur J Radiol, 2007, 64, pp. 367–374.
- Grodd W., Klose U. Sodium-MR-imaging of the brain initial clinical-results.
 //Neuroradiology, 1988, 30, pp. 399–407.
- 40. Boada F.E., Gillen J.S., Shen G.X., Chang S.Y., Thulborn K.R. Fast three dimensional sodium imaging. //Magn Reson Med, 1997, 37, pp. 706–715.
- Parrish T.B., Fieno D.S., Fitzgerald S.W., Judd R.M. Theoretical basis for sodium and potassium MRI of the human heart at 1.5 T. //Magn Reson Med. 1997, 38, pp.653–661.
- 42. Zhang J., Feng L., Otazo R., Kim S.G. Rapid dynamic contrast-enhanced MRI for small animals at 7T using 3D ultra-short echo time and golden angle radial sparse parallel MRI. // Magn Reson Med, 2018.

- 43. Thulborn K.R., Lu A.M., Atkinson I.C, Damen F., Villano J.L. Quantitative sodium MR imaging and sodium bioscales for the management of brain tumors. //Neuroimaging Clin N Am. 2009, 19, pp.615–624.
- 44. Fleysher L., Oesingmann N., Brown R., Sodickson D.K., Wiggins G.C., Inglese M. Noninvasive quantification of intracellular sodium in human brain using ultrahigh-field MRI. //NMR Biomed, 2013, 26(1) pp. 9-19.
- 45. Boada F. E., Qian Y., Nemoto E., Jovinn T., Jungreis C., Jones S. C., et al. Sodium MRI and the assessment of irreversible tissue damage during hyperacute stroke. //Translational Stroke Research, 2012, 3, pp.236–245.
- 46. Lee, K.C., Yu, J.F., Lee, Y.S. et al. In Vivo Sodium MRI for Mouse Model of Ischemic Stroke at 7 T: Preliminary Results // J. Med. Biol. Eng., 2015, 35, pp.643-650.
- 47. Jones S.C., Kharlamov A., Yanovski B., Kim D.K., Easley K.A., Yushmanov V.E., Ziolko S.K., Boada F.E. Stroke onset time using sodium MRI in rat focal cerebral ischemia. //Stroke, 2006 ,37,pp. 883–888
- 48. Сочетанная травма и травматическая болезнь (общие и частные вопросы патогенеза, клиника, лечение) / под. ред. С. А. Селезнева, В. А. Черкасова. Пермь, 1999. 331 с.
- 49. Диагностика и патофизиологические механизмы водно-электролитных нарушений при шоке / В. Д. Слепушкин и [др.] // Ортопед., травматол. 1979. № 2. С. 24-27.
- 50. Grover H., Qian Y., F.E. Boada F.E., Lakshmanan K., S. Flanagan S., and Lui Y.W. MRI Evidence of Altered Callosal Sodium in Mild Traumatic Brain Injury // AJNR Am J Neuroradiol, 2018, 39(12), pp. 2200-2204.
- 51. Колчерина В.В., Лунева С.Н., Стогов М.В. Влияние черепно-мозговой травмы на электролитный обмен у людей, проживающих в условиях Крайнего Севера // Гений Ортопедии, 2008, № 2, с. 28-30.
- 52. Pascual J.M., Solivera J., Prieto R., Barrios L., López-Larrubia P., Cerdán S., Roda J.M. Time course of early metabolic changes following diffuse traumatic

brain injury in rats as detected by (1)H NMR spectroscopy. // J Neurotrauma, 2007, 24(6), pp. 944-959.

- 53. Wright D.K., Trezise J., Kamnaksh A., et al. Behavioral, blood, and magnetic resonance imaging biomarkers of experimental mild traumatic brain injury// Sci Rep, 2016, 6, 28713, pp.1-16.
- 54. James J., Lin C., Stark H., Dale B., Bansal N. Optimization and characterization of sodium MRI using 8-channel 23Na and 2-channel 1H RX/TX coil.// 13th International Conference on Biomedical Engineering; Springer, 2009, p. 138-141
- Maril N., Margalit R., Mispelter J., Degani H. Functional sodium magnetic resonance imaging of the intact rat kidney. //Kidney Int., 2004, 65(3), pp.927– 935.
- 56. Kalayciyan R., Wetterling F., Neudecker S., Haneder .S, Gretz N., Schad L.R., Bilateral kidney sodium-MRI: enabling accurate quantification of renal sodium concentration through a two-element phased array system. //J. Magn. Reson. Imaging, 2013, 38(3), pp. 564–572.
- 57. https://imagej.nih.gov/ij/
- **58.** СП 2.2.1.3218-14 Санитарно-эпидемиологические требования к оборудованию устройству, содержанию экспериментально-И биологических (вивариев). Постановление клиник главного Российской Федерации государственного санитарного врача OT 29.08.2014 №51. http://docs.cntd.ru/ document/420219460
- 59. Об утверждении Правил лабораторной практики // Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.08.2010 №708н., http://docs.cntd.ru/document/902232487
- 60. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Eighth Edition, Washington// The National Academies Press, 2011, pp.220.
- 61. Скурихин Е.Г., Хмелевская Е.С., Першина О.В., Андреев Т.В., Ермолаева Л.А., Крупин В.А., Ермакова Н.Н., Резцова А.М., Степанова И.Э., Дыгай А.М. Механизмы противовоспалительного и антифибротического

действия симпатолитика в условиях токсического пневмофиброза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2012,153 (5), с.590-595

- 62. Силачев Д. Н., Усатикова Э. А., Певзнер И. Б., Зорова Л. Д., Бабенко В. А., Гуляев М. В., Пирогов Ю. А., Плотников Е. Ю., Зоров Д. Б. Влияние наркозных препаратов на эффективность удаленного ишемического прекондиционирования // Биохимия, 2017, 82(9), с. 1296-1308.
- 63. Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Babenko V.A., Danilina T.I., Zorov L.D., Pevzner I.B., Zorov D.B., Sukhikh G.T. Intra-Arterial Administration of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells Promotes Functional Recovery of the Brain After Traumatic Brain Injury //Bull Exp Biol Med., 2015, 159(4), pp. 528-533.