

# СИНТЕЗ И ОЦЕНКА МАНГАПЕНТЕТАТА КАК ПАРАМАГНИТНОГО КОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МР-ТОМОГРАФИИ

М.Л. Белянин<sup>2</sup>, М. Првулович<sup>3</sup>, Г.В. Карпова<sup>4</sup>,  
А.И. Безлепкин<sup>1</sup>, Е.В. Федоренко<sup>1</sup>, А.А. Чурин<sup>4</sup>,  
В.Д. Филимонов<sup>2</sup>, В.Ю. Усов<sup>1</sup>

ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН<sup>1</sup>  
Томский политехнический университет<sup>2</sup>  
Центр визуальной диагностики,  
Институт онкологии, Сремска Каменица, Сербия<sup>3</sup>  
ГУ НИИ фармакологии Томского научного центра СО РАМН<sup>4</sup>

Проведено экспериментальное исследование 0,5 М раствора Mn(II)-ДТПА (мангапентетат, <sup>51</sup>Mn Pentamang) с целью оценки возможностей его применения в клинической практике в качестве МР-контраста, альтернативного потенциально токсичным препаратам гадолиния. Токсичность мангапентетата изучалась на крысах, мышах и кроликах. Для сравнительной оценки R1-релаксивности растворов Mn(II)-ДТПА и Gd(III)-ДТПА (Magnevist) использовали стеклянные фантомы с растворами контрастного препарата различного разведения. Количественная оценка контрастирующего эффекта Mn(II)-ДТПА производилась *in vivo* на кроликах (n = 12), здоровых собаках (n = 5) и собаках со злокачественными новообразованиями (n = 5). Исследования острой токсичности Mn(II)-ДТПА показали, что LD<sub>50</sub> для крыс превышает 10 мл/кг, что очень близко к LD<sub>50</sub> Gd(III)-ДТПА. В фантомных тестах мангапентетат и гадобутарол также дают сравнимые результаты. В эксперименте введение мангапентетата значительно улучшало МР-визуализацию почечной ткани у здоровых кроликов, хорошее накопление Mn(II)-ДТПА наблюдалось в ткани злокачественных опухолей грудной полости у собак.

Таким образом, мангапентетат может быть применим в качестве контраста-парамагнетика для МРТ и заслуживает дальнейшего изучения в ходе клинических исследований.

**Ключевые слова:** МРТ, контраст-парамагнетик, Mn(II)-ДТПА, Gd(III)-ДТПА, мангапентетат, гадолиний.

## Введение

Контрастирование патологических процессов и новообразований при помощи соединений гадолиния (Gd) – сегодня один из наиболее эффективных методов повышения диагностической точности во всех областях клинической магнитно-резонансной томографии (МРТ) [1]. Такие препараты, как омнискан, магневист, вьюгам, оптимарк и др., производные и аналоги комплекса Gd-ДТПА, хорошо зарекомендовали себя в визуализации самого широкого круга заболеваний [2]. Однако поиск новых соединений не прекращается в первую очередь из-за высокой дороговизны контрастных средств для МРТ, сдерживающей их использо-

вание даже в достаточно богатых странах [3], а также в связи с тем, что в свободном состоянии Gd(III) – это токсичный ксенобиотик [4].

В последнее время появились сообщения о способности Gd-ДТПА вызывать в отдельных случаях нефропатию и васкулиты [5, 6], увеличивать экскрецию цинка и других микроэлементов с мочой за счет высвобождения Gd [7]. Наряду с Gd(III) достаточно хорошими парамагнитными свойствами обладает марганец {Mn(II)} [8]. Хотя количество неспаренных электронов у него и меньше, чем у гадолиния (5 против 7), но за счет малых размеров он более оптимально взаимодействует с близлежа-

щими молекулами воды как в растворе, так и в составе более сложного комплекса с ЭДТА [9]. Благодаря своей схожести по кинетическим свойствам поглощения клетками с кальцием [10] марганец широко используется в эксперименте для магнитно-резонансной оценки широкого круга физиологических и патофизиологических процессов. Возник даже специальный термин – MEMRI (сокращение от Manganese – Enhanced MRI) [11].

Для визуализации патологических изменений в печени и поджелудочной железе в клиниках соответствующего профиля еще с начала 90-х гг. XX века достаточно широко используется такой комплекс, как Mn-дипиридоксальдифосфат (Mn-ДПДФ, мангафодипур, тесласкан производства «Никомед дженерал электрик медикал») [12–15].  $MnCl_2$  – также основной компонент парамагнитного контраста Lumenhance для визуализации просвета желудочно-кишечного тракта [16].

В связи с этим естественный интерес представляет оценка возможностей создания с помощью Mn(II) средства с неспецифическим механизмом аккумуляции в патологических образованиях, в первую очередь в опухолях. Таким препаратом мог бы быть комплекс Mn с ДТПА. Однако его создание было подвергнуто сомнению в самом начале на основе данных о его возможной нестойкости в плазме у экспериментальных животных и у пациентов [17].

Это весьма интересно, поскольку по константе стойкости Mn-ДТПА ( $K = 15,1$  [18]) более чем на 4 порядка превосходит Ca-ДТПА ( $K = 9,3–10,6$ , в зависимости от pH [18]), хотя несколько уступает в соответствии с положением в ряду Ирвинга – Уотсона Gd-ДТПА ( $K = 17,7$  [19]). В связи с этим были синтезированы и изучены биофизические, визуализационные и токсикологические свойства мангапентетата (Mn-ДТПА) в качестве возможного препарата для контрастирования при клинической МРТ.

### Материалы и методы

Mn-ДТПА (мангапентетат,  $^{55}Mn$ Пентаманг) был получен на кафедре органической химии и органического синтеза ХТФ ТПУ по оригинальной технологии с использованием оксида или карбоната марганца (II) и  $NaH_2DTPA$  с получением в итоге 0,5 М раствора Mn-ДТПА при отсутствии свободного марганца, каких бы то ни было токсических примесей и небольшом избыточном количестве свободного ДТПА (до 2%), при

pH готового раствора инъекционной формы в пределах 6,4–7,1. Эти растворы автоклавировали при 140°C и затем фильтровали через мембранные микрофильтры «Millipore» (США) (размер пор < 0,22 мкм, диаметр сечения фильтра – 30 мм). Фильтрация через микрофильтр с порами < 0,22 мкм оказывалась достаточной для получения стерильного раствора для внутривенного введения. Ни в одном случае не было выявлено признаков наличия микробиологических загрязнений.

Затем препарат помещали в стандартные «пенициллиновые» флаконы по 10 мл под резиновой пробкой с закатыванием и повторным автоклавированием в течение часа. Его использовали и для физико-химических исследований, и для экспериментов на лабораторных животных с целью оценки острой токсичности, и для визуализационных исследований. Такие свойства фармацевтической формы мангапентетата, как плотность, вязкость и осмоляльность, оценивали с помощью общепринятых лабораторных методов исследования [20]. Те же параметры одновременно определяли для инъекционных форм препарата сравнения – гадопентетата Магневиста («Шеринг АГ», Германия). Исследования вязкости растворов мангапентетата, кроме стандартной концентрации 0,5 М, были выполнены в диапазоне концентраций 0–1,8 М/л. Его химическую чистоту оценивали по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографах «Миллихром» и «Цвет-4000» (НПФ «Цвет», Россия) в пробах препарата непосредственно после его получения и спустя 3, 6 и 12 месяцев.

### Фантомные визуализационные эксперименты

#### *Расчет релаксивности мангапентетата*

Оценку спин-решеточной релаксивности  $R_1$  контрастных препаратов – мангапентетата и гадопентетата проводили с использованием неантропоморфных стеклянных фантомов, содержащих растворы контрастного препарата различного разведения, как детально было представлено H. Petersson et. al. [21]. Все исследования проведены с помощью резистивного низкочастотного МР-томографа Magnetom Open. Спин-эхо исследования для определения  $T_1$  проводили в  $T_1$ -взвешенном режиме при времени эхо (TE), зафиксированном на величине TE = 25 мс, при величинах времени повторения (TR) длительностью 250, 500, 750, 1000, 1500 и 2000 мс. При этом толщина срезов МРТ (SL) составляла 10 мм при межсрезовом расстоя-

нии 2 мм. В средней части фантомов (рис. 1) на срезах выделялись зоны размером более 50 вокселей, и количественно определялась интенсивность T1-взвешенного изображения в них. Строилась зависимость интенсивности T1-взвешенного изображения от TR для каждого флакона, которая затем аппроксимировалась по методу наименьших квадратов к уравнению:

$$I_{T1-SE} = A * [1 - e^{(-TR/T1)}],$$

где  $I_{T1-SE}$  – интенсивность T1-взвешенного изображения; A – интенсивность T1-взвешенного изображения при  $TR = T1$ .

Применение такого уравнения [21] для аппроксимации зависимости  $I_{T1-SE}$  от TR не дает ошибки более 2–4%, что вполне удовлетворительно для фантомной оценки релаксивности.

В результате были получены величины T1 для фантомов, содержащих контраст-парамагнетик в концентрациях 0,5–16 мм. По этим данным строилась зависимость

$$\left(\frac{1}{T1}\right) = \frac{1}{T1_{Mn-DTPA}} - R1 * Mn-DTPA,$$

где R1 как раз и представляет искомую величину релаксивности контрастного препарата-парамагнетика.

#### Оценка кинетики в организме и контрастированные МРТ-исследования у животных

Динамика органного накопления и визуальной МРТ-картины были изучены у 12 кроликов без признаков какой-либо патологии, находившихся на стандартизированном режиме содержания, кормления и питья, с массой тела 4,5–6 кг, и у 4 здоровых собак с массой тела 8–25 кг. Кролика помещали в радиочастотную катушку МРТ для суставов человека, где он неподвижно лежал на животе. Собаку при МРТ-исследовании с помощью радиочастотной катушки МРТ для всего тела укладывали в положение лежа на боку.

Оценку возможности использования мангапентетата для визуализации патологических процессов проводили в ходе обследования 5 собак (масса тела – 12–38 кг) со злокачественными новообразованиями в грудной полости и опорно-двигательном аппарате. У этих животных использовали радиочастотную катушку для исследования всего тела и паренхиматозных органов.

Всем животным перед экспериментом был внутривенно введен 0,25%-ный раствор дроперидола до 5 мл/ч. Кроликам раствор мангапентетата вводили в ушную краевую вену

(2 мл/10 кг веса тела). Центром области исследования были брюшная полость и забрюшинное пространство с захватом в поле зрения грудной клетки. Использовали T1-взвешенный спин-эхо режим с параметрами: TR = 400, 600, 800 мс, TE = 15,0/1 мс, SL = 6,0. Запись вели в матрицу 256×256 с областью поля зрения поперечником 300 мм.

Исследование выполняли до и спустя 10–15 минут после введения парамагнетика. Оценку контрастирующего эффекта Mn-DTPA осуществляли по величине индексов усиления (ИУ) изображения, которые рассчитывали как отношения интенсивности T1-взвешенного изображения после контрастирования к исходному:

$$ИУ = \frac{(интенсивность T1-взв. МРТ_{после Mn-DTPA})}{(интенсивность T1-взв. МРТ_{исходная})}$$

При обработке результатов исследований с помощью средств выделения зон интереса на изображениях T1-взвешенных МРТ при TR = 400–420 мс у кроликов выделялись области подкожной клетчатки, мышц, корковых и мозговых отделов почек, печеночной паренхимы, а у собак – патологических опухолевых новообразований: первичных опухолей и метастазов, если таковые выявлялись. Для каждой области рассчитывали представленный ИУ изображения.

#### Оценка МРТ-визуализации головного мозга с помощью мангапентетата у здоровых добровольцев

Учитывая, что вероятной областью клинического применения мангапентетата в качестве контраста-парамагнетика для МРТ будут в первую очередь неврологические изыскания, выполняли визуализационные исследования ЦНС на здоровых добровольцах (всего 8 опытов). При этом доза вводимого препарата составила, как это принято для уже использующихся в клинике парамагнетиков, 2 мл 0,5 М раствора на 10 кг веса тела. МРТ в T1-взвешенном режиме проводили до введения мангапентетата, спустя 1–2 часа после, а также через 1, 3 и 7 дней. Количественно оценивали ИУ изображения как для экспериментальных исследований. Статистический анализ результатов выполняли с расчетом критерия Стьюдента для парных и непарных выборок.

## **Результаты и обсуждение**

#### Биофизические и токсикологические параметры

При хроматографическом исследовании состава используемой фармацевтической формы 0,5 М Mn-DTPA оказалось, что, кроме собст-

венно пика Mn-ДТПА, на хроматограмме представлено также незначительное количество свободного ДТПА (от 0,5% до 2%), считая относительно количества комплекса Mn-ДТПА. Примесей тяжелых металлов, других токсических или балластных соединений обнаружено не было. При хроматографическом анализе препарата спустя 3, 6 и 12 месяцев признаков появления свободного Mn(II) в определенных концентрациях или иных изменений состава препарата не отмечено, что позволяет говорить о его стабильности в течение этого времени при комнатной температуре.

При расчете показателей продольной релаксивности R1 для Mn-ДТПА и гадопентетата в условиях низкопольного МР-томографа (0,2 Т) оказалось, что она у мангапентетата была несколько ниже и характеризовалась большим разбросом (ошибкой) значений (табл. 1).

Один из важнейших параметров, определяющих возможную скорость введения контрастного препарата при ангиографических исследованиях, – его вязкость [22].

При изучении во всем диапазоне концентраций мангапентетата она оказалась достоверно меньше, чем у таких широко используемых контрастных препаратов, как урографин и омнипак (рис. 2). Вплоть до концентраций 1 М и 1,25 М мангапентетат сохранял низкие значения вязкости, что в перспективе может позволить использовать его в таких содержаниях для МР-ангиографии. Исследование ограничилось одной формой мангапентетата – 0,5 М. В целом фантомные эксперименты достоверно показывают приемлемые парамагнитные

свойства этого препарата в качестве контраста для МРТ.

При оценке параметров острой токсичности мангапентетата (в стандартной концентрации раствора 0,5 М) оказалось, что для него показатель LD<sub>50</sub> далеко и вполне достоверно превышает 10 мл/кг веса (табл. 2).

Величины LD<sub>50</sub>, LD<sub>10</sub> и LD<sub>90</sub> позволяют в целом однозначно отнести препарат к 4-й группе (малоопасные вещества). Показатели соматического состояния крыс, неизмененного при наблюдении за ними после введения Mn-ДТПА, отсутствие реакции со стороны показателей крови и костномозгового кровотока хотя бы по какому-либо индексу также однозначно свидетельствуют о фактической нетоксичности препарата Mn-ДТПА.

Визуализация у экспериментальных животных in vivo

При оценке интенсивности T1-взвешенного изображения у здоровых животных до и после введения Mn-ДТПА (табл. 3) оказалось, что препарат аккумулируется с высокой интенсивностью в первую очередь в ткани почек, а также в достоверной степени в области паренхимы печени, не выделяясь затем в просвет желчных путей.

Совершенно не менялась интенсивность сигнала в области мышечной ткани и клетчатки.

Граница кортикального и медуллярного слоев почки, вполне хорошо видимая у экспериментальных животных при исходном бесконтрастном исследовании, при введении Mn-ДТПА практически полностью исчезала (рис. 3), поскольку прирост интенсивности T1-взвешен-

**Таблица 1.**  
**Основные биофизические показатели 0,5 М раствора мангапентетата, использованного в визуализационных исследованиях**  
(физико-химические и парамагнитные свойства мангапентетата и гадопентетата)

Показатель	Мангапентетат (0,5 М)	Гадопентетат (0,5 М)
Осмоляльность (M <sub>Осмоль</sub> / [кг H <sub>2</sub> O] при 37°C)	1947±12	1955±15
Вязкость (мПа*с при 37°C)	2,77±0,07	2,90±0,05
Релаксивность R <sub>1</sub> (моль <sup>-1</sup> *с <sup>-1</sup> при B <sub>0</sub> = 0,20 Т)	2,77±0,07	2,90±0,05

**Параметры острой токсичности мангапентетата при однократном введении мышам и крысам как среднее  $\pm$  ошибка среднего**

Таблица 2.

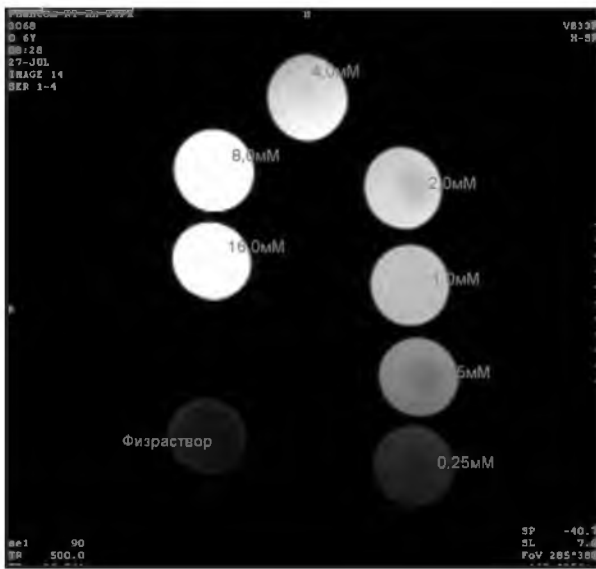
Вид животных/ способ введения	LD <sub>10</sub> (мл/кг)	LD <sub>50</sub> (мл/кг)	LD <sub>90</sub> (мл/кг)
Мыши (самцы и самки) внутривенно внутрижелудочно подкожно	4,8 $\pm$ 2,7	8,9 $\pm$ 1,6	16,6 $\pm$ 9,5
	30,1 $\pm$ 4,6	41,1 $\pm$ 3,4	56,1 $\pm$ 8,5
	11,5 $\pm$ 5,4	24,0 $\pm$ 8,3	50,0 $\pm$ 23,5
Крысы (самцы и самки) внутривенно внутрижелудочно подкожно	5,3 $\pm$ 5,0	14,1 $\pm$ 4,5 > 25,0 > 25,0	37,2 $\pm$ 34,7

Таблица 3.

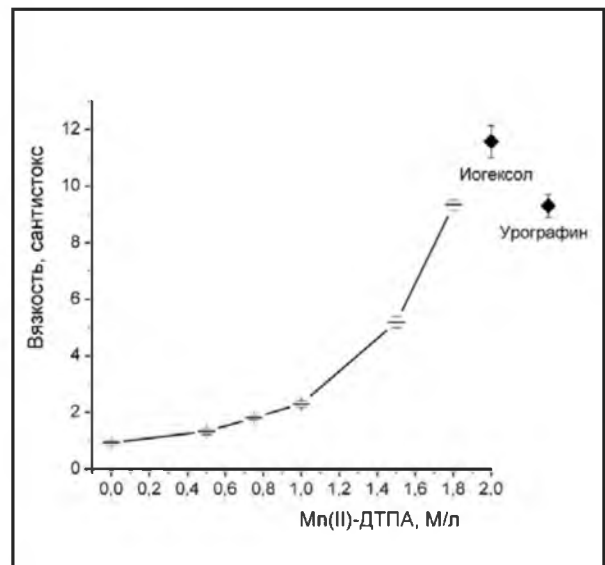
**Изменения интенсивности T1-взвешенного спин-эхо (TR = 420 мс, TE = 15 мс) МРТ-изображения основных органов и систем здоровых кроликов при введении 0,5 М раствора мангапентетата (2 мл/10 кг веса тела)**

Органическая ткань	ИС T1-взв. МРТ <sub>исходная</sub> (аппаратн. ед.)	ИС T1-взв. МРТ <sub>после введения Мп-ДТПА</sub> (аппаратн. ед.)	ИУ изображения
Корковое вещество почки	805 $\pm$ 32	967 $\pm$ 95 p < 0,01	1,21 $\pm$ 0,05
Мозговое вещество почки	603 $\pm$ 17	879 $\pm$ 62 p < 0,01	1,47 $\pm$ 0,09
Мышцы спины	480 $\pm$ 52	452 $\pm$ 85 p > 0,05	0,93 $\pm$ 0,15
Подкожная клетчатка	1190 $\pm$ 362	1209 $\pm$ 375 p > 0,05	1,01 $\pm$ 0,09
Паренхима печени	470 $\pm$ 53	638 $\pm$ 177 p < 0,02	1,33 $\pm$ 0,15

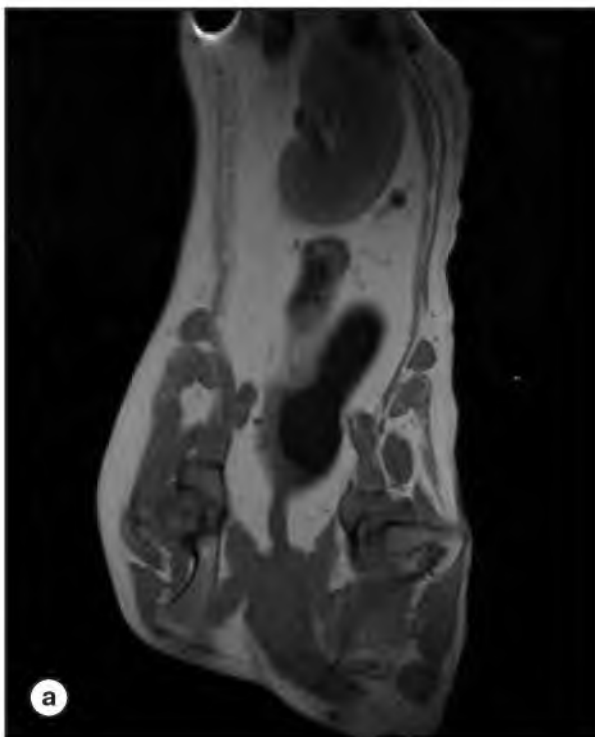
**Примечания:** ИУ – индекс усиления изображения; достоверность различия величин интенсивности после введения мангапентетата по сравнению с исходной рассчитана по критерию Стьюдента для парных выборок.



**Рис. 1.** T1-взвешенное изображение фантомов с содержанием манганепентетата 0–16 мМ/л в физиологическом растворе, использованных при расчетах релаксивности R1 <sup>TM</sup>Пентаманга, с варьированием TR в пределах 250–500 мс (TR = 500 мс при TE = 26 мс)



**Рис. 2.** Зависимость вязкости манганепентетата от концентрации его в водном растворе при 20° С. Для сравнения представлены показатели вязкости для широко используемых рентгеноконтрастных препаратов – иогексола и урографина

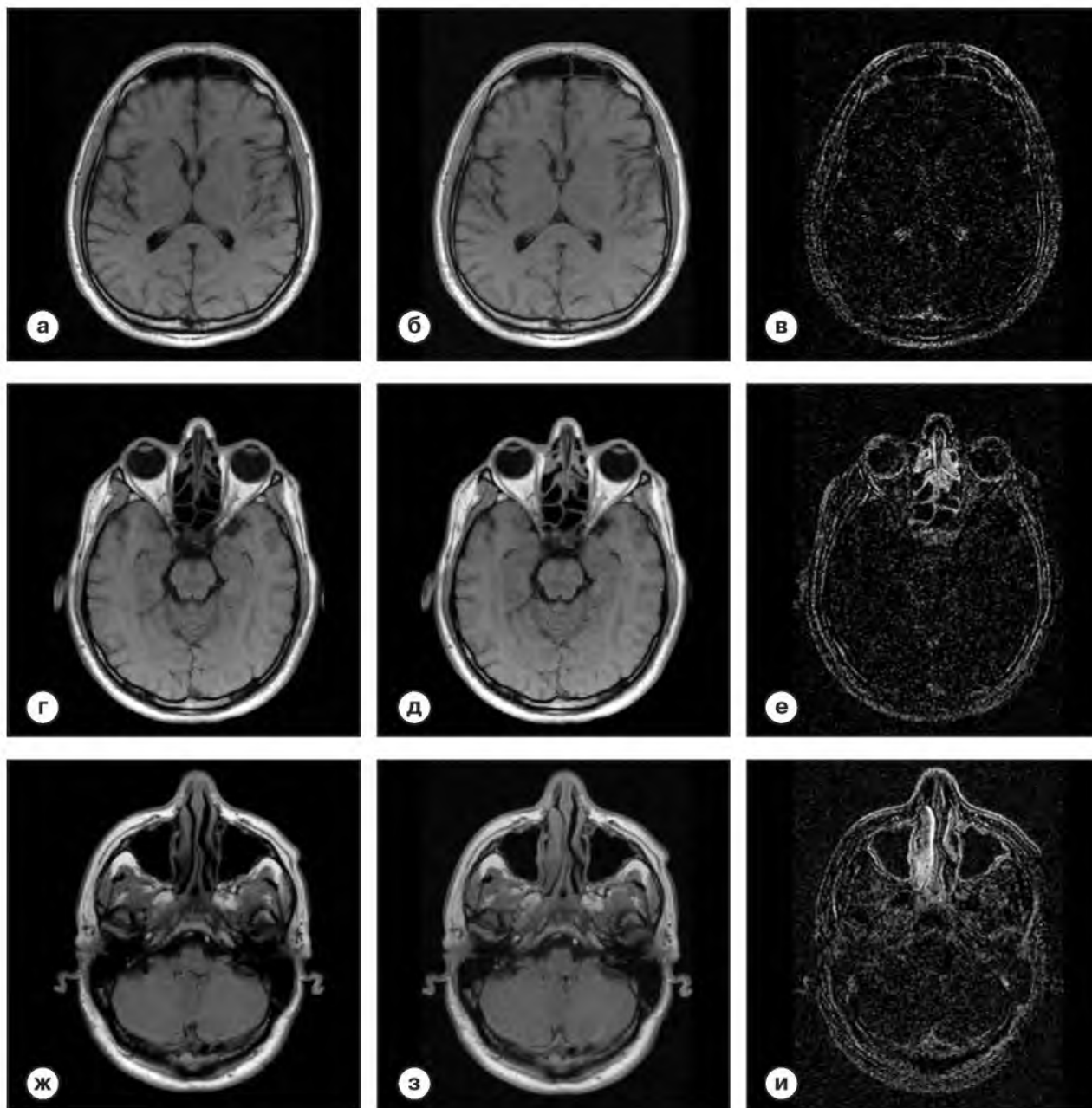


**Рис. 3.** Картина фронтальных срезов T1-взвешенного МРТ исследования тела здоровой собаки с максимальным охватом левой почки и мочевого пузыря до (а) и после (б) контрастирования 0,5 М раствором <sup>TM</sup>Пентаманга в дозе 2 мл/10 кг веса тела. TR = 420 мс, TE = 25 мс. Изменение интенсивности T1-взвешенного изображения ярко визуализирует аккумуляцию препарата в здоровой почечной паренхиме и его появление в просвете мочевого пузыря

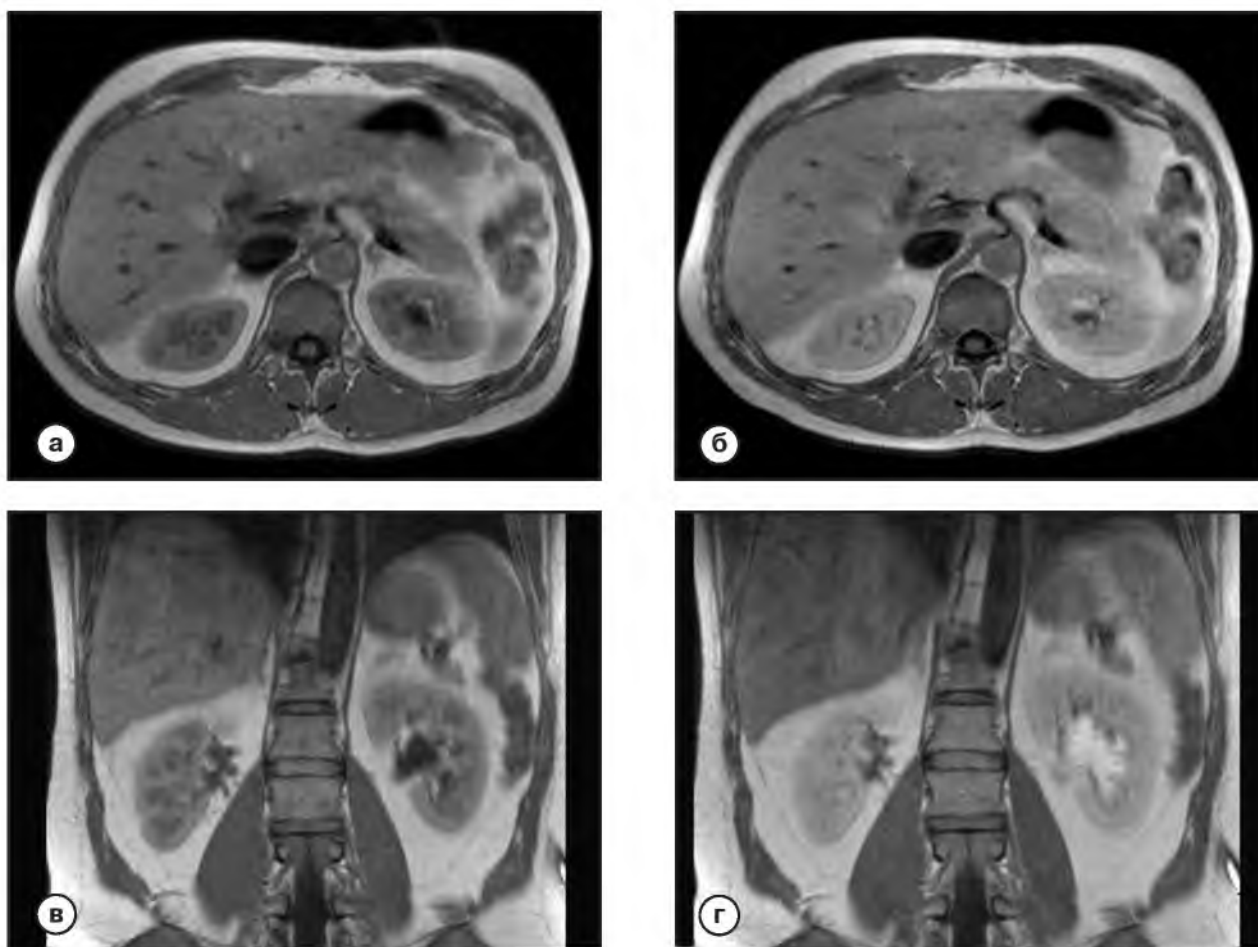
ного изображения мозгового вещества был заметно больше, чем коркового. Достоверность различия величин интенсивности после введения мангапентетата по сравнению с исходной рассчитана по критерию Стьюдента для парных выборок.

Визуализация в норме у здоровых добровольцев

При аутовведении мангапентетата добровольцам картина МРТ головного мозга не претерпевала значимых изменений ни визуально, ни при количественном анализе интенсивности изображений, за исключением области гипо-



**Рис. 4.** T1-взвешенные ( $TR = 560$  мс,  $TE = 25$  мс) аксиальные срезы МРТ головного мозга здорового испытуемого до (правый столбец, а, г, ж) и через 15 минут после (центральный столбец, б, д, з) введения 0,5 М раствора мангапентетата (2 мл/10 кг веса тела). Левый столбец (в, е, и) – субтракционное изображение («послеконтрастное» – «доконтрастное»). Отчетливо визуализируется отсутствие контрастирования во всем объеме головного мозга за исключением умеренно интенсивного в области сосудистых сплетений боковых желудочков и турецкого седла. Ярко интенсивное накопление контрастного препарата в области отечной слизистой носоглотки (острый ринит)



**Рис. 5.** T1-взвешенные аксиальные (верхний ряд) и фронтальные (нижний ряд) МР-томограммы почек контрольного испытуемого до (правый столбец) и 15 минут спустя (левый столбец) после внутривенного введения 0,5 М раствора манганепентетата (2 мл/10 кг веса тела). Во всех случаях TR = 460 мс, TE = 30 мс. Отчетливо видно выраженное усиление T1-взвешенного изображения в области паренхимы почек (более чем в 1,5 раза как в кортикальной, так и в медуллярной зоне), в особенности в области минимально-дилатированной чашечно-лоханочной системы (более чем в 2,5 раза)

физа, где ИУ = 1,27x0,09, а также сосудистого сплетения задних рогов боковых желудочков, где ИУ = 1,34x0,09. Особое внимание при этом исследовании было уделено области базальных ядер, где в эксперименте в отдельных наблюдениях сообщалось о накоплении свободного Mn при введении его комплексов [17]. Ни визуально (рис. 4), ни при количественном анализе данных о накоплении манганепентетата в области базальных ядер, ни в области мозжечка, моста, таламусов, хвостатых ядер получено не было.

Таким образом, можно обоснованно считать, что какое-либо высвобождение марганца из комплекса с ДТПА отсутствует, поскольку константа связывания для комплекса Mn-ДТПА достаточно высока. Для комплексов ДТПА при рН в пределах 7–7,4 константы стойкости для

Gd-ДТПА – 17,7, для Mn-ДТПА – 15,1, для Fe(III)-ДТПА – 28,6, для Co-ДТПА – 19,0. При этом для Ca-ДТПА она всего лишь 9,3, что недостаточно для сколько-нибудь значимого конкурентного вытеснения марганца из комплекса Mn-ДТПА, учитывая, что кальций – практически единственный имеющийся в крови в достаточном количестве катион для потенциальной конкуренции за ДТПА [18, 19].

Значит, все комплексы ДТПА с металлами-парамагнетиками биологически равнозначны и все они и в обычных, и в необычных физиологических условиях в фармакологическом и даже в следовом количестве практически не диссоциируют. По параметру стабильности комплекс Mn-ДТПА вполне удовлетворяет требованиям, а широко он не применялся ранее лишь по причине несколько большей релаксивности Gd.

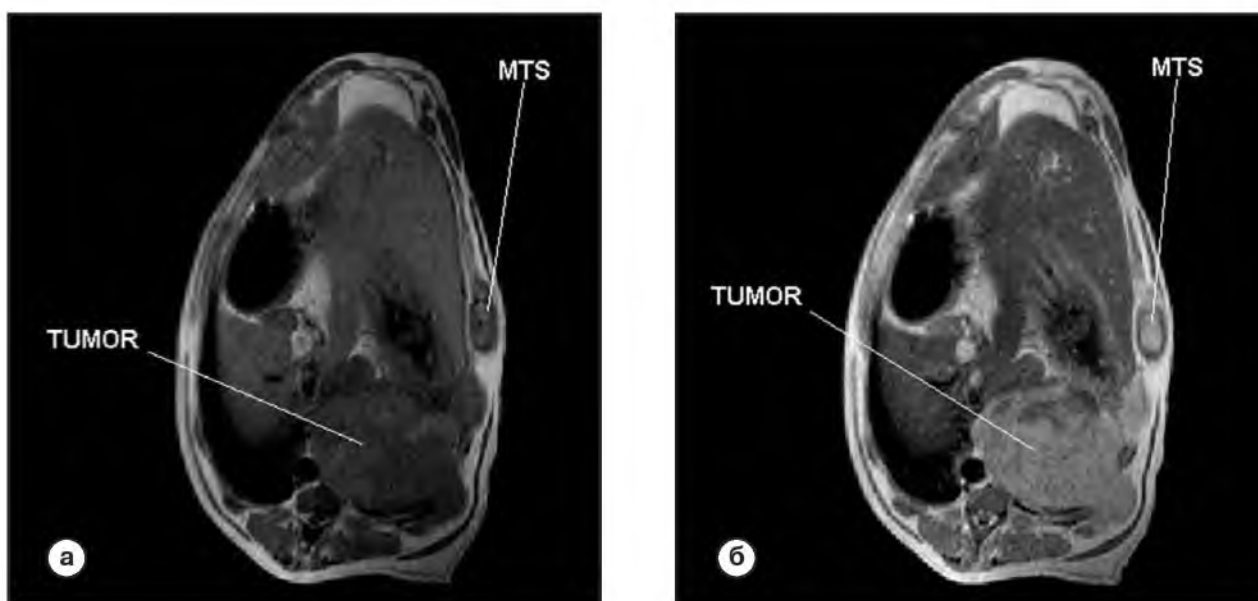


Таблица 4.

**Показатели усиления интенсивности  
T1-взвешенных спин-эхо изображений МРТ  
у собак с опухолями при контрастировании мангапентетатом (n = 5)\***

Орган / образование	ИС T1-взв. МРТ <sub>исходная</sub> (аппаратн. ед.)	ИС T1-взв. МРТ <sub>после введения Mn-ДТПА</sub> (аппаратн. ед.)	Степень усиления, $\frac{ИС_{Mn-ДТПА}}{ИС_{исходная}}$
Печень	625±34	627±29	1,01±0,04
Селезенка	617±25	651±19	1,07±0,02
Почки, кортикальный слой	525±21	1012±24 p < 0,001	1,98±0,07
Почки, мозговой слой	342±26	1069±31 p < 0,001	3,17±0,12
Подкожная клетчатка	944±41	972±25	1,03±0,05
Мышцы спины	675±35	645±27	0,97±0,07
Легкие	140±15	157±12	1,07±0,07
Миокард	420±12	465±17 p < 0,05	1,15±0,07
Опухоль, первичный узел (абс. величина интенсивности)	585±32	801±29 p < 0,001	1,38±0,05
Опухоль, первичный узел ( $\frac{ИС_{опухоль}}{ИС_{окружающ. ткань}}$ )	1,12±0,07	1,43±0,09 p < 0,001	1,27±0,03
Гематогенные метастазы в кости (абс. величина интенсивности)	527±37	885±35 p < 0,001	1,69±0,09
Гематогенные метастазы в кости ( $\frac{ИС_{метастаз}}{ИС_{окружающ. ткань}}$ )	0,95±0,03	1,47±0,09 p < 0,001	1,53±0,07

**Примечания:** \* – величины представлены как средние ± ошибка среднего; ИС – интенсивность сигнала; достоверность различия с исходной величиной p – по критерию Стьюдента для парных выборок.



**Рис. 6.** T1-взвешенное изображение собаки с обширной опухолью грудной клетки до (а) и после (б) введения 0,5 М раствора мангапентетата (2 мл/10 кг веса тела). TR = 560 мс, TE = 15 мс, срезы в аксиальной плоскости. На контрастированном скане (б) хорошо видно накопление Mn-ДТПА в толще первичного опухолевого новообразования (tumor), а также в метастатическом поражении ребер (mts) – по нижнему боковому краю опухоли (ИУ T1-взвешенного изображения для опухолевых областей включения контрастного препарата: для первичной опухоли – 1,54 и для метастаза в ребро – 1,49)

Соматическая кинетика мангапентетата у здоровых добровольцев характеризовалась выраженным усилением интенсивности изображения как кортикальных, так и медуллярных отделов почек (рис. 5) – единственного органа, активно экскретирующего полиацетатные комплексы в норме. Кинетика этого препарата соответствовала закономерностям кинетики других комплексов ДТПА, детально изученным первоначально в радионуклидной диагностике для случая  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТПА [23–27] и затем использованным в МРТ в практике применения Gd-ЭДТА, Gd-ДТПА [28] и их аналогов и производных.

Визуализационные свойства Mn-ДТПА у собак с опухолями

При введении мангапентетата животным со злокачественными новообразованиями в грудной клетке и легких (n = 5, в том числе 3 собакам с отдаленными гематогенными метастазами) Mn-ДТПА неизменно накапливался в опухолевых структурах и обеспечивал высокое качество визуализации как первичного очага, так и метастатических гематогенных поражений (рис. 6).

Величины ИУ изображения первичных опухоле-

вых новообразований и метастатических поражений костного скелета представлены в табл. 4. Скорее всего после соответствующих разрешений Фармкомитета России мангапентетат в первую очередь будет использоваться для контрастирования при диагностике онкологических заболеваний. Тем не менее сегодня рано говорить о точном спектре его клинического применения. Изучение всех возможностей требует более детального рассмотрения влияния мангапентетата на процессы релаксации не только в однородных растворах, но и в биофизически анизотропных тканях и средах, где он может оказаться заметно отличным от гадопентетата.

Однако по данным доклинических испытаний обоснованно полагать, что мангапентетат ( $^{55}\text{Mn}$ Пентаманг) – это, во-первых, малотоксичное соединение, относящееся к 4-й группе по ГОСТу 12.1.007-76, а во-вторых, при применении его в качестве парамагнитного контраста он обеспечивает выраженный эффект УИ T1-взвешенных изображений МРТ в местах своего накопления. ■

**Список литературы**

1. Синицын В.Е., Корниенко В.Н., Никитин В.Г. и др. Применение Омнискана (гадодиамид) в магнитно-резонансных исследованиях центральной нервной системы. *Вест. рентгенол. радиол.* 1995; 4: 5–11.
2. Runge V.M., Muroff L.R., Jinkins J.R. Central

- nervous system: review of clinical use of contrast media. *Top. Magn. Reson. Imaging*. 2001; 12 (4): 231–263.
3. Griebisch I., Brown J., Boggis C. et al. Cost-effectiveness of screening with contrast enhanced magnetic resonance imaging vs X-ray mammography of women at a high familial risk of breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2006; 95 (7): 801–810.
  4. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Мир. 2004.
  5. Solomon G.J., Rosen P.P., Wu E. The role of gadolinium in triggering nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermopathy. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007; 131 (10): 1515–1516.
  6. Grobner T, Prischl F.C. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney. Int.* 2007; 72 (3): 260–264.
  7. Kimura J., Ishiguchi T., Matsuda J. et al. Human comparative study of zinc and copper excretion via urine after administration of magnetic resonance imaging contrast agents. *Radiat. Med.* 2005; 23 (5): 322–326.
  8. Kang J.F., Young S.; Gorg C. et al. Studies of factors affecting the design of NMR contrast agents: manganese in blood as a model system. *Magn. Reson. Med.* 1984; 1 (3): 396–409.
  9. Koenig S.H., Baglin C., Brown R.D. et al. Magnetic field dependence of solvent proton relaxation induced by gadolinium (3+) and manganese (2+) complexes. *Magn. Reson. Med.* 1984; 1: 496–501.
  10. Lin Y.J., Koretsky A.P. Manganese ion enhances T1-weighted MRI during brain activation: an approach to direct imaging of brain function. *Magn. Res. Med.* 1997; 38 (3): 378–388.
  11. Silva A.C., Lee J.H., Aoki I., Koretsky A.P. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI): methodological and practical considerations. *NMR Biomed.* 2004; 17 (8): 532–543.
  12. Rocklage S.M., Cacheris W.P., Quay S.C. et al. Manganese (II) N,N'-dipyridoxylethylenediamine-N,N'-diacetate 5,5'-bis (phosphate). Synthesis and characterization of a paramagnetic chelate for magnetic resonance imaging enhancement. *Inorg. Chem.* 1989; 28: 477–485.
  13. Elizondo G., Fretz C.J., Stark D.D. et al. Preclinical evaluation of MnDPDP: new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. *Radiology*. 1991; 178 (1): 73–78.
  14. Pomeroy O.H., Wendland M., Wagner S. et al. Magnetic resonance imaging of acute myocardial ischemia using a manganese chelate, Mn-DPDP. *Invest. Radiol.* 1989; 24: 531–536.
  15. Toft K.G., Hustvedt S.O., Grant D. et al. Metabolism and pharmacokinetics of Mn-DPDP in man. *Acta. Radiol.* 1997; 38: 677–689.
  16. Small W.C., DeSimone-Macchi D., Parker J.R. et al. A multisite phase III study of the safety and efficacy of a new manganese chloride-based gastrointestinal contrast agent for MRI of the abdomen and pelvis. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1999; 10: 15–24.
  17. Gallez B., Baudalet C., Adline J. et al. Accumulation of manganese in the brain of mice after intravenous injection of manganese-based contrast agents. *Chem. Rev. Toxicol.* 1997; 10 (4): 360–363.
  18. Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У., Джонс К. Справочник биохимика. М.: Мир. 1991; 338.
  19. Caravan P., Ellison J.J., McMurry Th.J., Lauffer R.B. Gadolinium (III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chem. Rev.* 1999; 99: 2315.
  20. Касаткин А.Г. Основные процессы и аппараты химической технологии. М.: Химия. 1998.
  21. Petersson H., Slone R.M., Spanier S. et al. Musculoskeletal tumors: T1 and T2 relaxation times. *Radiology*. 1988; 167 (4): 783–785.
  22. Кармазановский Г.Г. Компьютерная томография - основа мощи современной рентгенологии. *Мед. визуализация*. 2005; 6: 139–145.
  23. Ленская О.П. Радиоизотопные и термографические исследования при раке молочной железы. *Мед. радиол.* 1981; 26 (12): 35–38.
  24. Максимов Н.И., Лясс Ф.М. Гамма-энцефалография в диагностике рецидивов опухолей мозга. *Мед. радиол.* 1977; 22 (6): 75–82.
  25. Jenkinson I.S., Wright P., Sorby P. <sup>99m</sup>Tc-DTPA in cerebral scanning. *Int. J. Nucl. Med. Biol.* 1975; 2 (4): 175–178.
  26. Wolfstein R.S., Tansescu D., Sakimura I.T. et al. Brain imaging with <sup>99m</sup>Tc-DTPA: a clinical comparison of early and delayed studies. *J. Nucl. Med.* 1974; 15 (12): 1135–1137.
  27. Kim E.E., Domstad P.A., Choy Y.C. et al. Differential accumulation of <sup>99m</sup>Tc-DTPA and <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate within cerebral and cranial lesions: concise communication. *J. Nucl. Med.* 1980; 21 (9): 838–840.
  28. Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am. J. Roentgenol.*, 1984; 142 (3): 619–624.

## SYNTHESIS AND PRECLINICAL EVALUATION OF MANGAPENTETATE AS POSSIBLE PARAMAGNETIC CONTRAST FOR MRI STUDIES

**M. Belyanin, M. Prvulovic, G. Karpova, A. Bezlepkin,  
E. Fedorenko, A.Churin, V. Filimonov, W.Ussov**

The preclinical evaluation of the 0,5 M solution of the manganese(II)-DTPA [Mn(II)-DTPA] complex (mangapentetate) has been carried out in order to test the ability of Manganese to be employed as substitute of potentially toxic Gadolinium in paramagnetic contrast agents for the MRI clinical routines. The toxicologic tests of the Mn(II)-DTPA were carried out in mice, rats and rabbits. Saline phantoms served for calculation of the R1-relaxivity of the Mn(II)-DTPA, in comparison to the Gd(III)-DTPA (Magnevist). Normal healthy rabbits (n = 12), healthy dogs (n = 5) and dogs with tumors (n = 5) served for quantification of imaging abilities of the Mn(II)-DTPA *in vivo* in animals. The LD<sub>50</sub> in rats was over 10 ml/kg, essentially close to that one of Gd(III)-DTPA. The increase in intensity of the T1-weighted images induced by addition of the Mn(II)-DTPA in phantom tests did not differ significantly from the values obtained with gadopentetate. Mn(II)-DTPA delivered prominent enhancement of normal kidneys in healthy rabbits as well as chest tumors in dogs. We conclude the mangapentetate can be employed as paramagnetic contrast agent in routine MRI studies and is worth clinical testing.

**Key words:** MRI, contrast-paramagnetic, Mn(II)-DTPA, Gd(III)-DTPA, mangapentetate, Magnevist.

**Школа по мышечно-скелетной радиологии  
Европейского общества по магнитному резонансу  
в медицине и биологии (ESMRMB)**

**3–5 июля 2008 г.**

в **Москве** на базе Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова  
состоится Школа по мышечно-скелетной радиологии **ESMRMB**



**Организаторы курса:**

проф. Андреа Баур (Мюнхен, ФРГ)  
проф. Валентин Сеницын (Москва)

**Число участников:** до 50.

**Язык школы:** английский.

**Регистрация по адресу:**

[www.esmrb.org](http://www.esmrb.org)  
раздел School of MRI