

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 616-073.755.4

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-2-42-49>

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МН(II) С ГЕКСАМЕТИЛПРОПИЛЕНАМИНОКСИМОМ В КАЧЕСТВЕ ПАРАМАГНИТНОГО КОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

^{1,2}В. Ю. Усов, ¹М. Л. Белянин, ¹В. Д. Филимонов, ³М. Г. Данилец, ⁴И. В. Мильто,
²Ж. В. Веснина, ⁴М. А. Зоркальцев, ⁵М. А. Лучич, ⁶Н. Л. Шимановский

¹Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия

²Научно-исследовательский институт кардиологии Томского Национального исследовательского
медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия

³Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга Томского
Национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия

⁴Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

⁵Центар за Импиджинг Дијагностику Института за Онкологију у Сремској Каменици, Нови Сад, Србија

⁶Национальный исследовательский Московский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Цель исследования. Предпринята попытка получить комплекс Мп-гексаметилпропиленаминоксим (Мп-ГМПАО, Мангоксим) и оценить в эксперименте возможность использования его как парамагнитного средства для контрастного усиления при МРТ-визуализации опухолей. **Материалы и методы.** Синтез ГМПАО по методике R. D. Neirincx и соавт. (1987), в модификации J. Piąarowska-Kruszyna и соавт. (2017), без разделения рацемических форм. Мп-ГМПАО получали смешением в водной среде ГМПАО и карбоната марганца, с рН 6,2–6,5, концентрация в растворе 0,5 М. Выполнены квантовохимические расчеты структуры Мп-ГМПАО методом функционала плотности DFT $rb3lyp/6-31+g(d,p)$ для изолированных молекул и водных растворов. МРТ накопления Мп-ГМПАО проведена у 12 лабораторных мышей с саркомой Льюиса. Сканирование в T1-взвешенном спин-эхо режиме, TR=500 мс, TE=15 мс, матрица 256×256, поле зрения 15×15 см, срез 3 мм, на 15–17-й минуте и на 55–60-й минуте после внутривенного введения. Поглощение Мп-ГМПАО оценивалось с расчетом индекса усиления (ИУ): $ИУ = (Инт. T1-взв.МРТ) Мп-ГМПАО / (Инт. T1-взв.МРТ) исходн.$ **Результаты.** N,N-Мп-диоксим термодинамически более стабилен, чем O,O-Мп-диоксим, на 50,5 ккал/моль, и в природе образуется только он. R1 — релаксивность Мп-ГМПАО 3,35 1/(мм·с), меньше, чем R1 гадопентетата в тех же условиях — 3,96 1/(мм·с). Наибольшая величина ИУ в ранние сроки после инъекции Мп-ГМПАО отмечена для перевитой опухоли (3,36±0,31) и для легких (3,07±0,43). На сроке 60–90 мин ИУ опухоли снижался до 1,58±0,14, но был больше, чем для легких на этом сроке (1,37±0,19), и больше, чем для любой другой локализации. **Заключение.** Комплекс Мп-ГМПАО обладает свойствами, достаточными для использования как парамагнетика для МРТ и вероятно позволит более селективно контрастировать опухолевые новообразования.

Ключевые слова: МРТ; парамагнитное контрастное усиление; марганец-усиленная визуализация (МУВ); Мп-ГМПАО; ^{99m}Tc-ГМПАО

THE THEORETICAL BASIS AND EXPERIMENTAL STUDY OF COMPLEX OF MANGANESE (II) WITH HEXAMETHYL- PROPILENAMIN-OXIME AS PARAMAGNETIC CONTRAST AGENT FOR MR-IMAGING OF MALIGNANT TUMORS

^{1,2}W. Yu. Ussov, ¹M. L. Belyanin, ¹V. D. Filimonov, ³M. G. Danilets, ⁴I. V. Milto, ²Zh. V. Vesnina,
⁴M. A. Zorkaltsev, ⁵M. A. Lucic, ⁶N. L. Shimanovskiy

¹National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

²Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy
of Sciences, Tomsk, Russia

³E. D. Goldberg Research Institute of pharmacology and regenerative medicine of the Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

⁴Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

⁵Center of Diagnostic Imaging of the Institute of Oncology in Sremska Kamenica, Novi Sad, Serbia

⁶National Research Moscow N. I. Pirogov Medical University, Moscow, Russia

Aim of the study. We attempted to obtain the Mn-HMPAO complex (Mangoxim) and to evaluate the possibility to apply as a paramagnetic contrast agent for enhancement of tumors at MRI. *Materials and methods.* The synthesis of HMPAO was carried out by using R. D. Neirinckx — J. Pijarowska-Kruszyna technique (2017), without separation of enantiomers. The Mn-HMPAO was obtained by mixing Manganese(II) carbonate with HMPAO, pH 6,2–6,5, 0,5 M. Also the quantum chemistry calculations were carried out on the structure of Mn-HMPAO using method of functional of density DFT $rb3lyp/6-31+g(d,p)$ for isolated molecules and for water solutions (CPCM). MRI study of Mn-HMPAO uptake carried out in twelve laboratory mice with transplanted Lewis sarcoma, in T1-w. SE mode, TR=500 ms, TE=15 ms, 256×256 matrix, FOV 15×15 cm, 3 mm thin slice. MRI acquired in 15–17 min and 60–90 min after intravenous injection of the Mn-HMPAO. The uptake was quantified as index of enhancement: $IE = (Int. T1-w.MRI)Mn-HMPAO / (Int. T1-w.MRI)pre-contrast$. *Results.* The N,N-Mn-dioxim is more stable than O,O-Mn-dioxim for 50,5 KCal/mol, so in the nature only N,N-Mn-dioxim exists. R1 of Mn-HMPAO was 3,35 1/(mM·s), below R1 of gadopentetate=3,96 1/(mM·s). The highest value of early IE was over the tumor ($3,36 \pm 0,31$) and over lungs ($3,07 \pm 0,43$). At 60 min the IE over tumor decreased to $1,58 \pm 0,14$, remaining far over IE values over any other location. *Conclusion.* The Mn-HMPAO complex demonstrates paramagnetic properties for the application as the contrast MRI agent and probably will improve the selective enhancement of tumors.

Key words: MRI; paramagnetic contrast enhancement; manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI); Mn-HMPAO; ^{99m}Tc-HMPAO

Для цитирования: Усов В.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Данилец М.Г., Мильто И.В., Веснина Ж.В., Зоркальцев М.А., Лучич М.А., Шимановский Н.Л. Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование комплекса Mn(II) с гексаметилпропиленаминоксимом в качестве парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований // *Лучевая диагностика и терапия*. 2019. № 2. С. 42–49, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-2-42-49>.

Введение. Точная визуальная ранняя диагностика злокачественных опухолей средствами томографических исследований сегодня в клинической медицине является едва ли не главным направлением полного и своевременного диагноза онкологической патологии — единственного залога полноценной и адекватной тактики лечения и возможности излечить таких пациентов или заметно улучшить прогноз их жизни и труда [1].

МР-томография развивается наиболее быстро и эффективно среди всех томографических технологий в диагностической онкологии и стремится визуализировать онкологические поражения с учетом всех патофизиологических особенностей и характеристик опухолей [2] и благодаря этому визуализировать их как можно раньше [3]. Парамагнитное контрастное усиление (ПМКУ) с комплексными соединениями Gd (III) сыграло в этом едва ли не решающую роль. Такие препараты, как гадопентетат-димерглимин — Магневист и его аналоги, гадобутрол — Гадовист, другие циклические комплексы гадолина [4, 5] — сыграли решающую роль в разработке методов ранней МРТ-диагностики опухолей практически всех локализаций. Основным патофизиологическим механизмом накопления линейных и циклических полиацетатных комплексов Gd в тканях является повышенная проницаемость поврежденных гистогематических барьеров для гидрофильных макромолекул, благодаря чему эти комплексы Gd устойчиво проникают и задерживаются в интерстиции опухолей [3–5]. Однако заметным «белым пятном» на оптимистичной картине развития ПМКУ для МРТ в онкологии остается практическое отсутствие специфичных контрастных препаратов, тропных к определенным процессам, тканям или органам. Это обусловлено тем фактом, что категорически недопустимо высвобождение Gd в организме из комплексного контрастного соединения, поскольку в несвязанном виде он высокотоксичен, вплоть до того, что воздействию Gd приписывается даже определенный синдром — контраст-индуцированный неспецифический интерстициальный фиброз [6], возможность которого для циклических комплексов Gd так, впрочем, и осталась недоказанной [7].

Одним из подходов к созданию онкотропных парамагнитных контрастных препаратов является использование в составе исследуемых комплексов в качестве парамагнетика такого атома, как марганец (II) [8]. Марганец, как и все двухвалентные металлы, в высоких дозировках в чистом виде токсичен и, в частности, ответственен за развитие паркинсоноподобных синдромов у наркоманов — за счет его высокого содержания в кустарных наркотических смесях, в изготовлении которых использу-

ется марганцевая кислота [9], а также у сварщиков, если те пренебрегают требованиями гигиены труда и прямо вдыхают продукты испарения обмазки сварных электродов — в ее составе большое количество сульфида марганца [10]. Однако, за исключением этих экзотических ситуаций, в малых физиологических концентрациях марганец является необходимым микроэлементом и существование теплокровных животных без него невозможно [11]. Показатели релаксивности парамагнитных соединений на его основе уступают комплексам гадолиния на 10–40% [8], в зависимости от структуры и различий в кинетике обмена воды в сольватационных оболочках комплексов Mn в водной среде.

По этим причинам мы попытались получить комплекс Mn-ГМПАО (*Мангосим*) и оценить в эксперименте возможность использования его в качестве парамагнитного контрастного средства для ПМКУ при МР-томографической визуализации опухолей.

Материалы и методы. Синтез ГМПАО был осуществлен по методике, впервые детально представленной R. D. Neirijnckx и соавт [12], в модификации J. Piąrowska-Kruszyna и соавт. [13]. В нашем случае, в отличие от синтеза ГМПАО для мечения технецием-99m для радионуклидных методов исследования, ограничивались собственно синтезом рацемической формы препарата, тогда как для радионуклидной диагностики нарушений мозгового кровообращения оказывается необходимым разделять рацемат, поскольку право- и левовращающие формы по-разному преодолевают гематоэнцефалический барьер [14]. Стерилизация всех реагентов осуществлялась путем фильтрации через микрофильтры с размером отверстия 0,22 мкм. Затем Mn-ГМПАО получали смешением в водной среде синтезированного ГМПАО и карбоната марганца, с последующей стабилизацией pH в пределах 6,2–6,5, при окончательной концентрации парамагнетика в фармакологическом инъекционном растворе 0,5M. Релаксивность полученного соединения определялась в фантомных экспериментах по классической методике H. Pettersson и соавт. [15].

Оценка структуры комплекса Mn-ГМПАО средствами квантовой химии. Были выполнены квантовохимические расчеты возможной структуры комплекса Mn-ГМПАО и анализ возможности образования этого парамагнитного комплекса как такового. Квантовохимический анализ возможных форм существования комплекса Mn-ГМПАО в водном растворе, получающихся при соединении ГМПАО и карбоната марганца (II), осуществлялся методом функционала плотности DFT $rb3lyp/6-31+g(d,p)$ для изолированных молекул и водных растворов (метод поляризованного проводящего диэлектрического континуума — CPCM) [16, 17].

Методика МР-томографии у животных. Исследование накопления парамагнитного контрастного комплекса Mn-ГМПАО было проведено

у 12 лабораторных мышей с перевитыми опухолями — саркомой Льюиса, все массой до 60–65 г, линейные инбредные. Масса опухоли при этом составляла до 5–7 г и во всех случаях располагалась на левой задней лапке мыши. Типичный пример расположения опухоли представлен на рис. 1.

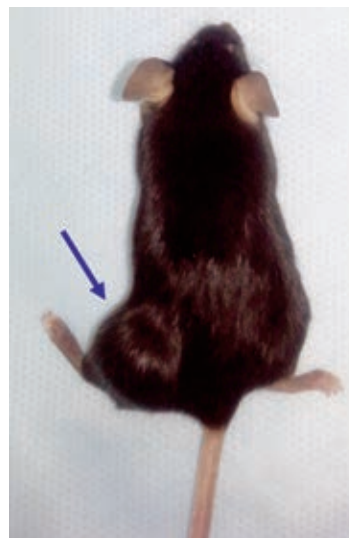


Рис. 1. Фото типичного анатомического расположения опухоли у мыши с перевитой саркомой Льюиса. Опухоль указана синей стрелкой. Видна также гиперемизированная хвостовая вена, через которую проводилось введение контраста — парамагнетика

Всем животным препарат вводился в хвостовую вену из расчета 0,2 мл 0,5 M раствора препарата на 1 кг массы животного. Сканирование проводили с помощью высокопольного МР-томографа Toshiba Titan Vantage, производства Toshiba Medical Co. (в настоящее время — Canon Medical Co.). При этом животное в состоянии медикаментозного сна на спонтанном дыхании помещалось целиком в удобной пластмассовой «кроватьке» в квадратную четырехканальную радиочастотную катушку для головы, при сканировании животное во всех случаях находилось в изоцентре магнитного поля томографа. Сканирование выполнялось в T1-взвешенном спин-эхо режиме, при параметрах сканирования TR=500 мс, TE=15 мс, в матрицу 256×256, при размере поля зрения 15×15 см и толщине среза 3 мм, при нулевом межсрезовом расстоянии. МРТ-сканирование выполнялось на 15–17-й минуте и на 55–60-й минуте после внутривенного введения парамагнетика. Поглощение Mn-ГМПАО нормальными и патологическими структурами при МРТ оценивалось зрительно как качественное изменение интенсивности T1-взвешенных спин-эхо изображений МРТ, и количественно, для исследуемых областей (опухоль, противоположная нормальная конечность, селезенка, печень, область легких, головной мозг), с расчетом индекса усиления (ИУ) T1-взвешенных МРТ, как отношение средних интенсивностей на элемент изображения:

$$ИУ = \frac{(Инт. T1-взв. МРТ) Mn-ГМПАО}{(Инт. T1-взв. МРТ) исходн.}$$

Методика сравнительного скинтиграфического исследования с ^{99m}Tc -ГМПАО. У 3 животных было проведено сравнительное исследование с введением им радионуклидного аналога исследуемого нами контраста-парамагнетика — комплекса ^{99m}Tc -гексаметил-пропиленаминоксима. В двух случаях использовался набор для мечения Ceretec (производства General Electric, Amersham, Англия), а в одном — Теоксим (производства «ДиаМед», Москва, Россия). Мечение осуществлялось элюатом ^{99m}Tc , полученного из стандартного молибден-технециевого генератора ВО Изотоп (Россия), как предписано производителем, а вводимая каждой мыши активность готового препарата ^{99m}Tc -ГМПАО составила 2–3 МБк. Скintiграфия проводилась при расположении спящего в неизменном положении (рис. 1) в «кроватьке» животного непосредственно на детекторе гамма-камеры, при этом на гамма-камере был установлен высокоразрешающий коллиматор для энергии 140 КэВ, запись велась в матрицу 64×64 , при размере области сканирования 15×15 см, с набором до 500 000 сцинтилляций на кадр, спустя 20 мин после введения ГМПАО. Рассчитывалась величина фракции захвата ^{99m}Tc -ГМПАО опухолью как соотношение счета области опухоли или какого-либо органа к счету всего тела.

Оценка статистической значимости результатов и графическое представление выполнялись с использованием пакета прикладных программ Origin 6.1 (OriginLab, Texas).

Результаты и их обсуждение. Результаты квантовохимического анализа и моделирования структуры комплекса Мп-ГМПАО показали при расчетах, что полная энергия, выделяемая при образовании связей в молекуле N,N-Мп-диоксима (рис. 2, а) — 81 604,109 ккал/моль, тогда как для O,O-Мп-диоксима (рис. 2, б) она составила 81 553,584 ккал/моль, что означает, что N,N-Мп-диоксим термодинамически более стабилен, чем O,O-Мп-диоксим, на 50,5 ккал/моль.

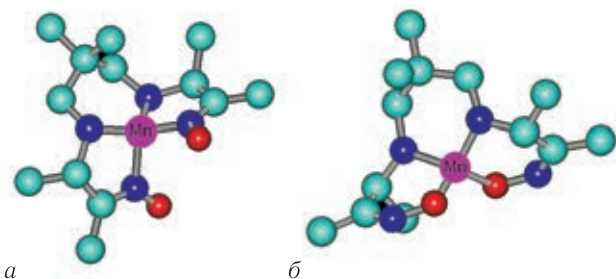


Рис. 2. Структурные формулы возможных форм комплекса Мп с гексаметил-пропилен-аминоксимом — как N,N- (а) и O,O- (б) — формы диоксима. Ион марганца (отмечен подписью) — в центре каждой молекулы, атомы кислорода — красные, азота — синие, углерода — бирюзовые

Это весьма значительная разница, даже с учетом приближений полуэмпирического метода, и она позволяет утверждать, что в водном растворе стабиль-

ный комплекс Мп с ГМПАО находится в форме N,N-Мп-диоксима.

При определении по методу Н. Petersson (1988) [15], оказалось, что R1-релаксивность Мп-ГМПАО составляет 3,35 1/(мМ·с), что достоверно меньше, чем для случая гадопентетата, для которого в тех же фантомных условиях она составила 3,96 1/(мМ·с). При визуальном сравнении (рис. 3) фантомов с изотоническим раствором натрия хлорида (физиологическим раствором) и Мп-ГМПАО и гадопентетатом в достижимой в опухолях и пораженных тканях концентрации в 2 мкМ/мл видно, что Мп-ГМПАО по яркости заметно уступает гадопентетату, но в то же время на порядок ярче физиологического раствора.

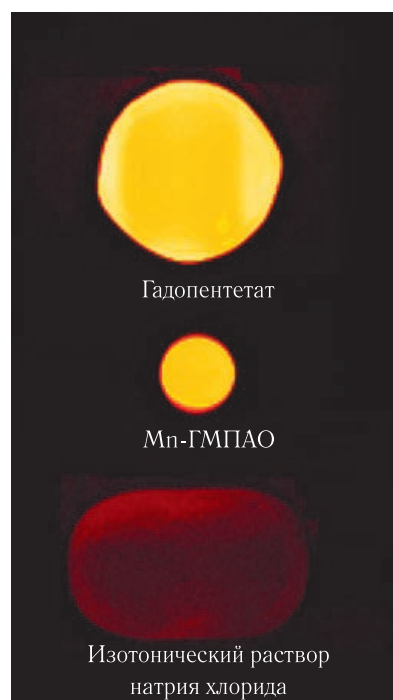


Рис. 3. T1-взвешенные спин-эхо МРТ-изображения фантомов — пластиковых флаконов (снизу вверх) с изотоническим раствором натрия хлорида, Мп-ГМПАО и гадопентетатом. Содержание парамагнитного контрастного препарата и в том и в другом (Мп-ГМПАО и гадопентетат) составляло 2 мМ. Индекс усиления интенсивности при ПМКУ, рассчитанный как $IУ = \frac{(Int. T1-взв. МРТ)_{контраст}}{(Int. T1-взв. МРТ)_{физ. р-р}}$, составил для Мп-ГМПАО 6,2, а для гадопентетата — 6,9, а отношение величин этого показателя для гадопентетата и Мп-ГМПАО = 1,12, что примерно соответствует соотношению R1 — релаксивностей этих препаратов 3,96 1/(мМ·с) и 3,35 1/(мМ·с)

Это позволило нам опробовать препарат и в условиях введения препарата животным — лабораторным мышам с перевитыми опухолями — саркомой Льюиса, типичный пример представлен на рис. 4.

При визуальном анализе картины парамагнитного контрастирования опухоли Льюиса у мышей можно видеть при сравнении картины на 15 мин ПМКУ и исходной, что опухоль высокоинтенсивно аккумулирует Мп-ГМПАО. Заметная аккумуляция происходит и в легких, как известно, активно задерживающих ГМПАО и родственные ему оксими [14, 18],

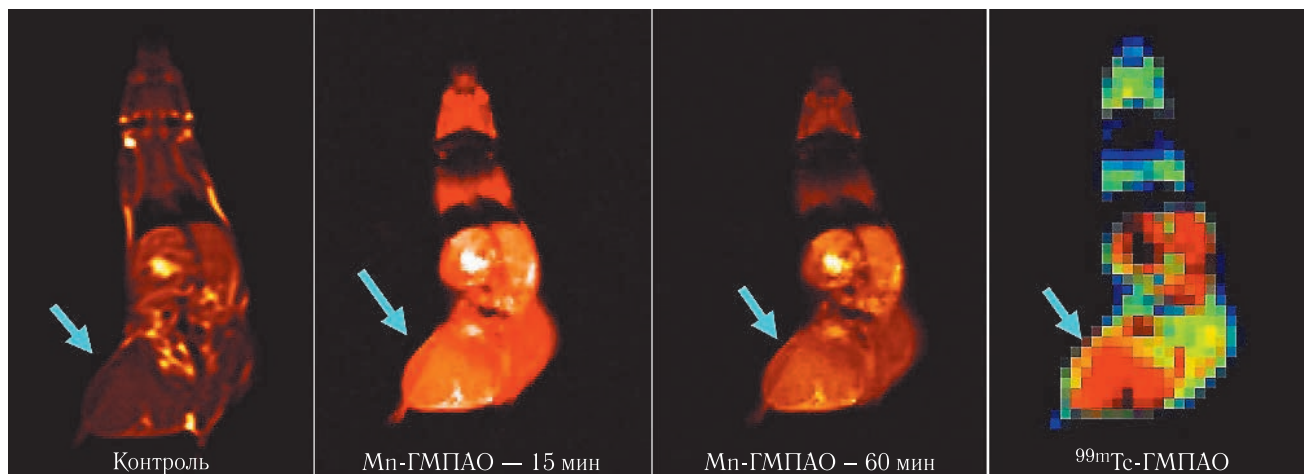


Рис. 4. Динамика визуальной картины контрастного усиления перевитой саркомы Льюиса и всего тела мыши при парамагнитном контрастном усилении Mn-ГМПАО. Последовательно представлены T1-взвешенные спин-эхо сканы до контрастирования, на 15-й и 60-й минуте после введения парамагнетика, а также — крайний справа — сравнительный скинтискан всего тела мыши, полученный через 20 мин после введения ^{99m}Tc -ГМПАО

в селезенке и печени. Перевитая экспериментальная опухоль достаточно высокоинтенсивно аккумулирует Mn-ГМПАО и на часовом сроке, когда происходит частичное вымывание препарата из легких, селезенки и печени.

Сцинтиграфическое изображение с ^{99m}Tc -ГМПАО весьма сходно с МР-томографическим с парамагнитным контрастным усилением, так, что опухолевое накопление даже относительно более интенсивно, чем для Mn-ГМПАО. Однако поскольку интенсивность T1-ВИ отражает изменения концентрации контраста-парамагнетика в ткани далеко не линейно, корреляция между количественными индексами накопления Mn-ГМПАО и ^{99m}Tc -ГМПАО фактически отсутствовала ($r=0,08$, $p=0,87$).

При количественной оценке накопления контраста-парамагнетика картина относительного усиления интенсивности T1-ВИ по сравнению с исходным (таблица) в целом подтверждает визуальное впечатление и, кроме того, также подтверждает, что спустя

ного пузыря — выведение вымывшегося препарата происходит в значительной степени через желчево-водящую систему.

Создание новых патофизиологически специфичных контрастных препаратов для МР-томографии является императивом развития МРТ как важнейшей субспециальности в лучевой диагностике, но реальные успехи на этом пути пока не ответили на запросы практики. Безусловным достижением следует считать создание гепатоспецифичного парамагнитного контрастного препарата *Примовист* [3, 19], однако за пределами диагностической гепатологии столь же специфичных контрастов для других органов и тканей пока не получено. С позиций органической химии и токсикологии это обусловлено категорическим запретом на высвобождение Gd из комплексных соединений в организме [6, 10].

Наряду с совершенствованием структуры и повышением констант устойчивости комплексов гадолиния, решение этой проблемы возможно искать и на

Таблица

Показатели накопления контраста — парамагнетика Mn-ГМПАО — и радиофармпрепарата ^{99m}Tc -ГМПАО в области опухоли и нормальных непораженных тканей и органов

Орган или патологическая структура	Индекс усиления при T1-взв. спин-эхо МРТ с ПМКУ Mn-ГМПАО		Индекс «орган/все тело» при скинтиграфии с ^{99m}Tc -ГМПАО, %
	15 мин	60–90 мин	
Головной мозг	$1,73 \pm 0,14$	$1,30 \pm 0,11$	$4,2 \pm 0,2$
Грудная клетка (легкие)	$3,07 \pm 0,43$	$1,37 \pm 0,19$	$7,4 \pm 0,7$
Печень	$1,80 \pm 0,27$	$1,15 \pm 0,08$	$12,6 \pm 1,9$
Селезенка	$1,63 \pm 0,19$	$0,98 \pm 0,09$	$11,2 \pm 2,5$
Желчный пузырь	$1,72 \pm 0,22$	$1,20 \pm 0,05$	$7,2 \pm 1,1$
Непораженная задняя лапка	$1,17 \pm 0,11$	$0,99 \pm 0,07$	$1,3 \pm 0,4$
Опухоль — саркома Льюиса	$3,36 \pm 0,31$	$1,58 \pm 0,14$	$9,7 \pm 0,9$

час после введения парамагнетика происходит достоверное вымывание препарата, в относительно меньшей степени — из опухоли. Судя по сохраняющейся высокой интенсивности изображения желч-

путях использования других парамагнитных соединений. В частности, комплексов марганца — биологического микроэлемента, парамагнетика (второго по свойствам после Gd) и химического аналога техне-

ция. Такие комплексы, как Mn-метоксиизобутилизонитрил [20], Mn-димеркаптосукцинат [8], обладают заметной тропностью к тканям сердечной мышцы или опухолей соответственно. С использованием технециевой метки и радионуклидных методов визуализации было показано, что такое соединение, как гексаметилпропиленаминоксим (ГМПАО), благодаря его реакционной способности с SH-группами глутатиона визуализирует не только нервные структуры ЦНС, но и злокачественные новообразования [21, 22]. ^{99m}Tc -ГМПАО также уже давно широко используется для ОФЭКТ-исследований нарушений мозгового кровообращения и визуализации опухолей [14, 23–26].

Ранее удалось показать, что комплексы Mn с метоксиизобутилизонитрилом [20] и с димеркаптоянтарной кислотой [8] обладают специфичностью соответственно к ткани миокарда и к опухолям, экспрессирующим на поверхности и в межклеточном пространстве значительное количество SH-групп. Таких экспрессирующих (-SH)-группы опухолей во всем спектре злокачественных новообразований немало, настолько, что воздействие на метаболизм глутатиона рассматривается как один из путей совершенствования противоопухолевой химиотерапии [27]. И поэтому логично расширять спектр парамагнетиков, визуализирующих опухоли по этому пути. ^{99m}Tc -ГМПАО при ОФЭКТ и сцинтиграфических исследованиях также задерживается в тканях и в клетках крови при их мечении этим радиофармпрепаратом по глутатион-зависимому механизму [28]. Mn-ГМПАО фактически повторяет его путь.

Конечно, же нельзя не указать здесь на ряд пока не преодоленных недостатков и проблем исследования Mn-ГМПАО в нашей работе. Мы использовали для мечения парамагнетиком марганцем полученный нами рацемат ГМПАО, тогда как для обеспечения проникновения этого препарата в мозг для оценки мозгового кровотока важно и разделение ГМПАО на право- и левовращающие энантиомеры [14, 18]. Хотя для исследования мозгового кровото-

ка средствами МРТ такой препарат вряд ли добавит значительную новую информацию, для других анатомических локализаций это может оказаться важным. Кроме того, нельзя исключить различий право- и левовращающих энантиомеров ГМПАО в устойчивости комплексов с Mn и в релаксивности.

Связывание ГМПАО с SH-группами в опухоли не носит необратимого характера, в связи с чем, как можно видеть в нашем случае, уже спустя час препарат Mn-ГМПАО заметно вымывается из тканей, но в относительно меньшей степени — из опухолевой. Такие особенности могут позволить добиться наиболее высоких показателей отношения опухоль/фон, варьируя время сканирования.

В настоящее время на более крупных животных (лабораторные крысы) ведется исследование устойчивости Mn-ГМПАО в средах организма. Если окажется, что Mn-ГМПАО достаточно устойчив по показателям термодинамической и кинетической устойчивости и нетоксичен в соответствии с требованиями в первую очередь ГОСТ Р 56702-2010, ГОСТ Р 56702-2015 и ГОСТ Р 54063-2010, то станет реальным его применение в клинике в качестве функционально-биохимического контраста-парамагнетика для визуализации опухолей. Кроме того, нельзя исключать, что использование в комплексе с Mn других химически возможных оксимных комплексных соединений может оказаться еще более эффективным, чем для случая ГМПАО.

Заключение. Однако уже сегодня представляется обоснованным полагать, что существующие и хорошо апробированные радиофармпрепараты на основе ^{99m}Tc открывают путь к получению широкого спектра патофизиологически специфичных контрастных препаратов, заменяя технеций на марганец, а представленный здесь комплекс Mn-ГМПАО обладает свойствами, достаточными для использования в рутинной МРТ с ПМКУ и вероятно позволит более селективно контрастировать при МРТ опухолевые новообразования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Субботин Ю.А., Бахтиозин Р.Ф. Последние достижения магнитно-резонансной томографии всего тела в онкологии // *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018. № 8 (3). С. 74–82. [Subbotin Yu.A., Bakhtiozin R.F. The recent advances of whole-body MRI in oncology. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018, Vol. 8, No. 3, pp. 74–82 (In Russ.).]
2. Коростышевская А.М. Диагностические возможности магнитно-резонансной спектроскопии (обзор перспективных направлений) // *Медицинская визуализация*. 2007. № 3. С. 130–143. [Korostyshevskaya A.M. Diagnostic abilities of the magnetic resonance spectroscopy (review of advanced studies). *Meditynskaya vizualizatsiya*, 2007, No. 3, pp. 130–143 (In Russ.).]
3. Шимановский Н.Л., Епинетов М.А., Мельников М.Я. *Молекулярная и нанофармакология*. М.: Физико-математическая литература, 2009. 624 с. [Shimanovskii N.L., Epinetov M.A., Melnikov M.Ya. *Molecular and Nano-pharmacology*. Moscow: Physics and Mathematical Literature Publ., 2009, 624 p. (In Russ.).]
4. Трофимова Т.Н., Шимановский Н.Л. Новые возможности улучшения дифференциальной диагностики инсульта и опухолей головного мозга с помощью МРТ с контрастным усилением гадовистом // *Лучевая диагностика и терапия*. 2016. № 2 (7). С. 93–109. [Trophimova T.N., Shimanovskii N.L. New opportunities to improve the differential diagnosis of stroke and brain tumors by MRI with contrast enhancement with gadovist. *Luchevaya diagnostika i terapiya*, 2016, No. 2 (7), pp. 93–109 (In Russ.).]
5. Шимановский Н.Л. 20 лет клинического применения магнитно-резонансных контрастных средств // *Диагностическая*

- и интервенционная радиология. 2009. № 3 (1). С. 5–13. [Shimanovskii N.L. 20 years of clinical use of magnetic resonance contrast media. *Diagnostic and interventional radiology*, 2009, No. 3 (1), pp. 5–13 (In Russ.).]
6. Раптанова В.А., Сперанская А.А., Прошин С.Н. Контраст-индуцированные нефропатии. *Педиатр*. 2016. № 7 (1). С. 97–105. [Raptanova V.A., Speranskaya A.A., Proshin S.N. Contrast-induced nephropathy. *Pediatr*, 2016, No. 7 (1), pp. 97–105. (In Russ.).]
 7. Beam A.S., Moore K.G., Gillis S.N., Ford K.F., Gray T., Steinwinder A.H., Graham A. GBCAs and Risk for Nephrogenic Systemic Fibrosis // *Radiol. Technol*. 2017. Jul; Vol. 88 (6). P. 583–589.
 8. Ussov W.Yu., Belyanin M.L., Kovalenko A.Yu., Bezlepkin A.I., Filimonov V.D., Shimanovsky N.L. Evaluation of manganese dimer-captosuccinate (Mn-DMSA) complex as contrast agent for paramagnetic enhancement in MRI studies of malignant fibroepithelial tumors in animals // *Russian Electronic journal of Radiology*. 2017. Vol. 7, No. 4. С. 108–116.
 9. Носатовский И.А. Лечение «марганцевого паркинсонизма», вызванного злоупотреблением наркотиками // *Наркология*. 2013. № 12 (4). С. 40–46. [Nosatovskii I.A. Treatment of «manganese parkinsonism» induced by abuse of narcotics. *Narkologia*, 2013, No. 12 (4), pp. 40–46 (In Russ.).]
 10. Шестова Г.В., Иванова Т.М., Ливанов Г.А., Сизова К.В. Токсические эффекты марганца как фактор риска для здоровья населения // *Медицина экстремальных ситуаций*. 2014. № 4. С. 59–65. [Shestova G.V., Ivanova T.M., Livanov G.A., Sizova K.V. Toxic effects of manganese as risk factor for the public health. *Medicine of extreme situations*, 2014, Vol. 4, pp. 59–65 (In Russ.).]
 11. Скальный А.В. *Микроэлементы*. М.: Эксмо, 2010. 286 с. [Skalny A.V. *Microelements*. Moscow: Eksmo Publ., 286 p. (In Russ.).]
 12. Neirinckx R.D., Canning L.R., Piper I.M., Nowotnik D.P., Pickett R.D., Holmes R.A., Volkert W.A., Forster A.M., Weisner P.S., Marriou J.A., Chaplin S.B. Technetium-99m d,l-HM-PAO: A New Radiopharmaceutical for SPECT Imaging of Regional Cerebral Blood Perfusion // *J. Nucl. Med*. 1987. Vol. 28. P. 191–202.
 13. Pijarowska-Kruszyna J., Karczmarczyk U., Jaroń A., Laszuk E., Radzik M., Garnuszek P., Mikołajczak R. New synthesis route of active substance d,l-HMPAO for preparation ^{99m}Tc Exametazime // *Nuclear Medicine Review*. 2017. Vol. 20 (2). P. 88–94. DOI: 10.5603/NMR.2017.0014.
 14. Andersen A.R. ^{99m}Tc-D,L-hexamethylene-propyleneamine oxime (^{99m}Tc-HMPAO): basic kinetic studies of a tracer of cerebral blood flow // *Cerebrovasc Brain Metab. Rev*. 1989. Vol. 1 (4). P. 288–318.
 15. Pettersson H., Slone R.M., Spanier S., Gillespie Th., Fitzsimmons J.R., Scott K.N. Musculoskeletal Tumors: T1 and T2 relaxation Times // *Radiology*. 1988. Vol. 167. P. 783–785.
 16. Зевацкий Ю.Э., Самойлов Д.В. Эмпирический метод учета влияния растворителя на константы диссоциации карбоновых кислот // *Журнал органической химии*. 2008. № 44 (1). С. 59–68. [Zevatskiy Yu.E., Samoilov D.V. Empiric method of quantification of influence of dissolver on dissociation constants of carbonic acids. *Zhurnal organicheskoi khimii*, 2008, No. 44 (1), pp. 59–68 (In Russ.).]
 17. Kaviani S., Shahab S., Sheikhi M., Ahmadianarog M. DFT study on the selective complexation of meso-2,3-dimercaptosuccinic acid with toxic metal ions (Cd²⁺, Hg²⁺ and Pb²⁺) for pharmaceutical and biological applications // *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1176. P. 901–907.
 18. Saha G.B., MacIntyre W.J., Go R.T. Radiopharmaceuticals for brain imaging // *Semin. Nucl. Med*. 1994. Vol. 24 (4). P. 324–349.
 19. Шимановский Н.Л. Оценка морфологических изменений и функции гепатобилиарной системы с помощью гадооксетоной кислоты (примовиста) // *Анналы хирургической гепатологии*. 2014. Т. 19 (2). С. 42–48. [Shimanovskii N.L., Evaluation of morphologic changes and function of hepatobiliary system using gadoxetic acid (primovist). *Annals of surgical hepatology*. 2014. Vol. 19 (2), pp. 42–48 (In Russ.).]
 20. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Кодина Г.Е., Афанасьев С.А., Безлепкин А.И., Гуляев В.М., Шимановский Н.Л. МР-томография миокарда с парамагнитным контрастным усилением Мп-етоксизобутилизонитрилом (Мп-МИБИ) в эксперименте // *Медицинская визуализация*. 2016. № 1. С. 31–38. [Ussov W.Yu., Belyanin M.L., Kodina G.E., Afanasyev S.A., Bezlepkin A.I., Gulyaev V.M. Shimanovskii N.L. MRI of myocardium with paramagnetic contrast enhancement with Mn-metoxi-sobutylysonitryle (Mn-MIBI) in experiment. *Medical visualization*, 2016, No. 1, pp. 31–38 (In Russ.).]
 21. Усов В.Ю., Скопинаро Ф., Попадич С., Медведева А.А., Обладович В., Барышева Е.В., Петрович Н., Величко С.А., Стуканов С.Л. Сцинтиграфическая визуализация рака молочной железы с помощью ^{99m}Tc-гексаметилпропиленаминоксима (Теоксима) // *Медицинская визуализация*. 2002. № 3. С. 113–116. [Ussov W.Yu., Skopinaro F., Popadic S., Medvedeva A.A., Obradovic V., Barysheva E.V., Petrovic N., Velichko S.A., Stukanov S.L. Scintigraphic imaging of breast cancer with ^{99m}Tc-hexamethylpropylenaminoxim (Teoksim). *Medical visualization*, 2002, No. 3, pp. 113–116 (In Russ.).]
 22. Солодянникова О.И., Скляр С.Ю., Войт Н.Ю., Джужа Д.О., Шмаков Ю.Г. Алгоритм применения маммосцинтиграфии в комплексной диагностике рака молочной железы // *Український радіологічний журнал*. 2010. Т. 18 (3). С. 326–330. [Solodyannikova O.I., Sklyar S.Yu., Voigt N.Yu., Dzhuzha D.O., Shmakov Yu.G. Algorityhm of use of mammoscintigraphy in complex diagnosis of the breast cancer. *Ukrainian Radiologic Journal*, 2010, Vol. 18 (3), pp. 326–330 (In Russ.).]
 23. Collazo De La Maza A.A., Borrón Molino M.C., Quesada Cepero W., Rebustillo M., León Landín V., Sánchez Monzón I., Ortiz R.M., Oliver B., Abreu M., Oliva González J.P. Detection of the cutaneous melanomas, their metastasis and relapses by scintigraphies with ^{99m}Tc-HMPAO // *Rev. Esp. Med. Nucl*. 2002. Vol. 21 (1). P. 17–23.
 24. Durak H., Durak I., Capa Kaya G., Değirmenci B., Ada E., Kargi A. ^{99m}Tc-HMPAO and Tl-201 uptake patterns in a malignant undifferentiated orbital neoplasm // *Clin. Nucl. Med*. 2001. Vol. 26 (7). P. 651–652.
 25. Makeev S.S. *Однофотонна емісійна комп'ютерна томографія у діагностиці пухлин головного мозку*: дис. д-ра мед. наук: спец. 14.01.23.— променева діагностика, променева терапія. Київ, 2008. 290 с. [Makeev S.S. *Single-photon emission computed tomography in the diagnosis of brain tumors*: dis. ... dr. sci. med. Kiev, 2008, 290 p. (In Russ.).]
 26. Makeev S.C., Коваль С.С., Гук Н.А. Применение радиофармпрепаратов для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии аденом гипофиза // *Український нейрохірургічний жур-*

- нал. 2014. № 2. С. 20–24. [Makeev S.S., Koval S.S., Guk N.A. Use of radiopharmaceuticals for the SPECT diagnosis of pineal adenomas. *Ukrainian neurosurgical journal*, 2014, No. 2, pp. 20–24 (In Russ.)].
27. Pljesa-Ercegovac M., Savic-Radojevic A., Matic M., Coric V., Djukic T., Radic T., Simic T. Glutathione Transferases: Potential Targets to Overcome Chemoresistance in Solid Tumors // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19 (12). pii: E3785. DOI: 10.3390/ijms19123785.
28. Ussov W.Y., Aktolun C., Myers M.J., Jamar F., Peters A.M. Granulocyte margination in bone marrow: comparison with margination in the spleen and liver // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1995. Vol. 55 (1). P. 87–96.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 04.06.2019 г.

Контакт: Усов Владимир Юрьевич, ussov1962@yandex.ru

Сведения об авторах:

- Усов Владимир Юрьевич* — профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН; 634009, Томск, Кооперативный пер., д. 5; e-mail: ussov1962@yandex.ru;
- Белянин Максим Львович* — доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии и биотехнологий ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; 634050, Томск, пр. Ленина, д. 30; e-mail: m_belyanin@mail.ru;
- Филимонов Виктор Дмитриевич* — профессор, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии и биотехнологий ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; 634050, Томск, пр. Ленина, д. 30; e-mail: filimonov@tpu.ru;
- Безлепки Александр Иванович* — директор ООО «Ветеринарная клиника «Айболит»; 634009, Томск; ул. Карла Маркса, д. 63;
- Данилец Марина Григорьевна* — доктор биологических наук, заведующий отделом экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН; 634009, Томск, Кооперативный пер., д. 5;
- Мильто Иван Васильевич* — профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры морфологии и общей патологии медико-биологического факультета ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»; 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;
- Веснина Жанета Владимировна* — доктор медицинских наук, заведующая клинической лабораторией радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр» РАН; 634009, Томск, Кооперативный пер., д. 5;
- Зоркальцев Максим Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»; 634050, Томск, Московский тракт, д. 2;
- Лучич Милош А.* — профессор, доктор медицинских наук, врач МРТ отдела визуализации Института в Сремской Каменице, Нови Сад, Сербия;
- Шимановский Николай Львович* — профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии им. акад. П. С. Сергеева ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский Московский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: shiman@rsmu.ru.

Уважаемые коллеги!

13 декабря 2018 года состоится международная телеконференция **«Современные международные стандарты анализа лучевых изображений: RADS и другие»**

В фокусе внимания — современные критерии анализа изображений головного мозга (черепно-мозговая травма, ишемический инсульт), ЛОР-органов, поджелудочной железы (рак и псевдотуморозные поражения), позвоночника (дистрофические процессы), легких (интерстициальные заболевания), предстательной железы (неоплазии), принципы и подходы при лучевых исследованиях в педиатрии.

Целевая аудитория: лучевые диагносты, врачи УЗД, представители смежных специальностей

Предполагаемое количество участников до 120 на месте проведения и до 300 по on-line трансляции. Возможно подключение в формате YouTube.

Материалы конференции будут изданы в виде руководства для врачей.

Приглашаются все желающие!

Подробная информация:

тел.: +7 921 956-92-55

на сайте: <https://radiomed.ru/>