

ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МН(II) С ДИМЕРКАПТОЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ КАК ПАРАМАГНИТНОГО ВЕЩЕСТВА ДЛЯ КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ ПРИ МР-ТОМОГРАФИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ФИБРОЗНО-ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Усов В.Ю.^{1,2}, Белянин М.А.², Коваленко А.Ю.³, Безлепкин А.И.¹, Филимонов В.Д.², Шимановский Н.А.⁴

Цель исследования. В ходе разработки парамагнитного контрастного препарата для визуализации опухолевых поражений, лишённого риска высвобождения гадолиния, изучили накопление комплекса Mn-ДМСА (димеркаптосукцинат марганца) у животных с фиброзно-эпителиальными опухолями лицевой области.

Материалы и методы. Комплекс Mn-ДМСА был получен с использованием нанопорошковой технологии в один этап из оксида или карбоната марганца(II) и димеркаптоянтарной кислоты, путем их смешения в эквимольных количествах в виде нанопорошков с частицами 70-80 нм, с добавлением следовых количеств воды и экспозицией в течение 3 часов в такой смеси, с последующим растворением в физиологическом растворе и получением в итоге 0,5 М раствора Mn-ДМСА при pH= 6,5-7,2 (избыток ДМСА составлял 0,5-0,9%). Препарат Mn-ДМСА вводился внутривенно медленно спящим под медикаментозной анестезией животным (7 кошек и 2 собаки, все - ветеринарные пациенты с предварительно клинически выявленными опухолями носоглотки), в количестве 0,05 мл 0,5 М раствора на кг массы тела. T1-взвешенные изображения получали при TR=500 мс, TE=15 мс в сагиттальных, аксиальных и фронтальных плоскостях (толщина среза 2-2,5 мм, в матрицу 256x256x, поле зрения 200x200 мм).

Поглощение оценивалось визуально как изменение в интенсивности T1-взвешенного сигнала МРТ и количественно, с расчетом индекса усиления (ИУ) T1-ВИ МРТ, как отношение интенсивностей на элемент изображения: ИУ=(Средняя интенсивность T1-сигнала) Mn-DMSA / (Средняя интенсивность T1-сигнала) исходная. У трех животных оценивалась кинетика поглощения контрастного препарата в опухоли в течение 12-15 минут с записью T1-сигнала МРТ каждые полминуты и взятием проб крови, с последующим расчетом констант переноса из крови в опухоль по Гьедде-Рутланду-Патлаку.

Результаты. Спин-решеточная релаксивность R1 для комплекса Mn-ДМСА составила 3,2 1/(с*мм). Визуально на T1-взвешенных спин-эхо изображениях во всех случаях Mn-ДМСА вызывал усиление интенсивности изображения опухоли в целом, наиболее интенсивно в периферических отделах и в меньшей степени в центральных. Величины ИУ>1,29 для периферических отделов опухолей (в среднем ИУ=1,62±0,12), в центральных участках ИУ = 1,23 ± 0,07. Нормальные мышечные структуры не накапливали Mn-ДМСА, при ИУ = 1,07 ± 0,03. Константа скорости переноса из крови в ткань ккровь-ткань < 0,12 мл/мин/100 г ткани для всех неопухолевых структур и > 0,24 мл/мин/100 г ткани в васкуляризированных отделах опухоли; с медленной обратной диффузией и кткань - кровь < 0,04 мл/мин/100 г ткани.

Заключение. Парамагнитное комплексное соединение Mn-ДМСА обеспечивает достоверное усиление сигнала фиброзно-эпителиальных опухолей в T1-взвешенных изображениях. Комплекс Mn-ДМСА может служить в качестве субстанции для дальнейшей разработки парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований.

Ключевые слова: МРТ, парамагнитное контрастное усиление, опухоли носоглотки, Mn-димеркаптосукцинат, Mn-ДМСА.

Контактный автор: Усов Владимир Юрьевич, e-mail: mrptomsk@yandex.ru

1 - НИИ кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской Академии наук.

2 - ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет.

3 - ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет.

г. Томск, Россия.

4 - ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева. г. Москва, Россия.

Для цитирования: Усов В.Ю., Белянин М.Л., Коваленко А.Ю., Безлепкин А.И., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л. Исследование комплекса $\text{Mn}(\text{II})$ с димеркаптоянтарной кислотой как парамагнитного вещества для контрастного усиления при мр-томографии злокачественных фиброэпителиальных опухолей в эксперименте. REJR 2017; 7(4):108-116. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-4-108-116.

Статья получена: 06.09.17

Статья принята: 20.11.17

EVALUATION OF MANGANESE DIMERCAPTOSUCCINATE (MN-DMSA) COMPLEX AS CONTRAST AGENT FOR PARAMAGNETIC ENHANCEMENT IN MRI STUDIES OF MALIGNANT FIBROEPITHELIAL TUMORS IN ANIMALS

Ussov W. Yu.^{1,2}, Belyanin M. L.², Kovalenko A. Yu.³, Bezlepkin A. I.¹, Filimonov V. D.², Shimanovsky N.L.⁴

Purpose. To develop a Mn-based paramagnetic contrast agent for imaging of tumor processes, employing avidity of dimercaptosuccinic acid (DMSA) to various neoproliferative structures, and for this aim we tested the paramagnetic complex Mn-DMSA in animals with fibroeous nasal tumors.

Materials and Methods. Complex Mn-DMSA was obtained using nanopowder technology from manganese (II) carbonate and dimercaptosuccinic acid mixed together with addition of trace amounts of water, and then dissolved in buffered saline, delivering finally the 0,5M solution of Mn-DMSA at pH=6,5. The Mn-DMSA was injected intravenously slowly to sleeping animals (7 cats and 2 dogs, all veterinary patients, with fibroepithelial nasopharyngeal tumors), as much as 0,05 ml of 0,5M solution per Kg of BW. MRI scanning in T1-weighted spin-echo mode has been carried out with TR = 500 ms and TE = 15 ms, in sagittal, axial and frontal slices as thin as 2-2,5 mm, to the matrix 256x256, with the field of view not larger than 200 x 200 mm. The uptake was reported visually as change in intensity of T1-w MRI scans and quantitatively, with calculating for the T1-w MRI images the index of enhancement (IE) of intensity per voxel, as : $IE = (\text{MeanInt of T1-w.MRI})_{\text{Mn-DMSA}} / (\text{MeanInt of T1-w.MRI})_{\text{pre-contrast}}$.

Results. The R1 relaxivity of Mn-DMSA was obtained as 3,2 1/(s*mM). Visually on whole-body T1-w. SE scans the Mn-DMSA induced increase of intensity of the tumor, most prominent in the peripheral areas of tumor and less intense over the central non-perfused areas. The values of the IE were over 1,29 ($IE = 1,62 \pm 0,12$) for all peripheral parts of tumors, whereas only $1,23 \pm 0,08$ in central regions. The normal musculoskeletal tissues did not enhance after Mn-DMSA injection, with $IE = 1,07 \pm 0,03$. The uptake k_{blood-tissue} constants were as little as < 0,12 ml/min/100 g for non-tumor tissues and over 0,24 ml/min/100 g in vascularised regions of tumors, with slow back diffusion and k_{tissue-blood} < 0,04 ml/min/100 g.

Conclusion. Paramagnetic complex Mn-DMSA provides obvious intense enhancement of musculoskeletal tumors in T1-SE MRI, demonstrates intermediate relaxivity R1, it is non-toxic and makes possible to image tumor processes in animals. The Mn-DMSA complex can be suggested as basic molecule for design of Mn paramagnetic agent for tumor imaging.

Keywords: MRI, paramagnetic contrast enhancement, nasopharyngeal tumors, Mn-dimercaptosuccinate, Mn-DMSA.

Corresponding author: Ussov W. Yu., e-mail: mritomsk@yandex.ru

For citation: Ussov W. Yu., Belyanin M. L., Kovalenko A. Yu., Bezlepkin A. I., Filimonov V. D., Shimanovsky N.L. Evaluation of manganese dimercaptosuccinate (mn-dmsa) complex as contrast agent for paramagnetic enhancement in mri studies of malignant fibroepithelial tumors in animals. REJR 2017; 7(4):108-116. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-4-108-116

Received: 06.09.17

Accepted: 20.11.17

1 – Institute of Cardiology, Tomsk National research medical Center of the Russian Academy of Sciences.
2 – National research Tomsk Polytechnic University.
3 – Siberian state medical university. Tomsk, Russia.
4 – N.I. Pirogov Russian National research medical University, department of molecular pharmacology and radiobiology. Moscow, Russia.

Парамагнитное контрастное усиление было предложено впервые Э.А. Андроникашвили и соавт. еще в середине 1960-х годов в ходе исследований времен релаксации T1 и T2 опухолевых тканей, а затем были изучены в ходе экспериментальных исследований соединений Mn, Co и Zn, которые одновременно являются металлами-парамагнетиками и при этом также важными микроэлементами организма [1 - 3]. Дальнейшие исследования в эксперименте и клинике показали, что полиацетатные комплексы Gd - Магневист, Омнискан, Гадовист, Оптимарк, Вьюгам и др. - существенно превосходят другие вещества и соединения по диагностическим возможностям при широчайшем круге заболеваний, несмотря на свой неспецифический характер поглощения в тканях [4].

В настоящее время для существующих неспецифических контрастных препаратов - комплексов Gd диагностические показания при наиболее распространенных и социально значимых заболеваниях и вопросы методики их применения в МРТ достаточно хорошо изучены. Поэтому дальнейший прогресс в парамагнитном контрастировании для более ранней и патофизиологически обоснованной МРТ-диагностики во все большей степени оказывается связан с созданием парамагнетиков, специфически визуализирующих атеросклероз, опухолевые поражения, воспалительные процессы, рецепторные механизмы [5]. Безусловной органоспецифичностью в отношении патологии паренхимы печени обладает гадолиний-содержащий комплекс - Примовист [6]. Других гадолиний-содержащих специфических контрастных препаратов с такой выраженной гепатоспецифичностью пока нет, что, возможно, обусловлено категорическим абсолютным запретом на высвобождение гадолиния из молекул контраста в плазму, которое влечет тяжелые токсические осложнения [7, 8].

В то же время радионуклидная диагностика и, в частности, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) располагает широким спектром радиофармпрепаратов - комплексообразователей радионуклида ^{99m}Tc , которые обладают несомненной органотропностью и специфичностью и благодаря этому широко и успешно используются в диагностической практике широчайшего круга патологий [9].

Ближайшими соседями по группе VII в Менделеевской таблице для ^{99m}Tc являются рений (Re) и марганец (Mn), хелатирование которых такими комплексообразователями, как дипиридоксальдифосфат, гексаметилпропиленаминоксим, метоксиизобутил-

изонитрил весьма сходно [10]. В то же время Mn(II) представляет собой один из наиболее сильных парамагнетиков, лишь незначительно уступающий по показателю спин-решеточной релаксивности R1 признанному лидеру - Gd(III). Поэтому представляется вполне обоснованным, попытаться использовать комплексообразователи, первоначально предложенные для радионуклидных исследований с ^{99m}Tc , для получения контрастных парамагнитных веществ на основе Mn для МР-томографии. Ранее была показана возможность использования для визуализации перфузии миокарда в эксперименте соединения Mn-метоксиизобутилзонитрила (Mn-МИБИ, перфоманг) и комплекса Mn с модифицированной жирной кислотой [11, 12].

В попытке разработать парамагнитный контрастный препарат для визуализации опухолевых поражений, лишенный риска высвобождения гадолиния, мы, используя средство димеркаптосукцината (ДМСА) к различным неопролиферативным процессам, изучили накопление комплекса Mn-ДМСА у животных с фиброзно-эпителиальными опухолями, которые являются одними из трудно контрастируемых при лучевых исследованиях.

Материалы и методы.

Комплекс Mn-ДМСА был получен с использованием нанопорошковой технологии в один этап из оксида или карбоната марганца (II) и димеркатаюантарной кислоты (производства Sigma Aldrich), путем их смешивания в эквимольных количествах в виде нанопорошков с частицами 70-80 нм, с добавлением следовых количеств воды, с последующим растворением в физиологическом растворе и получением в итоге 0,5М раствора Mn-ДМСА при pH= 6,5-7,2, (избыток ДМСА составлял 0,5-0,9%). Непосредственно перед введением инъекционный раствор стерилизовался фильтрацией через микрофильтры Millipore 0,22 мкм.

Было обследовано 9 животных с предварительно клинически выявленными опухолями носоглотки (7 кошек и 2 собаки, все - ветеринарные пациенты, массой 2,8 - 7,5 кг) и 9 контрольных животных (все кошки, так же ветеринарные пациенты, массой 2,5 - 5,1 кг) с воспалительной патологией носоглотки банального или токсического генеза. Все животные были обследованы под поверхностной внутримышечной анестезией Телазолом (смесь равных количеств тилетамина гидрохлорида и золазепам гидрохлорида, пр-ва «Zoetis Inc», США), в дозировке 10-12 мг/кг, для обеспечения неподвижности в ходе МРТ-сканирования. В течение всего исследования контролировались показатели частоты дыхания с помощью встроенного пьезодатчика МРТ-сканера и сердечных сокраще-



Рис. 1 а (Fig. 1 а)

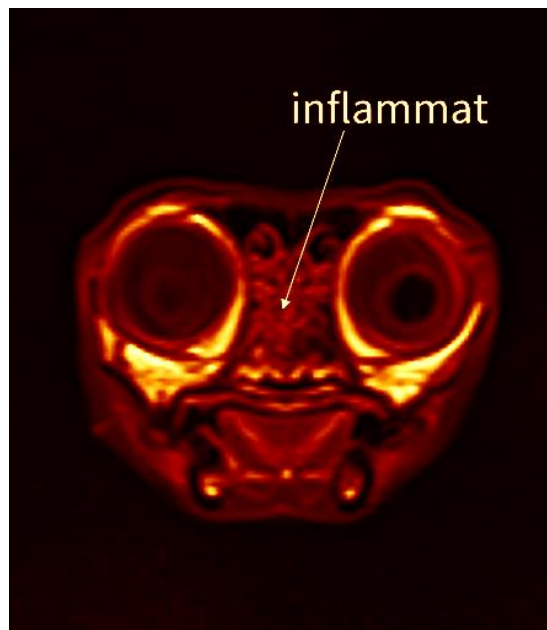


Рис. 1 б (Fig. 1 б)

Рис. 1. МРТ.

Картина поглощения Mn-ДМСА у животного (кот, 8 лет, распространенный токсический ингаляционный риносинусит (бытовая ингаляция аэрозоли синтетического моющего средства)).

а – T1-взвешенное изображение до введения контраста-парамагнетика.

б – T1-взвешенное изображение после контрастирования. По ходу воспаленной слизистой отмечается умеренное диффузное усиление T1-сигнала МРТ за счет выраженной вазодилатации и отека слизистой (отмечено стрелкой с подписью inflammат).

Fig. 1. MRI.

Pattern of uptake of Mn-DMSA in an animal (eight-year old tomcat) with extensive toxic inhalation rhinosinuitis due to domestic inhalation of aerosol of synthetic detergent.

а – T1-weighted SE coronal image obtained before injection of contrast-paramagnetic agent.

в – T1-weighted SE coronal image acquired after contrast enhancement with Mn-DMSA. Over the inflamed mucosa there is moderately increased T1-weighted SE image after contrast enhancement due to prominent vasodilatation and edema of the mucosa (shown with the arrow marked as inflammат).

ний по стандартным отведениям ЭКГ от конечностей. Препарат Mn-ДМСА вводился внутривенно медленно спящим под медикаментозной анестезией животным, в количестве 0,05 мл 0,5М раствора на кг веса тела. Обращение с животными полностью соответствовало требованиям Хельсинкской декларации 1964 - 2013 гг.

МРТ-томография в T1-взвешенном спин-эхо режиме проводилась при величинах TR=500 мс, TE=15 мс в сагиттальных, аксиальных и фронтальных плоскостях. Толщина срезов составила 2-2,5 мм, матрица 256x256, поле зрения 200x200 мм. Поглощение Mn-ДМСА тканями оценивалось визуально как изменение в интенсивности T1-сигнала МРТ и количественно, с расчетом индекса усиления (ИУ) T1-взвешенной МРТ, как отношение интенсивности на элемент изображения:

$$ИУ = \frac{\text{Средняя интенсивность T1-взв.МРТ Mn-DMSA}}{\text{Средняя Интенсивность T1-взв.МРТ исходная}}$$

Кроме того, у трех животных оценивалась кинетика поглощения контрастного вещества в опухоли в течение 12-15 минут с ежеминутной записью T1-сигнала МР-томосрезов и взятием проб крови, с расчетом констант поглощения из крови в опухоль по Гьедде-Рутланду-Патлаку [10].

Результаты.

При введении Mn-ДМСА животным контрольной группы, у которых поражение носоглотки носило воспалительный характер, отмечалось умеренное по интенсивности диффузное усиление интенсивности T1-сигнала по ходу поверхности слизистой оболочки носоглотки, как показано на рисунке 1. При этом значимого накопления узлового характера где-либо не бы-

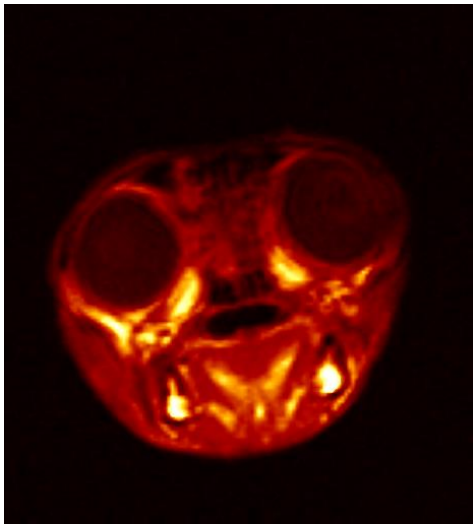


Рис. 2 а (Fig. 2 a)

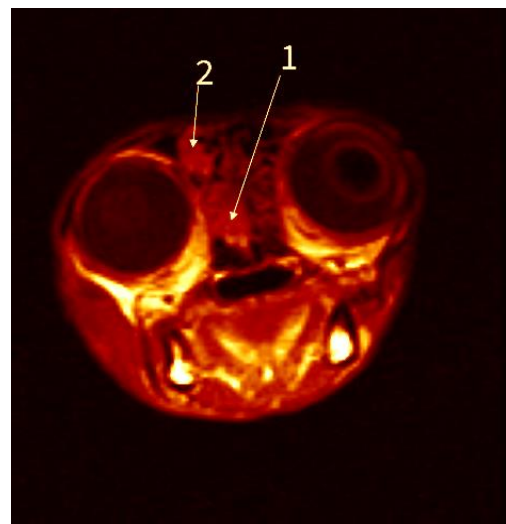


Рис. 2 б (Fig. 2 b)

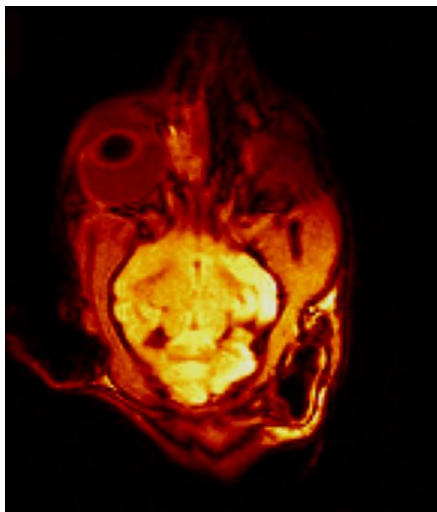


Рис. 2 в (Fig. 2 c)

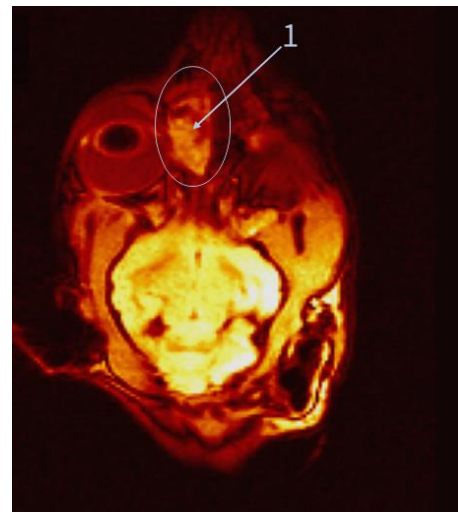


Рис. 2 г (Fig. 2 d)

Рис. 2. МРТ.

T1-взвешенные изображения головы животного, фронтальная проекция (а, б) и аксиальная проекция (в, г). Картина контрастирования при опухолевом поражении назальных раковин справа (отмечено указателем 1) и прилежащих участков решетчатого лабиринта (отмечено указателем 2) после введения Mn-ДМСА. Кот, 12 лет, обширная фиброзно-эпителиальная злокачественная опухоль носоглотки справа.

а – исходное изображение;

б – после введения Mn-ДМСА;

в – исходное изображение;

г – после введения Mn-ДМСА.

Отчетливо визуализируется усиление сигнала опухоли после введения Mn-ДМСА. Отмечается также некоторое усиление сигнала структур ЦНС.

Fig. 2. MRI.

T1-WI of animal head, frontal projection (a, b) and axial projection (c, d). Enhancement within tumor of right nasal concha (shown with the marker 1) and adjacent part of ethmoid bone (shown with the marker 2) after administration of Mn-DMSA in a twelve-year old tomcat with extensive fibrous-epithelial malignant tumor of the right nasopharynx.

a – initial image;

в – after administration of Mn-DMSA;

c – initial image;

d – after administration of Mn-DMSA.

Frontal and axial T1-weighted spin-echo slices of the animal's head obviously depict enhancement of the tumor after paramagnetic contrast enhancement with the Mn-DMSA. Also some minor distributed enhancement of central nervous system is seen.

ло выявлено, а значения индекса усиления T1-сигнала МРТ были невелики (табл. №1).

При парамагнитном контрастировании с помощью Mn-ДМСА у животных со злокачественными опухолями носоглотки фиброэпителиального генеза в области собственно опухоли визуализировалось (рис. 2) узловое интенсивное неоднородное включение, преимущественно по периферии опухоли и несколько меньше в центральной части, хорошо различимое визуально и заметно различавшееся по величинам индекса усиления (табл. №1).

При этом в структурах с выраженной васкуляризацией, в первую очередь в области радужной оболочки глаза и лицевых мышц, отмечалось заметное усиление T1-сигнала, по количественным показателям (табл. №1) и визуально (рис. 1, 2) уступавшее опухолевому накоплению. Отмечалось также минимальное, но достоверное усиление интенсивности сигнала в области структур собственно нервной системы – базальных ядер, коры и белого вещества, одинаково при опухолевом поражении и в группе животных с воспалительным характером патологии (табл. №1).

Обсуждение.

В настоящее время большинство препаратов, используемых для парамагнитного контрастного усиления при МРТ, представляют собой полиацетатные линейные или циклические комплексные соединения гадолиния, по своим биофизическим и фармакокинетическим свойствам служащие в качестве маркеров проницаемости гистогематических барьеров, в первую очередь – гематоэнцефалического (ГЭБ) [4]. Эти препараты давно и с большим клиническим эффектом используются в клинической диагностике злокачественных новообразований. Другие комплексы гадолиния – с наночастицами и опухоль-специфичными пептидными молекулами пока не нашли клинического применения, в основном, из-за проблем с возможным высвобождением из металл-органического комплекса гадолиния, который в свободном виде в организме токсичен и способен вызвать развитие тяжелого системного фиброза коллагеновых структур, в первую очередь – подкожной клетчатки и почек [7, 8, 12, 14]. Поэтому внедрение широкого спектра весьма интересных в эксперименте орган-специфических соединений оказалось пока неосуществленным, поскольку задержка гадолиний-содержащего препарата в организме более чем на несколько часов приводит к заметной диссоциации и выходу свободного Gd. Единственным исключением стал препарат Примовист, относительно специфичный к гепатоцитам и селективно визуализирующий именно паренхиму печени [6].

Признанным лидером в области органотропной патофизиологически обоснованной ви-

зуальной диагностики являются сцинтиграфия и ОФЭКТ, которые располагают широким кругом радиофармпрепаратов – комплексообразователей технеция-99м, специфичных для мозгового кровотока (гексаметилпропиленаминоксим – ГМПАО), почечной фильтрации (диэтилентраминпентауксусная кислота – ДТПА), опухолевых процессов (димеркаптоянтарная кислота – димеркаптосукцинат – ДМСА и ее производные), метаболизма печеночных клеток (производные имиддиацетоексусной кислоты – ХИДА, БутилИДА, МЕЗИДА и др.) [9].

В Менделеевской таблице рений, технеций и марганец принадлежат к одной группе VII, имеют до семи валентных электронов на наружных оболочках, и их химические свойства, в частности образование комплексов с различными мультидентатными комплексообразователями, весьма сходны [15]. Поэтому выглядит вполне логичным оценить возможности использования в качестве парамагнитных препаратов для МРТ этих комплексообразователей, заменив технеций на марганец – сильный парамагнетик. В рамках этой концепции мы в данном исследовании попытались оценить визуализационные возможности комплексообразователя для визуализации опухолей – димеркаптосукцината – в комплексе с Mn²⁺, в качестве парамагнитного контрастного вещества [16]. Визуализация с контрастным усилением Mn-ДМСА продемонстрирована у животных с фиброэпителиальными опухолями носоглотки, которые обычно являются трудным объектом для контрастирования из-за фиброза и невысокой васкуляризации. Использование именно комплекса Mn-ДМСА было стимулировано тем, что ДМСА, или сукцимер (в токсикологии), синтезированный впервые В.А. Ниренбург в начале 1960-х гг. на кафедре органической химии Уральского политехнического института, издавна используется в качестве эффективного антидота при отравлении металлами, и, таким образом, его использование минимизирует токсикологические риски [17]. И в нашем случае ни у одного из животных никаких токсических или даже физиологических реакций (дыхание, параметры ЭКГ, картина крови) не отмечалось.

Mn-ДМСА достаточно интенсивно накапливался в опухолях носоглотки, диффундировал назад с низкой скоростью и обеспечивал достоверную визуализацию опухолевой ткани (рис. 2). В то же время его накопление при воспалительной патологии было достоверно менее интенсивным и не носило ни в одном случае узлового характера (табл. №1, рис. 1). Вследствие ограничений в протоколе исследования и в частности в заборе крови у животных (ветеринарных пациентов, а не экспериментальных лабораторных), мы в данном исследовании не

Таблица №1. Показатели индекса усиления T1-сигнала МРТ различных структур головы при введении Mn-ДМСА животным с опухолевыми и воспалительными поражениями носоглотки (p – достоверность межгруппового различия).

	Фиброзно-эпителиальные опухоли	Воспалительные поражения слизистой носоглотки
Опухоль, периферические отделы	1,62 ± 0,12	-
Опухоль, центральные отделы	1,27 ± 0,08	-
Мышцы лица	1,07 ± 0,03	1,09 ± 0,04 (p>0,05)
Глазное яблоко – стекловидное тело	1,02 ± 0,01	1,03 ± 0,01 (p>0,05)
Глазное яблоко – радужная оболочка	1,24 ± 0,07	1,22 ± 0,06 (p>0,05)
Кора больших полушарий	1,05 ± 0,02	1,06 ± 0,03 (p>0,05)
Белое вещество	1,03 ± 0,02	1,04 ± 0,03 (p>0,05)
Базальные ядра	1,06 ± 0,02	1,05 ± 0,03 (p>0,05)
Слизистая носовых раковин	1,03 ± 0,02	1,19 ± 0,05 (p<0,05)

Константа скорости переноса из крови в ткань кровь-ткань была менее 0,12 мл/мин/100 г ткани для всех неопухолевых структур в области головы и более 0,24 мл/мин/100 г ткани в васкуляризированных отделах опухоли, с медленной обратной диффузией и $k_{ткань - кровь} < 0,04$ мл/мин/100 г ткани.

могли оценить кинетические параметры устойчивости препарата Mn-ДМСА *in vivo*. Однако можно предполагать, что, судя по небольшому, но все же достоверному усилению изображения базальных структур головного мозга после введения Mn-ДМСА (рис. 2 г, табл. №1), происходит небольшая диссоциация комплекса Mn-ДМСА с высвобождением Mn, поскольку известно, что свободный Mn после расщепления комплексов заметной долей накапливается в клетках мозга [18]. Каких-либо физиологических или гематологических эффектов с этим феноменом связано не было. В то же время визуализация опухоли при отсутствии накопления в других внечерепных тканях головы была вполне очевидна (рис. 2).

Ранее мы использовали сформулированный выше подход для случая комплекса Mn-МИБИ, который позволил эффективно визуализировать миокардиальный кровоток при МРТ с этим веществом в T1-взвешенной визуализации в норме и при экспериментальном остром инфаркте миокарда [11]. Этот комплекс является прямым аналогом ^{99m}Tc-Технетрила – маркера миокардиального и опухолевого кровотока для ОФЭКТ- исследований. Представленные здесь первоначальные результаты показывают, что и в случае комплекса Mn-ДМСА тенденция распространения на МРТ с контрастным усилением «традиций» гамма-сцинтиграфии сохраняется – Mn-ДМСА оказывается для случая фиброзно-эпителиальных опухолей носоглотки тропным к

опухолевым поражениям, достоверно отличаясь по интенсивности накопления Mn-ДМСА в тканях опухоли от накопления при воспалительной патологии. ^{99m}Tc-ДМСА используется при ОФЭКТ опухолей головного мозга, почек, молочной железы, и, вероятно, вначале в эксперименте, а более дальней перспективе и в клинике, Mn-ДМСА может оказаться опухолеспецифичным контрастным препаратом для МРТ при этих же заболеваниях [19 - 21].

Нельзя не указать здесь на тот недостаток, что мы пока не можем утверждать, идентична ли фармакокинетика Mn-ДМСА и ^{99m}Tc-ДМСА при опухолевой патологии или нет. Такое исследование на более мелких животных (крысы с перевитыми опухолями) в настоящее время ведется. Однако уже сегодня представляется обоснованным полагать, что использование комплексообразователей, первоначально разработанных для технеция, в комплексных соединениях с марганцем способно в большей мере решить задачу создания специфических диагностических контрастных веществ для МР-томографии, а Mn-ГМПАО. Mn-МАГЗ, Mn-тетрафосфин, Mn-фурифосфин, комплексы марганца с аналогами глюкозы и другие перейдут из сферы теоретической возможности в практику.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и

конфликта интересов, о которых необходимо

сообщить.

Список литературы:

1. Андроникашвили Э.Л., Мревлишвили Г.М., Привалов П.Л. Состояние и роль воды в биологических объектах. М., 1967. 120 с.
2. Андроникашвили Э.Л., Мревлишвили Г.М. Исследование состояния воды в опухолевых тканях калориметрическим методом. Доклады АН СССР. 1968; 183 (2): 463-465.
3. Samuilov F.D., Nikiforova V.I., Nikiforov E.A. Effect of paramagnetic additives on the spin-lattice relaxation of protons of intracellular water. Biofizika. 1979; 24 (2): 270 – 273.
4. Шимановский Н.А. Контрастные средства. Руководство по рациональному применению. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009. 485 с.
5. Терновой С.К., Синицын В.Е. Лучевая диагностика и терапия. М., ГЭОТАР-Медиа, 2010. 527 с.
6. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.А. Улучшение диагностики заболеваний гепатобилиарной системы с помощью нового магнитно-резонансного контрастного препарата Примовист (гадоксетовая кислота). Медицинская визуализация. 2006; 10 (3): 123-135.
7. Домарадская А.И. Контраст-индуцированная нефропатия: факторы риска. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2011; 1 (4): 27-32.
8. Кармазановский Г.Г., Ревизишвили А.Ш. Факторы риска и патофизиология контраст-индуцированной нефропатии. Мед.Визуализация. 2017; 21 (1): 103-114.
9. Кодина Г.Е., Мальшева А.О., Клементьева О.Е. Радиофармацевтические препараты в технологиях Российской ядерной медицины. Известия Академии наук. Серия химическая. 2016; 56 (2): 350-362.
10. Schibli R., Schubiger P.A. Current use and future potential of organometallic radiopharmaceuticals. Eur.J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29 (11): 1529-42.
11. Усов В.Ю., Белянин М.А., Афанасьев С.А., Безлепкин А.И., Гуляев В.М., Шимановский Н.А. МР-томография миокарда с парамагнитным контрастным усилением Мп-метоксиизобутилизонитрилом (Mn-МИБИ) в эксперименте. Медицинская визуализация. 2016; 20 (1); 31-38.
12. Belyanin M.L., Stepanova E.V., Filimonov V.D., Valiev R.R.,

- Agren H., Borodin O.Y, Ussov W.Y. Design, synthesis and evaluation of a new Mn contrast agent for MR imaging of myocardium based on DTPA-Phenylpentadecanoic acid complex. Chemical Physics Letters. 2016; 665: 111-116.
13. Du H., Yu J., Yang W., Wang J., Zhang B. Improving the MR Imaging Sensitivity of Upconversion Nanoparticles by an Internal and External Incorporation of the Gd(3+) Strategy for in Vivo Tumor-Targeted Imaging. Langmuir. 2016; 32 (4): 1155-65.
14. Thirupathi R., Mishra S., Ganapathy M., Padmanabhan., Gulyas B. Nanoparticle Functionalization and Its Potentials for Molecular Imaging. Adv.Sci. 2016; 4 (3): 1600279.
15. Kluba C.A., Mindat Th.L. Click-to-Chelate: Development of Technetium and Rhenium-Tricarbonyl Labeled Radiopharmaceuticals. Molecules. 2013; 18: 3206-3226.
16. Yokoyama A, Hata N, Horiuchi K, Masuda H, Saji H, Ohta H. The design of a pentavalent ^{99m}Tc- dimercaptosuccinate complex as a tumor imaging agent. Int J Nucl Med Biol. 1985; 12 (4): 273-279.
17. Оловянишникова И Е Экспериментальная терапия и профилактика острых отравлений соединениями мышьяка. Гигиена труда. 1965; (3): 38–43.
18. Seo Y., Satoh K., Watanabe K., Morita H., Takamata A., Ogino T., Murakami M. Mn-bicine: a low-affinity chelate for manganese ion enhanced MRI. Magnetic Resonance in Medicine. 2011; 65 (4): 1005–1012.
19. Макеев С.С., Семенова В.М. Возможности применения ОФЭКТ с опухолетропными радиофармацевтическими препаратами в дифференциальной диагностике опухолей и неопухолевых очаговых образований головного мозга. Украинский неврологический журнал. 2007; 4 (5): 070-074.
20. Башмаков В.А. Роль методов ядерной медицины в определении объема хирургического лечения больных раком почки. Вестник Российского научного центра рентгенрадиологии. 2010; 1 (10): 27 - 30.
21. Солодянникова О.И., Скляр С.Ю., Войт Н.Ю., Джужа Д.О., Шмаков Ю.Г. Алгоритм применения маммосцинтиграфии в комплексной диагностике рака молочной железы. Украинский радиологический журнал. 2010; 18 (3): 326-330.

References:

1. Andronikashvili E.L., Mrevlishvili G.M. Privalov P.L. Physical conditions and role of water in biologic objects. M., 1967. 120 p. (in Russian).
2. Andronikashvili E.L., Mrevlishvili G.M. Study of conditions of water in tumor tissues using calorimetric techniques. Proceedings of the Academy of Sciences of the USSR. 1968; 183 (2): 463-465 (in Russian).
3. Samuilov F.D., Nikiforova V.I., Nikiforov E.A. Effect of paramagnetic additives on the spin-lattice relaxation of protons of intracellular water. Biofizika. 1979; 24 (2): 270–273.
4. Shimanovsky N.L. Contrast agents. Handbook for rational use. Moscow, Geotar-media, 2009. 485 p. (in Russian).
5. Ternovoy S.K., Sinitsyn V.E. Diagnostic radiology and radiologic therapy. Moscow, Geotar-media, 2010. 527 p. (in Russian).
6. Karmazanovsky G.G., Shimanovsky N.L. Improvement in diagnosis of hepatobiliary diseases using new magnetic resonance contrast agent Primovist (gadoteric acid). Meditsinskaya

- Vizualisatsiya. 2006; 10 (3): 123-135 (in Russian).
7. Domaradskaya A.I. Contrast-induced nephropathy: risk factors. Russian electronic journal of radiology. 2011; 1 (4): 27-32 (in Russian).
8. Karmazanovsky G.G., Revishvili A.Sh. Risk factors and pathophysiology of the contrast-induced nephropathy. Meditsinskaya Vizualisatsiya. 2017; 21 (1): 103-114 (in Russian).
9. Kodina G.E., Malysheva A.O., Klementyeva O.E. Radiopharmaceuticals agents in technologies of Russian nuclear medicine. Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Ser. Chemistry. 2016; 56 (2): 350-362 (in Russian).
10. Schibli R., Schubiger P.A. Current use and future potential of organometallic radiopharmaceuticals. Eur.J Nucl Med Mol Imaging. 2002; 29 (11): 1529-42.
11. Ussov W.Yu., Belyanin M.L., Afanasyev S.A., Bezlepkin A.I., Gulyaev V.M., Shimanovsky N.L. MRI of myocardium with paramagnetic contrast enhancement with Mn-

metoxyisobutylisonitryle (Mn-MIBI) in experiment. *MeditSinkaya Vizualisatsiya*. 2016; 20 (1): 31-38 (in Russian).

12. Belyanin M.L., Stepanova E.V., Filimonov V.D., Valiev R.R., Ågren H., Borodin O.Y, Ussov W.Y. Design, synthesis and evaluation of a new Mn contrast agent for MR imaging of myocardium based on DTPA-Phenylpentadecanoic acid complex. *Chemical Physics Letters*. 2016; 665: 111-116.

13. Du H., Yu J., Yang W., Wang J., Zhang B. Improving the MR Imaging Sensitivity of Upconversion Nanoparticles by an Internal and External Incorporation of the Gd(3+) Strategy for in Vivo Tumor-Targeted Imaging. *Langmuir*. 2016; 32 (4): 1155-65.

14. Thirupathi R., Mishra S., Ganapathy M., Padmanabhan., Gulyas B. Nanoparticle Functionalization and Its Potentials for Molecular Imaging. *Adv.Sci*. 2016; 4 (3): 1600279.

15. Kluba C.A., Mindat Th.L. Click-to-Chelate: Development of Technetium and Rhenium-Tricarbonyl Labeled Radiopharmaceuticals. *Molecules*. 2013; 18: 3206-3226.

16. Yokoyama A, Hata N, Horiuchi K, Masuda H, Saji H, Ohta H. The design of a pentavalent ^{99m}Tc- dimercaptosuccinate complex as a tumor imaging agent. *Int J Nucl Med Biol*. 1985; 12 (4): 273-279.

17. Olovyanishnikova I.E. Eksperimental therapy and prophylaxis of acute poisonings with arsenic compounds. *Gigiena truda*. 1965; (3): 38-43 (in Russian).

18. Seo Y., Satoh K., Watanabe K., Morita H., Takamata A., Ogino T., Murakami M. Mn-bicine: a low-affinity chelate for manganese ion enhanced MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2011; 65 (4): 1005-1012.

19. Makeev S.S., Semenova V.M. Possibilities of use of SPECT with tumorotropic radiopharmaceutical agents in differential diagnosis of tumors and non-tumorous nodular pathology of brain. *Ukrainian journal of neurology*. 2007; 4 (5): 070-074 (in Russian).

20. Bashmakov V.A. Role of nuclear medicine techniques in quantitative design of volume of surgical excision in renal cancer. *Vestnik Rossiiskogo nauchnogo centra rentgenradiologii*. 2010; 1 (10): 27-30 (in Russian).

21. Solodjannikova O.I., Skljjar S.Yu., Voit N.Yu., Dzhuzha D.O., Shmakov Yu.G. Algorhythm of use of mammoscintigraphy in complex diagnosis of breast.cancer. *Ukrainian journal of radiology*. 2010; 18 (3): 326-330 (in Russian).