

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИССОЦИАЦИИ ПАРАМАГНИТНЫХ КОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОРГАНИЗМЕ НА ОСНОВЕ СТРУКТУРНЫХ И БИОФИЗИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ЛИНЕЙНЫХ И ЦИКЛИЧЕСКИХ КОМПЛЕКСОВ Gd<sup>3+</sup>: ПРОГНОЗ РИСКА ТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Усов В.Ю.<sup>1</sup>, Бахметьева М.И.<sup>2</sup>, Савелло Н.В.<sup>3</sup>, Шимановский Н.А.<sup>4</sup>

**Цель исследования.** Мы попытались количественно оценить высвобождение Gd(III) из парамагнитных контрастных препаратов в организме с использованием специально разработанной феноменологической фармакокинетической модели.

**Материалы и методы.** На основе мультикомпарментной математической модели кинетики циклических и линейных комплексов Gd была проанализирована их диссоциация за счет трансметаллирования ионами микроэлементов (Zn, Co и Mn). Модель включала компартменты плазмы крови (как центральный), соединительной и мышечной ткани, печени, почек, с расчетом констант прямого (плазма-ткань) и обратного (ткань-плазма) переноса. Для расчета реальных констант переноса использовались данные динамических МРТ-исследований с охватом головы, грудной клетки, печени и почек, в T1-ВИ спин-эхо режиме (TR=15 мс, TE=500 мс, матрица 256x392, длительность кадра 15-30 с). Тканевая диссоциация парамагнетиков моделировалась на основе конкурентного вытеснения Gd микроэлементами, в соответствии со схемой трансметаллирования Kalman-Turcso. В качестве показателей стабильности ПМК использовались индексы термодинамической (K<sub>терм</sub>) и «кажущейся» (при pH=7,4) стабильности. Моделировались процессы распределения и диссоциации гадодиамида; гадопентетата димеглюминовой соли, гадобутирола, гадоверсетамида. Предполагалось, что во всех случаях парамагнетик вводится в центральную камеру, в плазму крови одномоментно. Модель была реализована в средах MatLab и SciLab

**Результаты.** При моделировании диссоциации парамагнетиков на основе феноменологической модели было выявлено отсутствие распада более 20% введенной дозы и безопасное применение – для линейных полиацетатных контрастов при снижении СКФ до 32-33 мл/мин/м<sup>2</sup>, а циклических – до СКФ = 22 мл/мин/м<sup>2</sup>. Задержка парамагнетика в тканях определялась соотношением коэффициентов прямого и обратного транспорта и отмечалась только в ткани опухоли головного мозга, в которой это соотношение было наибольшим как при использовании линейных (гадодиамид – кплазма-опухоль = 5,87 ± 0,31 мл/мин/100 см<sup>3</sup>; копухоль-плазма = 0,91±0,23 мл/мин/100 см<sup>3</sup>), так и циклических (гадобутирол – кплазма-опухоль = 5,42 ± 0,37мл/мин/100 см<sup>3</sup>; копухоль-плазма = 0,71 ± 0,17 мл/мин/100 см<sup>3</sup>) контрастов.

**Заключение.** По результатам фармакокинетической модели диссоциации контрастов-парамагнетиков, при существующих показателях кинетической стабильности высвобождение парамагнетика в плазме превышала 20%, и риск токсичности резко повышался для случая линейных контрастов-парамагнетиков – при СКФ менее 33 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, и для циклических – при СКФ менее 22 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, парамагнитное контрастирование, Гадолиний, фармакокинетическое моделирование, риск токсичности.

Контактный автор: Усов В.Ю., e-mail: [mritomsk@yandex.ru](mailto:mritomsk@yandex.ru)

Для цитирования: Усов В.Ю., Бахметьева М.И., Савелло Н.В., Шимановский Н.А. Моделирование диссоциации парамагнитных контрастных препаратов в организме на основе структурных и биофизических параметров линейных и циклических комплексов gd<sup>3+</sup>: прогноз риска токсических осложнений. REJR 2017; 7(4):117-129. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-4-117-129.

Статья получена: 06.09.17

Статья принята: 20.11.17

1 - НИИ кардиологии  
Томского национального  
медицинского центра  
РАН.

Томск, Россия.

2 - Механико-  
математический  
факультет Московского  
Государственного  
Университета им. М.В.  
Ломоносова.

3 - Р-Фарм  
г. Москва, Россия

4 - ФГБОУ ВО Россий-  
ский национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет им.  
Н.И.Пирогова

Минздрава России,  
кафедра молекулярной  
фармакологии и  
радиобиологии имени  
академика П.В.  
Сергеева,  
г. Москва Россия.

# DIGITAL SIMULATION OF DISSOCIATION OF PARAMAGNETIC CONTRAST AGENTS BASED ON STRUCTURAL AND BIOPHYSIC PARAMETERS OF LINEAR AND CYCLIC COMPLEXES OF Gd<sup>3+</sup>: PROGNOSIS OF TOXIC COMPLICATIONS RISK

Ussov W.Yu.<sup>1</sup>, Bakhmetyeva M.I.<sup>2</sup>, Savello N.V.<sup>3</sup>, Shimanovsky N.L.<sup>4</sup>

**Purpose.** To estimate the release of Gd (III) from the contrast agents using special phenomenologic pharmacokinetic multicompartment model.

**Materials and methods.** Basing on phenomenologic multicompartment model of kinetic of cyclic and linear paramagnetic contrast agents with Gd we evaluated the kinetic of dissociation in plasma due to transmetallation with microelements (Zn, Co и Mn). The model comprised the compartments of blood plasma (as central one), of muscle and connective tissue, of liver, of kidney, with calculation of constants of direct (plasma-to-tissue) and back (tissue-to-plasma) transfer. In order to calculate the real constants of transport the data of dynamic MRI studies were employed, in particular T1-w SE frontal plane dynamic scanning of contrast distribution over head, chest and upper abdomen and retroperitoneal region (TR=15 ms, TE=500 ms, matrix 256x392, scan as short as 15-30 c). Tissue dissociation of paramagnetics has been simulated on the basis of competitive transmetallation of Gd with microelements, according to transmetallation scheme proposed by F.Kalman and G.TyrSCO. As integral indices of stability of contrast agents the thermodynamic stability constant  $K_{therm}$  и «кажущейся» (при pH=7,4) стабильности were employed. There were simulated the kinetic and dissociation processes of gadodiamide ( $K_{therm} = 16,9$ ;  $K_{pH=7,4} = 14,9$ ); gadopentetate bimegluminate ( $K_{therm} = 22,1$ ;  $K_{pH=7,4} = 18,3$ ), gadobutiroI ( $K_{therm} = 21,8$ ;  $K_{pH=7,4} = 17,2$ ), gadoversetamide ( $K_{therm} = 17$ ;  $K_{pH=7,4} = 15$ ). It was assumed in all cases the contrast was instantly injected and distributed in the central compartment (blood plasma). The simulation model was implemented using MatLab and SciLab.

**Results.** When simulating the transmetallation of paramagnetics using this phenomenologic model there was no significant release of Gd for over 20% of the injected dose in case of linear complexes of Gd down to glomerular filtration rate as low as 32-33 ml/min/1,73sqm, and in case of cyclic stable complexes of Gd down to GFR = 25 ml/min/1,73sqm.

The tissue retention of contrast paramagnetic was determined essentially by ratio of direct and back transfer constants, and was obvious only in brain glial tumor, in which this ratio was maximal both for linear paramagnetic contrasts (in particular for gadodiamide  $k_{plasma-tumor} = 5,87 \pm 0,31$  ml/min/100cm<sup>3</sup>;  $k_{tumor-plasma} = 0,91 \pm 0,23$  ml/min/100cm<sup>3</sup>), and for cyclic ones (for gadobutiroI  $k_{plasma-tumor} = 5,42 \pm 0,37$  ml/min/100cm<sup>3</sup>;  $k_{опухоль-плазма} = 0,71 \pm 0,17$  ml/min/100cm<sup>3</sup>).

**Conclusion.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation of dissociation of paramagnetic contrast agents with current indexes of kinetic stability shows abrupt rise in release of free Gd in plasma over 20% with concomitant risk of toxicity in cases of GFR below 33 ml/min/1,73 sqm when employing linear contrast agents, and with cyclic contrast when GFR below 25 ml/min/1,73 sqm.

**Keywords:** magnetic resonance imaging, paramagnetic contrast enhancement, Gadolinium, pharmacokinetic simulation, toxicity risk.

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

*For citation: Ussov W.Yu., Bakhmetyeva M.I., Savello N.V., Shimanovsky N.L. Digital simulation of dissociation of paramagnetic contrast agents based on structural and biophysic parameters of linear and cyclic complexes of gd<sup>3+</sup>: prognosis of toxic complications risk. REJR 2017; 7(4):117-129. DOI:10.21569/2222-7415-2017-7-4-117-129.*

Received: 06.09.17

Accepted: 20.11.17

1 - Institute of Cardiology, Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences. Tomsk, Russia  
2 - Department of Mechanics and Mathematics, M.V. Lomonosov Moscow State University.  
3 - R-Pharm. Moscow, Russia.  
4 N.I. Pirogov Russian National research medical University, P.V.Sergeev department of molecular pharmacology and radiobiology. Moscow, Russia.

Совершенствование методов парамагнитного контрастного усиления представляет собой сегодня одно из важнейших направлений развития магнитно-резонансной томографии (МРТ) в России [1]. Более чем в 95% случаев использования парамагнитного контрастирования (ПМК) осуществляется с помощью контрастных препаратов на основе соединений Gd (III), как линейных (<sup>TM</sup>Омнискан, <sup>TM</sup>Магневист, <sup>TM</sup>Вьюгам, <sup>TM</sup>Оптимарк), так и циклических (<sup>TM</sup>Проханс, <sup>TM</sup>Гадовист, <sup>TM</sup>Дотарем). Применение контрастных препаратов – парамагнетиков привело к резкому увеличению диагностически значимой информации, получаемой при МРТ-исследовании, и как правило за счет этого улучшает и индивидуальный прогноз пациента [2]. Однако, в последние десятилетия были представлены достаточно обоснованные данные о том, что даже следовое высвобождение Gd(III) из таких комплексов может приводить к развитию потенциально летальных осложнений — в частности интерстициального фиброза почек и соединительной ткани, получившего название нефрогенного системного фиброза и привело к указанию не использовать их у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) почек менее 35 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [3, 4, 5, 6].

К сожалению, объективные критерии оценки риска применения комплексов Gd для пациентов пока основаны почти исключительно только на клиническом опыте диагностики таких осложнений [4, 5]. Хотя фармакокинетика

в организме соединений ДТПА и его аналогов как с <sup>99m</sup>Tc, так и с Gd изучена практически исчерпывающе [7], до сих пор отсутству-

ет анализ взаимосвязей между высвобождением Gd(III) из контрастных препаратов – комплексов с линейными или циклическими полиацетатными соединениями и индивидуальными характеристиками распределения и диссоциации их в организме, в частности на основе фармакокинетических подходов. В то же время понятно, что использование контрастирования лишь для изучения вопроса о кинетике комплексов Gd у пациентов с достоверно сниженной СКФ неприемлемо.

Поэтому мы попытались проанализировать риск высвобождения Gd(III) из парамагнитных контрастных комплексов, и риск развития токсических осложнений с использованием специально разработанной многокастовой феноменологической фармакокинетической модели, адаптированной к реальной клинической практике по данным количественной оценки накопления парамагнетиков в тканях при динамическом МР-томографическом исследовании с одновременным охватом головы, грудной клетки и брюшной полости.

**Материалы и методы.**

В основе исследования лежало использование мультикомпарментной математической модели фармакокинетики циклических и линейных комплексов Gd, на основе известного в целом распределения в организме производных циклических и линейных полиацетатных хелатов — комплексообразователей Gd [2, 7]. Схема модели представлена детально на рисунке 1.

В частности, фармакокинетическая модель включала в себя центральный компармент – плазму циркулирующей крови, при этом внутриклеточное поглощение ПМК как ядерными клетками крови, так и эритроцитами, и

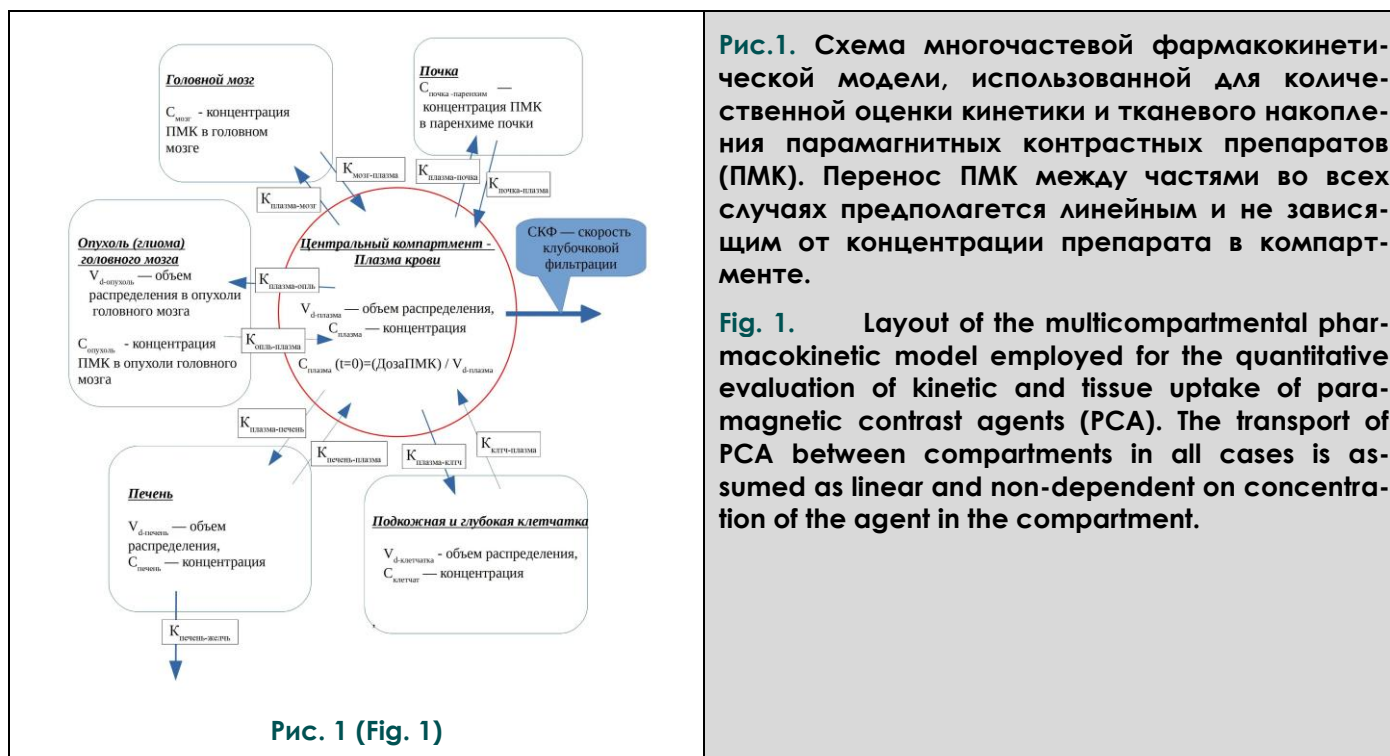


Рис. 1 (Fig. 1)

**Рис.1.** Схема многокастовой фармакокинетической модели, использованной для количественной оценки кинетики и тканевого накопления парамагнитных контрастных препаратов (ПМК). Перенос ПМК между частями во всех случаях предполагается линейным и не зависящим от концентрации препарата в компарменте.

**Fig. 1.** Layout of the multicompartmental pharmacokinetic model employed for the quantitative evaluation of kinetic and tissue uptake of paramagnetic contrast agents (PCA). The transport of PCA between compartments in all cases is assumed as linear and non-dependent on concentration of the agent in the compartment.

$$\frac{dC_{\text{плазма}}(t)}{dt} = -(k_{\text{плазма-мозг}} + k_{\text{плазма-опухоль}} + k_{\text{плазма-печень}} + k_{\text{плазма-почки}} + k_{\text{плазма-киты}} + k_{\text{плазма-печень}} + k_{\text{плазма-моча}})C_{\text{плазма}}(t) + k_{\text{мозг-плазма}}C_{\text{мозг}}(t) + k_{\text{опухоль-плазма}}C_{\text{опухоль}}(t) + k_{\text{печень-плазма}}C_{\text{печень}}(t) + k_{\text{почки-плазма}}C_{\text{почки}}(t) + k_{\text{киты-плазма}}C_{\text{киты}}(t) + k_{\text{печень-плазма}}C_{\text{печень}}(t) \quad (1)$$

$$\frac{dC_{\text{мозг}}(t)}{dt} = k_{\text{плазма-мозг}}C_{\text{плазма}}(t) - k_{\text{мозг-плазма}}C_{\text{мозг}}(t) \quad (2)$$

$$\frac{dC_{\text{опухоль}}(t)}{dt} = k_{\text{плазма-опухоль}}C_{\text{плазма}}(t) - k_{\text{опухоль-плазма}}C_{\text{опухоль}}(t)$$

тромбоцитами считалось пренебрежимо малым, а объем распределения при этом фактически соответствовал объему плазмы, который в свою очередь рассчитывался по номограмме [8] - как  $OЦП = OЦК * (1 - Ht)$ , где  $Ht$  — гематокрит, а  $OЦК$  - объём циркулирующей крови (в литрах), который в свою очередь  $OЦК = 0,417 * \text{рост}^3 + 0,045 * \text{МТ} - 0,03$  - для мужчин и  $OЦК = 0,414 * \text{рост}^3 + 0,0328 * \text{МТ} - 0,03$ , где  $МТ$ -масса тела в кг. Элиминация ПМК предполагалась путем клубочковой фильтрации, пропорционально скорости клубочковой фильтрации (СКФ, как мл/мин/1,73 кв.м. поверхности тела). Предполагалось, что почечный клиренс комплексов Gd представляет собой точную оценку СКФ, при расчете в единицах мл/мин/1,73 м2, как представлено ниже в системе уравнений, описывающих межчастевую транспорт ПМК. При этом переход ПМК в толщу паренхимы почки предполагался не связанным с процессом клубочковой фильтрации.

При формулировке модели предполагалось, что как почечная фильтрация, так и перенос парамагнетиков через гистогематические барьеры представляет собой линейный процесс без насыщения и без облегченного транспорта, т.е. линейный во всем диапазоне диагностических концентраций ПМК. В качестве периферических компартментов рассматривались в частности: головной мозг, ткань глиальной опухоли головного мозга, паренхима печени, паренхима почки и – как единое целое – мышечная и соединительная ткань и подкожная клетчатка. Ткань опухолевых глиальных новообразований головного мозга выделялась в качестве отдельного компартмента модели, поскольку все верификационные исследования затем проводились на материале пациентов с новообразованиями ЦНС. Тканевым поглощением контрастного препарата в структурах легких и костного скелета пренебрегали, как малозначимыми по величине  $Vd$ . Тогда величины концентраций ПМК в плазме крови подчиняются системе уравнений представленной фармакокинетической модели:

(3), и то же справедливо для случая компартментов паренхимы почки и соединительной ткани. Не пренебрегая выходом ПМК из клеток печени в желчь, для случая печени тогда справедливо. Для случая компартмента желчи в начальные минуты исследования, до заметного выхода парамагнетика с пассажем желчи ди-

стальнее во внепеченочные пути и в просвет кишечника справедливо уравнение.

где  $C_i$  – концентрации ПМК в соответствующих компартментах, а коэффициенты  $k_{A-B}$  – линейные коэффициенты пассивного переноса из компартмента А в компартмент В, как в частности представлено на рис.1. Как очевидно [9], система уравнений (1-5) может быть однозначно численно решена в отношении действительных значений коэффициентов межчастевого переноса  $k_{A-B}$  при условии известных непрерывных зависимостей  $C_i(t)$  для органных компартментов. В качестве начального условия принималось, что во всех случаях парамагнетик вводится в центральную камеру, в плазму крови, одномоментно, с равномерным разведением в объеме распределения ( $Vd$  – представляющем собой объем циркулирующей плазмы) в течение пренебрежимо малого времени., так, что  $S_{\text{плазма}}(t=0) = (\text{Доза ПМК}) / Vd$ .

В свою очередь внутрикомпаратментная кинетика ПМК — комплексов Gd моделировалась в аспекте конкурентного вытеснения Gd из комплексных соединений внутриклеточными ионами Zn, Co и Mn [10, 11], концентрации которых в тканях считались у всех пациентов соответствующими среднепопуляционным [10]. Для такого конкурентного вытеснения с высвобождением парамагнетика из комплекса ПМК F.Kalman и G.Tyrscо [12] была предложена классическая схема трансметаллирования, которая как раз позволяет проанализировать высвобождение Gd из молекулы ПМК в ткани. В нашем случае показатели констант реакций внутриклеточного трансметаллирования индивидуально не определялись, поскольку in-vivo это пока методически невозможно, так что использовались усредненные величины для обезжелезненной плазмы, в соответствии с параметрами для исследованных комплексов [12, 13]. Наша вычислительная модель диссоциации парамагнетиков в плазме полностью опиралась на общее описание подхода Kalman-Tyrscо [12] и фактически представляла собой ее частную реализацию для случая циклических и линейных гадолиниевых комплексов (рис. 2).

Величины показателей стабильности комплексов - индексы термодинамической -  $K_{\text{терм}}$  и «кажущейся», соответствующей  $pH=7,4$ , стабильности, а также время диссоциации в биологических средах – кинетическая стабильность, определяющие скорость диссоциации в растворах парамагнитных контрастных соединений – комплексов Gd, принимались, соответственно, как представлено в таблице 1 [14].

Клинические МР-томографические исследования. Для количественного анализа кинетики поглощения и распада в плазме и тканях в соответствии с использованной моделью были проведены динамические МР-томографические

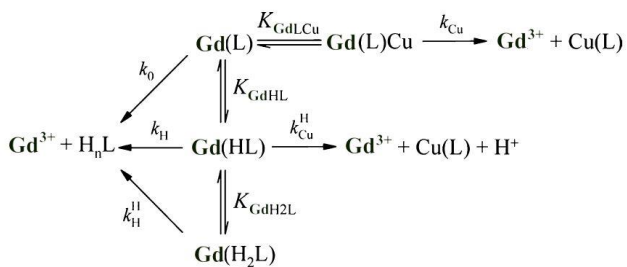


Рис. 2 (Fig. 2)

**Рис.2.** Схема реакций трансметаллирования по Kalman – Tyrsko [12] с участием ПМК – циклических и линейных комплексов, использованная для анализа высвобождения Gd. Модель трансметаллирования контраста – парамагнетика – комплекса использовалась для расчета суммарного количества свободного Gd, выделившегося в результате трансметаллирования (см графики на рис. 3).

**Fig. 2.** Layout scheme of transmetallation reaction of ions with paramagnetic contrast agents (both cyclic and linear complexes) employed for analysis of tissue release of Gd, as proposed by Kalman and Tyrsko [12]. The model of transmetallation of paramagnetic contrast agent was employed for calculation of overall amount of free Gd released from the contrast agent due to competitive transmetallation (as shown in the plots of figure 3).

**Таблица № 1.** Показатели устойчивости парамагнитных контрастных препаратов с линейной (гадодиаמיד, гадоверсетамид и димеглюминат гадопентетата) и циклической (Гадобутирол) структурой.

|                                   | Тип молекулы              | Термодинамическая постоянная стабильности ПМК, $K_{\text{терм}}$ | «Кажущаяся» постоянная стабильности ПМК, | Кинетическая стабильность |
|-----------------------------------|---------------------------|--|--|---------------------------|
| Гадодиаמיד                        | неионное линейное         | 16,9   | 14,9                                     | 35 сек                    |
| Гадопентетата бимеглюминовая соль | неионное линейное         | 21,8   | 17,2                                     | 10 мин                    |
| Гадоверсетамид                    | неионное линейное         | 16,6   | 15,0                                     | 85 сек                    |
| Гадобутирол                       | неионное макроциклическое | 22,1   | 18,3                                     | 24 часа                   |

исследования кинетики поглощения зарегистрированных на момент начала исследования (сентябрь 2014 г) парамагнитных контрастных препаратов, линейных – гадодамида (у 9 пациентов), гадопентетата димеглюминовой соли (у 10 пациентов), гадоверсетамида (у 9 пациентов), и циклического – гадобутирола (у 11 пациентов). Исследования проводились в рамках текущего клинического обследования пациентов с низкокодифференцированными глиомами и глиобластомами центральной нервной системы, и включали запись динамики накопления ПМК в органах и тканях по данным фронтальных срезов головы, грудной и брюшной полости, как последовательность T1-ВИ спин-эхо изображений, при TR=400-550 мс, TE=10-15 мс, при толщине среза 5-7 мм, в матрицу 256 x392 воксела. Одновременно из вены противоположной руки отбирали по 5 мл крови на 1, 3, 7, 15 и 40 мин, с последующим определением содержания свободного и связанного (в составе ПМК) гадолиния. Количественное содержание Gd и комплексов в плазме крови проводили методом масс-спектрометрии. Спектры ESI-MS регистрировали на приборе Agilent LS/MS 1100 SL (Agilent Technologies, США) с ионизацией пробы электрораспылением (ESI) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов, масс-анализатор типа ионной ловушки. Содержание контраста-парамагнетика в тканях при динамическом МРТ-исследовании оценивалось как было описано нами раньше путем сравнения изображений с жидкостными фантомами с известным содержанием ПМК в физиологическом растворе [15].

Также у всех пациентов до и после контрастного усиления получали МР-томографические томосрезы в аксиальных, фронтальных и сагиттальных плоскостях в T1-ВИ и T2-ВИ спин-эхо режимах, полностью охватывая область головы. Все исследования у пациентов были проведены с помощью томографов Toshiba Titan Vantage (Тошиба Медикал) и Siemens Magnetom Open (Siemens Medical).

Вычислительно представленная выше модель была реализована в средах специализированных пакетов математических вычислений, моделирования и анализа изображений MatLab (версия 6.2 под управлением ОС Windows 7.0) и SciLab (под управлением ОС AltLinux – Кентавр) [16, 17]. Все результаты представлены как «Среднее ± ошибка среднего», с сравнением по критериям Стьюдента для парных и непарных выборок.

#### **Результаты.**

Константы скорости переноса между плазмой и периферическими компартментами по данным динамического МР-томографического исследования удалось определить для всех компартментов, кроме парен-

химы почки, поскольку в ходе количественной оценки органного поглощения контрастов-парамагнетиков не удалось достоверно оценить накопление контрастных препаратов в раннюю фазу в собственно паренхиме почки, не связанное с фильтрацией – т. е. разделить между собой коэффициенты  $k_{\text{плазма-моча}}$  и  $k_{\text{плазма-почка}}$ , при том, что паренхима почки первоначально выделялась в структуре модели отдельным компартментом. Для остальных частей константы скорости переноса между плазмой и ними составили для представленной модели величины, приведенные в таблице 2.

Константы скорости обратного переноса из компартментов в плазму крови составили в свою очередь величины, представленные в таблице 3.

Основываясь на полученных данных, с помощью данной модели и известных физиологических параметрах содержания важнейших биологических микроэлементов – двух и трехвалентных металлов в тканях [10] – мы проанализировали изменение количества образуемого в плазме и в тканях свободного гадолиния в зависимости от варьирования величины скорости клубочковой фильтрации, которая в рамках модели представлена коэффициентом  $k_{\text{плазма-моча}}$ . Полученные численно кривые суммарного количества гадолиния, высвободившегося из циркулирующего в плазме контрастного препарата, в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации для случая плазмы, представлены на рис 3.

Можно видеть, что они носили для всех ПМК для плазмы сглаженно – пороговый характер, когда по достижении определенного порогового (на уровне 32-33 мл/мин/1,73 кв.м.) значения доля трансметаллированного гадолиния скачкообразно превышала 20-25% и продолжала расти вплоть до полной диссоциации введенной дозы при стремлении СКФ к нулю. При этом однако для случая гадобутирола процент выхода гадолиния из комплекса оставался ниже 25% вплоть до СКФ = 23 мл/мин/1,73 кв.м. за счет того, что у этого циклического комплекса константы термодинамической и кажущейся устойчивости примерно на четверть выше, а показатель кинетической устойчивости в плазме на порядок выше, чем у комплексобразователей с линейной структурой – гадопентетата димеглюминовой соли, гадодамида и гадоверсетамида.

В то же время доля высвобожденного гадолиния в внутриорганных компартментах и ее зависимость от показателя СКФ оказалась различной для случая мозга, печени и соединительной ткани, с одной стороны, и глиальной опухоли – с другой. Накопления свободного гадолиния в тканях первой группы в рамках модели практически не отмечено даже при сни-

**Таблица № 2. Константы переноса в направлении «плазма – периферический компартмент (скорости органного поглощения) для органов и тканей, учитываемых в фармакокинетической модели распределения линейных и циклических парамагнитных контрастных препаратов.**

|   | Гадодиамид   | Гадопентетата ди-<br>меглюминат | Гадоверсетамид | Гадобутирол  |
|---|--------------|---------------------------------|----------------|--------------|
| $K_{\text{плазма-мозг}}$ ,<br>$\text{мл/мин}/100 \text{ см}^3$    | 0,90 ± 0,09  | 0,86 ± 0,11                     | 0,92 ± 0,10    | 0,83 ± 0,09  |
| $K_{\text{плазма-опухоль}}$ ,<br>$\text{мл/мин}/100 \text{ см}^3$ | 5,87 ± 0,31  | 5,98 ± 0,29                     | 5,69 ± 1,08    | 5,42 ± 0,37  |
| $K_{\text{плазма-печень}}$ ,<br>$\text{мл/мин}/100 \text{ см}^3$  | 2,93 ± 0,26  | 2,89 ± 0,25                     | 2,85 ± 0,41    | 3,12 ± 0,15  |
| $K_{\text{плазма-клетч}}$ ,<br>$\text{мл/мин}/100 \text{ см}^3$   | 1,82 ± 0,09  | 1,76 ± 0,28                     | 1,73 ± 0,25    | 1,55 ± 0,12  |
| $K_{\text{плазма-моча}}$ ,<br>$\text{мл/мин}/100 \text{ см}^3$    | 57,95 ± 3,02 | 61,05 ± 4,02                    | 60,09 ± 3,19   | 56,50 ± 3,62 |

**Таблица № 3. Константы обратного переноса (скорости обратного выведения из органов и тканей в плазму) парамагнитных контрастных препаратов – в направлении «периферический компартмент – плазма».**

|  | Гадодиамид  | Гадопентетата ди-<br>меглюминат | Гадоверсетамид | Гадобутирол |
|--|-------------|---------------------------------|----------------|-------------|
| $K_{\text{мозг-плазма}}$<br>$\text{мл/мин}/100 \text{ см}^3$     | 0,65 ± 0,2  | 0,66 ± 0,12                     | 0,57 ± 0,15    | 0,63 ± 0,14 |
| $K_{\text{опухоль-плазма}}$<br>$\text{мл/мин}/100 \text{ см}^3$  | 0,91±0,23   | 0,85 ± 0,19                     | 0,58 ± 0,14    | 0,71 ± 0,17 |
| $K_{\text{печень-плазма}}$ ,<br>$\text{мл/мин}/100 \text{ см}^3$ | 1,12 ± 0,12 | 0,98 ± 0,15                     | 1,05 ± 0,14    | 0,86 ± 0,24 |
| $K_{\text{клетч-плазма}}$ ,<br>$\text{мл/мин}/100 \text{ см}^3$  | 0,63 ± 0,23 | 0,56 ± 0,18                     | 0,59 ± 0,12    | 0,49 ± 0,09 |

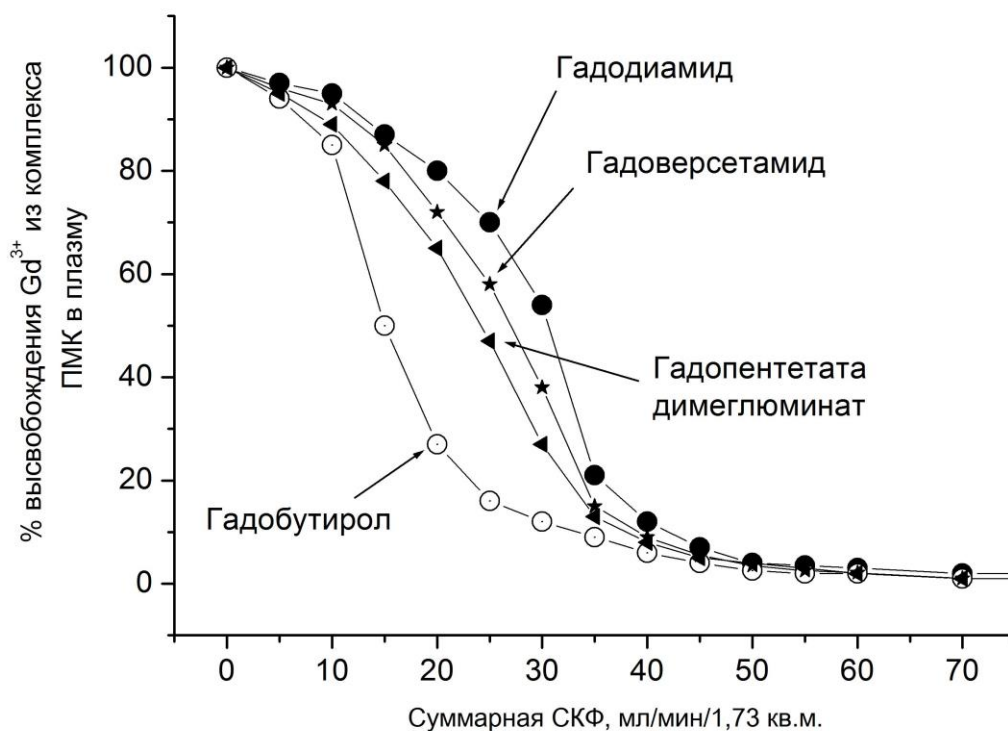


Рис. 3 (Fig. 3)

**Рис. 3.** Зависимость высвобождения Gd (как % диссоциировавшего от введенной дозы препарата) из комплекса парамагнитных контрастных препаратов от величины СКФ (Кплазма-моча, как мл/мин/1,73 кв.м.), по данным фармакокинетической модели, при вычислительном варьировании СКФ от 0 до 90 мл/мин/1,73 кв.м. При этом показатели скорости межчастевого переноса «плазма-компаратмент» и «компаратмент — плазма» как в табл. 2, 3.

**Fig. 3.** Dependence of Gd release (as % ratio of dissociated agent to overall dose of the agent) from the paramagnetic contrast complex molecule on the value of glomerular filtration rate (GFR, equal to Kplasma - urine in the model, as ml/min/1,73 sqm), as obtained digitally from the pharmacokinetic model, when varying the GFR from 0 to 90 ml/min/1,73 sqm. In the model the constants of intercompartment transport "plasma - compartment" and "compartment - plasma" are setup as in the Tables 2, 3.

жении СКФ менее 20 мл/мин. В глиальной опухоли трансметаллирование и как минимум многодневная задержка гадолиния, хорошо видимая уже при визуальном анализе МР-томограмм (рис. 4), и верифицируемая при анализе абсолютных значений интенсивности неконтрастированного T1-взвешенного МР-томографического изображения (рис. 5) происходило визуально очевидно и при нормальных значениях СКФ, далеко превышавших, как в представленном на рис. 4 и 5 случае, пограничные величины и сочеталась и с резковыраженным различием в соотношении коэффициентов транспорта в прямом – из крови в ткань, и обратном – из ткани в кровь – направлениях.

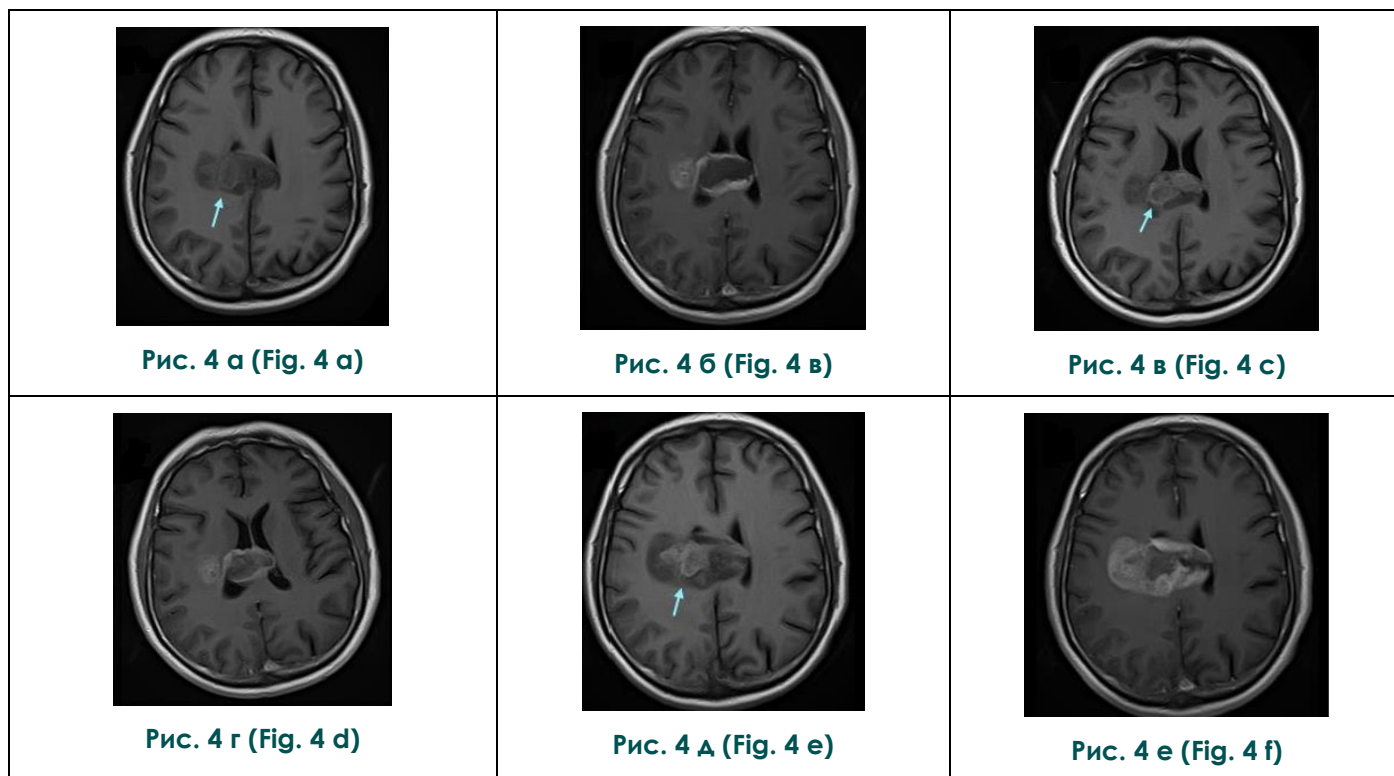
Если для головного мозга и печени такие соотношения составляли 1,2-1,8 и для компартмента клетчатки лишь чуть больше – 2,8-

3,2, то для ткани глиальной опухоли это соотношение составляло 9,5-10, т. е. обратный перенос был медленнее на порядок. Очевидно, что именно такая ситуация обеспечивала достаточное время пребывания молекул ПМК в области ткани опухоли, чтобы там процессы трансметаллирования успевали бы произойти, причем даже в случае наиболее устойчивых циклических комплексонов типа гадобутирола, у которых и термодинамическая, и кажущаяся константы устойчивости наиболее высоки.

#### Обсуждение.

Кинетический анализ распределения парамагнитных контрастных препаратов в организме представляет сегодня особые интерес и значимость, поскольку в последнее время произошел определенный отход от первоначально безоблачного представления о парамагнетиках





**Fig. 4.** Картина накопления контрастного препарата – парамагнетика на основе циклического комплексообразователя (гадобутрол) - в режиме T1- взвешенного спин-эхо инверсия-восстановления, у пациента, которому в динамике комплексной химио- и иммунотерапии низкодифференцированной глиомы задней комиссуры мозолистого тела проводился неоднократный контроль состояния с помощью МР-томографии с контрастным усилением. МР-томографические изображения головного мозга до и спустя 12 мин после введения ПМК – во всех случаях гадобутрола, в дозировке 0,05 мМ/кг веса тела пациента.

Изображения: А (исходное) и Б (контрастированное) – в день начала лечения перед ним; В (исходное) и Г (контрастированное) – на 7 день лечения; Д (исходное) и Е (контрастированное) – на 25 день лечения. Стрелками на исходных изображениях, полученных до введения контрастного препарата в очередном исследовании, указана область опухоли мозга, интенсивность которой в ряду изображений А — В — Д проспективно нарастает за счет депонирования / трансметаллирования гадобутирола. Парамагнетик, накопившись во внеклеточном веществе опухоли, затем не диффундирует назад, высвобождается и остается там, проспективно усиливая интенсивность T1-взв изображений. В то же время изменений интенсивности здоровых тканей и в частности окружающего белого вещества — не отмечено. Введение контраста-парамагнетика при каждом исследовании очевидно приводит к дополнительному усилению интенсивности изображения мозга, типичному для опухолевого накопления в глиомах (сканы Б — Г — Е).

**Fig. 4.** Pattern of progressive uptake of contrast agent based on cyclic complexone molecule (gadobutrol) in brain tumor, as seen in T1-weighted spin-echo mode, in a patient in whom in the course of complex chemo- and immunotherapy of low-differentiated glioma of commissura posterior corpori callosi multiple control MRI studies have been carried out using paramagnetic contrast enhancement.

MRI scans were acquired before and in 12 min after intravenous contrast enhancement with paramagnetic contrast agent – in all cases gadobutrol was scheduled as 0,05 mM per Kg of patient’s body mass

Images : A (precontrast) and Б (contrast-enhanced) — on the day of start of the treatment, before the treatment; В (precontrast) and Г (contrast-enhanced) — on the seven-th day of the teratment; Д (precontrast) and Е (contrast-enhanced) — on the 25-th day of the teratment. Arrows on the initial precontrast images on all three series depict the region of cerebral tumor, T1-weighted SE intensity of which in progressively rising in the time sequence of images А — В — Д due to transmetallation of gadobutrol and deposition of Gd in the tumor. The Gd released form the complex in the tumor tissue does not migrated back to blood and stay in the tumor, prospectively increasing the intensity of T1-weighted SE images of the tumor (as seen on B and Д images). No changes in intensity of non-tumorous surrounding tissues and in particular of the tumor-adjacent white matter is seen. In each study in injection of contrast paramagnetic obviously lead to further rise in intensity of T-1 SE image of tumor, typical for the contrast uptake to gliomas (scans Б — Г — Е).

как абсолютно безвредных диагностических препаратах к пониманию возможности выхода гадолиния из комплексов с ДТПА или его линейными или циклическими производными [3, 5, 18], за счет конкурентного вытеснения микроэлементами [11]. По достижении пороговой величины диссоциации введенной дозы количество свободного гадолиния в плазме становится достаточным для индукции тяжелых системных и нефрологических изменений – вплоть до нефрогенного системного фиброза [4, 6]. Определенное патологическое значение приписывается и наблюдаемым у некоторых пациентов случаям отложения гадолиния в базальных ядрах и других структурах мозга [4, 19]. Однако парадоксальным образом эти исследования остаются в пределах детального представления набора клинических случаев, и, как правило, избегают фармакокинетического анализа. Мы попытались предпринять исследование именно в этом направлении, дабы с помощью фармакокинетической модели [20] иметь возможность оценить поведение различных по молекулярной структуре комплексов гадолиния – парамагнитных контрастных препаратов, в первую очередь в зависимости от степени снижения СКФ почек. Оказалось, что наименее выраженная диссоциация и наибольшая устойчивость присущи гадобутиролу, у которого вплоть до СКФ = 22-23 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> диссоциация не превышает пятой части - четверти введенной дозы (рис.3). Димеглюминовая соль гадопентата и гадоверсетамид заметно уступают ему и в условиях почечной недостаточности – при СКФ менее 33 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - приводят к недопустимо высокому проценту диссоциации – до половины введенной дозы при СКФ в 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и менее, что в клинических условиях является достоверным индуцирующим фактором системного фиброза [4, 5]. Однако, поскольку зависимость диссоциации ПМК от СКФ носила нелинейный характер (рис. 3), уже при СКФ более 35 мл/мин определяется резкое падение фракции высвобожденного гадолиния до 5-7% и менее, что делает применение линейных комплексообразователей – парамагнетиков при таких значениях практически безопасным, что, собственно, подтверждено значительной многолетней практикой их безопасного и массового клинического использования [2].

Иной характер и механизм носило внутриorganное накопление гадолиния за счет трансметаллирования, и в частности - зависело в первую очередь не от степени снижения СКФ, и не от констант устойчивости комплекса, а от соотношения скоростей поступления и выведения контрастного препарата, которые в случае глиальной опухоли отличаются примерно на порядок, так что за счет низкой скорости обратной диффузии даже такой устойчивый препа-

рат, как гадобутирол при повторном применении сопровождался очевидным прогрессирующим накоплением в опухоли за счет трансметаллирования — см рис.4, 5. Весьма логично предполагать, что и в других случаях имеет место такого рода частичное повреждение гематоэнцефалического барьера с прогрессивной, хотя и слабой по интенсивности аккумуляцией гадолиния. Единственное место, где трансметаллирование происходило в заметной степени – это ткань опухоли головного мозга.

Нельзя не указать здесь на естественные ограничения и недостатки нашего исследования, носившего пилотный характер. В первую очередь – это нерешенная проблема разделения вклада почечной фильтрации ПМК и выхода ПМК в почечный интерстиций, создающего риск трансметаллирования и высвобождения Gd в паренхиме почки. Кроме того, это недостаточная степень индивидуализации модели, за счет чего клинические механизмы и пределы безопасности применения ПМК оказываются вполне определенными, но индивидуализация прогноза осложнений у конкретного пациента с помощью данной модели пока затруднена. Однако, полученные количественные границы безопасности применения ПМК и характер органного поглощения и задержки парамагнетика, определяемый соотношением коэффициентов {плазма-орган / орган-плазма} в целом позволяют считать детализированный модельный фармакокинетический подход к анализу рисков клинического использования ПМК оправданным и полезным. В настоящее время ведется усовершенствование и детализация предложенного модельного подхода для индивидуализации расчетов внутритканевого высвобождения гадолиния и оценки опасности токсических эффектов в любых органах и тканях организма. Кроме того, представляется целесообразным использование количественных фармакокинетических подходов и для случаев новых ПМК с сниженной токсичностью и более высокой релаксивностью [21].

#### **Заключение.**

По результатам фармакокинетического моделирования, адаптированного к реальным данным исследований пациентов, при достигнутых показателях кинетической стабильности ПМК риск применения линейных контрастопарамагнетиков резко повышается при СКФ менее 33 мл/мин/кв.м., а циклических – менее 20 мл/мин/кв.м. В то же время, при СКФ более 35 мл/мин/кв.м. диссоциации ПМК – линейных комплексов Gd в плазме по данным фармакокинетического моделирования в заметной степени не происходит. Это позволяло предполагать отсутствие значимой диссоциации парамагнетиков и безопасное применение линейных полиацетатных контрастов до величин СКФ =

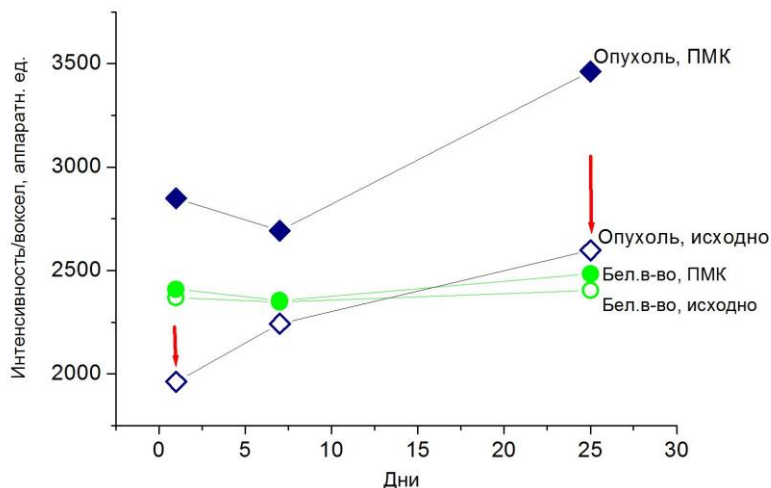


Рис. 5 (Fig. 5)

**Рис. 5.** Динамика абсолютных значений интенсивности МР-томографического изображения в режиме T1- взвешенного спин-эхо инверсия-восстановление, полученного у того же пациента (рис. 4) в ходе проспективного наблюдения комплексной химио- и иммунотерапии низкодифференцированной глиомы задней комиссуры мозолистого тела.

Незакрашенные символы – исходные доконтрастные значения, закрашенные – значения интенсивности изображения после контрастного усиления. Во всех случаях предварительно проводилась настройка по жидкостному фантому с стабилизацией интенсивности изображения, так что обеспечивалась воспроизводимость интенсивности фантома на одном и том же уровне (2000 ед. аппаратной интенсивности, с колебаниями не более 50 ед., т. е. 0,25%). Обращает на себя внимание проспективное усиление интенсивности исходных доконтрастных изображений опухоли — представлено полыми ромбами – за счет прогрессивного накопления в толще опухоли Gd(III), при отсутствии какого-либо накопления контраста в сохранных окружающих тканях – прилежащем белом веществе (исходные – полые, контрастированные – закрашенные кружки).

**Fig. 5.** Time dynamic of absolute values of intensity of MR-images in T1-weighted SE mode, taken over the same regions in the same patient (as in figure 4), in the course of follow-up of chemo- and immunotherapy of low-differentiated glioma of commissura posterior of the corpus callosum.

Open symbols depict the pre-contrast values of intensity (in apparatus units), the filled ones represent the values of intensities after the contrast enhancement. In all cases the setup has been carried out using the same fluid-filled phantom, demonstrating the stable level of intensity of image, (2000 apparatus units in all cases, with fluctuations as little as <50 units, i.e. below 0,25%). Obvious is the progredient growing of intensity of initial pre-contrast images of the tumor – shown with empty rhombus – due to growing content of Gd(III) in the tumor, whereas no such rise is seen over the non-tumorous surrounding tissues, in particular in the adjacent white matter (pre-contrast values shown with empty circles, post-contrast ones are with filled ones).

32-33 мл/мин/кв.м, а циклических с более высокой стабильностью – до СКФ = 22-23 мл/мин/кв.м.

**Благодарности.**

Авторы выражают благодарность профессору F.K.Kalman и д-ру G.Tircso (Университет Дебрецена, Венгрия) за предоставленные материалы по моделированию химических механиз-

мов устойчивости парамагнитных комплексов в биологических средах.

**Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

**Список литературы:**

1. Терновой С.К. Лучевые методы в неотложной медицине. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2017; 6 (1): 8-12.  
 2. Шимановский Н.А. Контрастные средства. Руководство

по рациональному применению. М., ГЭОТАР-Медиа, 2009. 485 с.  
 3. Волгина Г.В. Контраст- индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики.

Нефрология и диализ. 2006; 8 (1): 69-77.

4. Morcos S.K., Thomsen H.S. Nephrogenic Systemic Fibrosis: More Questions and Some Answers. *Nephron Clin Pract.* 2008; 110: c24-c32.

5. Доморадская А.И. Контраст-индуцированная нефропатия: факторы риска. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2011; 1 (4): 27-32.

6. Кармазановский Г.Г., Ревизишли А.Ш. Факторы риска и патофизиология контраст-индуцированной нефропатии. *Мед.Визуализация.* 2017; 21 (1): 103-114.

7. Peters AM, Glass DM, Bird N.J. Extracellular fluid volume and glomerular filtration rate: their relation and variabilities in patients with renal disease and healthy individuals. *Nucl Med Commun.* 2011; 32 (7): 649-653.

8. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии. Томск, Изд-во ТГУ, 1989. 367 с.

9. Гутер Р.С., Янпольский А.Р. Дифференциальные уравнения. М., Высшая школа, 1976. 304 с.

10. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М., Оникс, 2004. 275 с.

11. Kharlamov V.G., Kulakov V.N., Lipengolts A.A., Shimanovskii N.L. Stability of Gadolinium-Based contrast agents in the presence of Zinc and Calcium ions in different media. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2016; (1): 66-70.

12. Kalman F.K., Tircso G. Kinetic inertness of the complexes formed with AAZTA and some open-chain EDTA derivatives. *Inorg. Chem.* 2012; 19 (51):10065-10067.

13. Baranyai Z., Uggeri F., Giovenzana G.B. et al. Equilibrium and kinetic properties of the lanthanoids(III) and various divalent metal complexes of the heptadentate ligand AAZTA. *Chemistry.* 2009; 15 (7):1696-705.

istry. 2009; 15 (7):1696-705.

14. Aime S, Karavan P., Biodistribution of gadolinium-based contrast agents. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2009; 30 (6): 1259-67.

15. Усов В.Ю., Бородин О.Ю., Величко О.Б., Гарганеев В.Г., Шихунов А.А., Боклаг О.Н. Оценка эндотелиальной проницаемости опухолей мозга методом динамической магнитно-резонансной томографии с контрастированием Магневистом на низкопольном МР-томографе. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2001; (3): 22-29.

16. Дьяконов В.П. MATLAB 6.5SP1/7/7SP1 Simulink 6/7. М., СОЛОН - Пресс, 2005. 400 с.

17. Плохотников К.Э. Методы разработки математических моделей и вычислительный эксперимент на базе пакета MATLAB. М., СОЛОН - Пресс, 2017. 628 с.

18. Панов В.О., Шимановский Н.Л. Имеет ли клиническое значение стабильность гадолиний — содержащих магнитно-резонансных контрастных средств. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2016; 97 (4): 243-256.

19. De Leon-Rodriguez L.M. Martins A.F., Pinho M., Rofsky N., Sherry A.D. Basic MR Relaxation Mechanisms and Contrast Agent Design. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2015; 42 (3): 545-565.

20. Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. М., ФАИР-ПРЕСС, 1999. 720 с.

21. Кулаков В.Н., Липенгольц А.А., Григорьева Е.Ю. и др. МРТ-визуализация опухолей с контрастным усилением гадопентетовой кислотой, соединенной с циклодекстрином сложной молекулярной связью. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2016; (4): 36-42.

## References:

1. Ternovoy S.K. Radiologic methods in urgent medicine. N.V.Sklifosovsky *Journal of Urgent Medicine. Neotlozhnaya Medicinskaya Pomoshch.* 2017; 6 (1): 8-12 (in Russian).

2. Shimanovsky N.L. Contrast media. Handbook of rational use. М., GEOTAR-Media, 2009. 485 p. (in Russian).

3. Volgina G.V. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis, risk factors, prevention strategies. *Nephrology and dialysis.* 2006; 8 (1): 69-77 (in Russian).

4. Morcos S.K., Thomsen H.S. Nephrogenic Systemic Fibrosis: More Questions and Some Answers. *Nephron Clin Pract.* 2008; 110: 24-32.

5. Domoradskaya A.I. Contrast-induced nephropathy: risk factors. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2011; 1 (4): 27-32 (in Russian).

6. Karmazanovsky G.G., Revishvily A.Sh. Risk factors and pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Meditsynskaya Vizualizatsiya.* 2017; 21 (1): 103-114 (in Russian).

7. Peters AM, Glass DM, Bird N.J. Extracellular fluid volume and glomerular filtration rate: their relation and variabilities in patients with renal disease and healthy individuals. *Nucl Med Commun.* 2011; 32 (7): 649-653.

8. Goldberg E.D. *Textbook on Haematology.* Tomsk, Tomsk University Pub, 1989. 367 p. (in Russian).

9. Guter R.S., Yanpolskyi A.R. *Differential equations.* М., Vysshaya shkola, 1976. 304 p. (in Russian).

10. Skalny A.V. *Chemical elements in physiology and ecology of man.* М., Oniks, 2004. 275 p. (in Russian).

11. Kharlamov V.G., Kulakov V.N., Lipengolts A.A., Shimanovskii N.L. Stability of Gadolinium-Based contrast agents in the presence of Zinc and Calcium ions in different media. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2016; (1): 66-70.

12. Kalman F.K., Tircso G. Kinetic inertness of the complexes formed with AAZTA and some open-chain EDTA derivatives. *Inorg. Chem.* 2012; 19 (51):10065-10067.

13. Baranyai Z., Uggeri F., Giovenzana G.B. et al. Equilibrium and kinetic properties of the lanthanoids(III) and various divalent metal complexes of the heptadentate ligand AAZTA. *Chemistry.* 2009; 15 (7): 1696-705.

14. Aime S, Karavan P., Biodistribution of gadolinium-based contrast agents. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2009; 30 (6): 1259-67.

15. Usov W.Yu., Borodin O.Yu., Velichko O.B. et al. Evaluation of brain tumor endothelial permeability by dynamic magnetic resonance contrast imaging with low-field MR-scanner. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology).* 2001; 82 (3): 22-29 (in Russian).

16. Dyakonov V.P. MATLAB 6.5SP1/7/7SP1 Simulink 6/7. М., SOLON-Press, 2005. 400 p. (in Russian).

17. Plokhotnikov K.E. *Methods of design of mathematical models and computing experiment with MATLAB package.* М., SOLON-Press, 2017. 628 p. (in Russian).

18. Panov V.O., Shimanovsky N.L. Has the stability of gadolinium-based magnetic resonance contrast media the clinical significance? *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian J of Radiology).*

gy). 2016; 97(4): 243-256 (in Russian).

19. De Leon-Rodriguez L.M. Martins A.F., Pinho M., Rofsky N., Sher y A.D. Basic MR Relaxation Mechanisms and Contrast Agent Design. *J. Magn.Reson.Imaging*. 2015; 42 (3): 545-565.

20. Varfolomeyev S.D., Gurevich K.G. *Biokineics M.*, FAIR-Press, 1999. 720 p. (in Russian).

21. Kulakov V.N., Lipengoltz A.A., Grigoryeva E.Yu. et al. MRI imaging of tumors with contrast enhancement by gadopentetic acid connected with cyclodextrine with ester bound . *Bulletin of Russian State Medical University*. 2016; (4): 36-42 (in Russian).