

Экспериментальное исследование парамагнитного контрастирования опухолей головного мозга с помощью Mn- ДЦТА

Усов В.Ю.¹, Безлепкин А.И.¹, Бородин О.Ю.^{1,2}, Белянин М.Л.³, Филимонов В.Д.³

¹ ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, Томск, Россия

² ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Томск, Россия

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

Experimental Evaluation of Paramagnetic Contrast Enhancement of Cerebral Tumors with Mn-DCTA

Ussov W.Yu.¹, Bezlepkin A.I.¹, Borodin O.Yu.^{1,2}, Belyayin M.L.³, Filimonov V.D.³

¹ Institute of Cardiology of the Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³ National Research Tomsk polytechnic University, Tomsk, Russia

Цель. Выполнено экспериментальное исследование возможностей нового оригинального отечественного контраста-парамагнетика Mn-ДЦТА (0,5 М раствора комплекса марганца (II) с транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислотой, зарегистрированное название Цикломанг) для контрастированной МРТ визуализации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) в эксперименте.

Материал и методы. Исследование проведено у 10 животных с выявленными в ходе ветеринарного обследования опухолями ЦНС. МРТ головного мозга срезами по 3–5 мм выполнялась в аксиальных, фронтальных и сагиттальных плоскостях, в T1-взвешенном (взв.) режиме, с использованием параметров TR = 400 – 500 мс, TE = 15–20 мс, при введении парамагнетика в стандартной дозировке 1 мМ на 10 кг массы тела животного. По данным количественной обработки T1-взв. изображений до и спустя 5–9 мин после введения парамагнетика индекс усиления (ИУ) рассчитывался как:

$$\text{ИУ} = \frac{(\text{Интенсивность T1-взв. МРТ}_{\text{после Mn-ДЦТА}})}{(\text{Интенсивность T1-взв. МРТ}_{\text{исходная}})}$$

Результаты. Во всех случаях достигалась уверенная визуализация опухолевого поражения ЦНС с высокоинтенсивным контрастированием его за счет накопления парамагнетика в опухоли ИУ в T1-взв. режиме составил: ИУ = 1,67 ± 0,23 для центральных отделов опухоли и ИУ = 2,08 ± 0,22 для периферических. Введение парамагнетика собакам не сопровождалось какими-либо патологическими или физиологическими реакциями.

Выводы. Mn-ДЦТА обеспечивает контрастированную визуализацию новообразований ЦНС и может рас-

сматриваться как перспективный парамагнитный контрастный препарат для клинической визуализации в МРТ.

Ключевые слова: марганец-контрастированная МРТ, Mn-диаминоциклогексан-тетраацетат (ДЦТА), парамагнитное контрастирование, опухоли мозга.

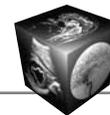
Aim. We have evaluated the abilities of new original paramagnetic contrast agent Mn-DCTA (0,5M solution of Manganese (II) complex with trans-1,2-diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tetraacetate, registered trade mark Cyclo-mang) for contrast-enhanced imaging of brain tumors in dogs.

Material and methods. Twelve animals were included, all with brain tumors revealed during out-patient veterinary examinations. In ten of twelve the diagnosis was verified later by pathomorphologic study. The cerebral MRI has been carried out as set of axial, sagittal and coronal slices as thin as three to five mm, covering all the volume of brain.

The scanning parameters in T1-weighted spin-echo mode were as follows: TR = 400–500 ms, TE = 15–20 ms, the dose of injected paramagnetic was standardised as 1 mM per 10 Kg of body weight. For quantitative analysis the index of enhancement was calculated as ratio:

$$\text{IE} = \frac{(\text{Intensity of T1-w MRI}_{\text{Post Mn-DCTA}})}{(\text{Intensity of T1-w MRI}_{\text{Pre Mn-DCTA}})}$$

Results. In all cases the sure enhancement with clear visualization of cerebral tumor was obtained due to highly intensive uptake of Mn-DCTA to the tumor tissue. When evaluated quantitatively the uptake of Mn-DCTA to the tumor gave the index of enhancement in T1-weighted spin-echo mode as high as IE = 1,72 ± 0,18 for the central parts of tumor and IE = 2,08 ± 0,23 for the peripheral ones.



Intravenous injection of Mn-DCTA to dogs with cerebral tumors did not induce anydetectable pathologic or even physiologic effects.

Conclusion. Mn-DCTA provides highly available methodologically simple imaging of cerebral tumors and can be thought out as promising paramagnetic agent for clinical magnetic resonance imaging.

Key words: Manganese-enhanced MRI, Mn-diaminocyclohexantetraacetate (Mn-DCTA), Paramagnetic enhancement, Brain tumors.

Введение

Применение парамагнитных контрастных препаратов представляет собой одно из наиболее быстроразвивающихся направлений совершенствования МРТ диагностики. Наряду с использованием «классических» контрастов-парамагнетиков, таких как Магневист, Омнискан и Оптимарк, давно и надежно зарекомендовавших себя как безопасные высокочувствительные препараты [1], и оригинальных высокоэффективных новых разработок в частности отечественного препарата Дипентаст [2], делаются попытки использовать препараты на основе гадолиния, не обеспечивающие эффективного контрастирования и не обладающие достаточной кинетической и термодинамической устойчивостью [3].

При манифестной почечной недостаточности и сопутствующих нарушениях обмена микроэлементов и электролитов у таких пациентов даже испытанные контрасты-парамагнетики могут подвергаться диссоциации за счет реакций трансметаллирования и служить причиной тяжелых гадолиний-индуцированных осложнений [4].

Поэтому представляет безусловный интерес создание парамагнитных контрастных препаратов, с одной стороны, высокорелаксивных, т.е. обеспечивающих интенсивное контрастирование

уже в малых концентрациях в тканях, а с другой – свободных от риска высвобождения гадолиния, т.е. использующих другие парамагнитные комплексы. Таковыми обоснованно рассматриваются Mn и Fe [5]. Так, в качестве безопасного и высокорелаксивного парамагнетика показал себя такой комплекс, как Mn-транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N,N-тетраацетат (Цикломанг, Mn-ДЦТА) [6]. Однако эффективность визуализации различных патологических поражений мозга в эксперименте с использованием Mn-ДЦТА остается пока неизученной. Поэтому мы в ходе доклинического исследования Mn-ДЦТА в качестве контраста-парамагнетика изучили характеристики аккумуляции препарата в опухолях головного мозга у собак.

Материал и методы

Препарат Mn-ДЦТА (*TMЦикломанг*, 0,5 М раствор комплекса Mn^{2+} -транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N,N-тетрауксусной кислоты, Mn-ДЦТА) был синтезирован по оригинальной нанопорошковой методике в один этап [7] из исходных компонент оксида марганца (II) и NaH_2DCTA на кафедре органической химии химико-технологического факультета Томского политехнического университета, в один этап, с получением 0,5 М раствора Mn-ДЦТА при отсутствии определяемых концентраций свободного марганца, без токсических примесей и при небольшом избыточном количестве свободного ДЦТА (до 0,55%), при pH готового раствора фармацевтической формы в пределах 6,7–7,4. Растворы Mn-ДЦТА автоклавировались при $t = 140\text{ }^\circ\text{C}$ и фильтровались через мембранные микрофильтры Millipore (США) (размер пор до 0,22 мкм) с получением стерильного раствора для внутривенного введения. Признаков микробио-

Для корреспонденции: Усов Владимир Юрьевич – 634012 Томск, Киевская, 111, ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН, отделение рентгеновских и томографических методов. Тел. + 7-382-2-55-43-74; +7-903-951-26-76. E-mail: mritomsk@yandex.ru

Усов Владимир Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН; Безлепкин Александр Иванович – младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН; Бородин Олег Юрьевич – канд. мед. наук, заведующий кабинетом МРТ клиник Сибирского государственного медицинского университета; Белянин Максим Львович – канд. хим. наук, доцент кафедры органической химии и биологически активных веществ Национального исследовательского Томского политехнического университета; Филимонов Виктор Дмитриевич – доктор хим. наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии и биологически активных веществ Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Contact: Ussov Vladimir Yurevich – 634012 Tomsk, Kievskaya, 111, Institute of Cardiology of the Siberian branch of Russian Academy of Medical Sciences, department of X-ray and tomographic methods. Phone. + 7-382-2-55-43-74; +7-903-951-26-76. E-mail: mritomsk@yandex.ru

Ussov Vladimir Yurievich – doct. of med. sci., professor, chairman of the department of X-ray and tomographic methods of the Institute of Cardiology of Siberian branch of Russian Academy of Medical Sciences; Bezlepkina Aleksander Ivanovich – junior research fellow of the department of X-ray and tomographic methods of the Institute of Cardiology of Siberian branch of Russian Academy of Medical Sciences; Borodin Oleg Yurievich – cand. of med. sci., chairmant of the clinical MRI laboratory of the Siberian Medical University, Tomsk; Belyanin Maksim Lvovich – cand. of chim. sci., Assistant Professor of the Department of organic chemistry and biologically active substances of the National Research Tomsk Polytechnic university; Filimonov Victor Dmitrievich – doct. of chim. sci., professor, Doctor of Sciences (chemistry), chairman of the Department of organic chemistry and biologically active substances of the National Research Tomsk Polytechnic university.



логических загрязнений не было выявлено. Препарат помещался в стандартные флаконы по 10 и 20 мл под резиновой пробкой с закатыванием и повторным автоклавируанием в течение часа и использовался как для физико-химических исследований, так и для экспериментов на лабораторных животных. Лекарственная форма Цикломанга как таковая – прозрачная со слабо-желтым оттенком жидкость без осадка при показателе pH 6,4–7,4. Незначительный избыток комплексообразователя от 0,25 до 0,6 % имелся во всех сериях изготовленного препарата.

Контрастированная МРТ головного мозга у собак. Оценку возможности использования Мп-ДЦТА для визуализации патологических процессов проводили в ходе ветеринарно-клинического обследования 12 собак (масса тела 10–45 кг) с опухолевыми поражениями (менингиомами) головного мозга, заподозренными и выявленными у них на амбулаторном приеме в ветеринарной клинике. Диагноз данного опухолевого поражения устанавливался на основании гистологического исследования у 10 животных. В качестве контрольной группы были обследованы 9 собак без каких-либо опухолевых поражений центральной нервной системы (ЦНС), у которых исследование выполняли при рецидивирующем или однократном судорожном синдроме, по подозрению в наличии опухоли или травмы мозга, у которых, однако, по результатам МРТ-исследования этот диагноз был безусловно отвергнут, а МР-томограмма расценивалась как нормальная. Перед проведением исследования животных наркотизировали с помощью капельной инфузии раствора рекофола до 5 мл/ч. Раствор Мп-ДЦТА вводили внутривенно в дозе 2 мл/10 кг массы тела. Использовали T1-взвешенный (взв.) спин-эхо режим (TR = 400 мс, TE = 15,0/1 мс, толщина среза – SL = 5,0, в матрицу 256 × 256) до и спустя 10–15 мин после введения парамагнетика.

Контрастирующий эффект Мп-ДЦТА оценивали по величине индекса усиления (ИУ) T1-взв. спин-эхо изображения, который рассчитывался как отношение:

$$\text{ИУ} = \frac{(\text{Интенсивность T1-взв. МРТ}_{\text{после Мп-ДЦТА}})}{(\text{Интенсивность T1-взв. МРТ}_{\text{исходная}})}$$

При обработке результатов исследований с помощью средств выделения зон интереса на изображениях T1-взв. МРТ-томограмм выделялись области центральных и периферических отделов опухоли, а также гипофиза, коры (серого вещества), белого вещества полушарий, а также базальные ядра. Для каждой области рассчитывали представленный ИУ.

До исследования и в ходе контрастированной МРТ (т.е. на 0, 20, 45 и 120-й минуте) у собак брали пробы венозной крови для оценки уровня свободного Мп в плазме крови. Содержание марганца в цельной крови определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ELAN DRC II, производство PerkinElmer Sciex Corp.) в условиях масс-спектрометрической лаборатории Национального исследовательского Томского политехнического университета. Статистический анализ результатов выполняли с расчетом критерия Стьюдента для парных и непарных выборок.

Результаты и их обсуждение

Изменения уровня Мп в крови собак после введения Мп-ДЦТА. При оценке уровня марганца в крови у собак после инъекции Мп-ДЦТА его изменения наиболее близко подчинялись моноэкспоненциальному уравнению

$$[\text{Mn}](t) = [\text{Mn}]_{10} + 86,95 \cdot \exp(-t/15,85),$$

где $[\text{Mn}]_{10} = 3,4 \pm 0,4$ мкмоль/л – исходный уровень содержания марганца в крови собак. Первоначально на 20–26-й минуте отмечалось выраженное увеличение уровня Мп в крови животных, которое практически нивелировалось к 120-й минуте, однако оставалось еще на величине $3,9 \pm 0,6$ мкМ/л, заметно, но статистически недостоверно выше исходной – $3,4 \pm 0,4$ мкмоль/л. При анализе временной динамики уровня Мп в плазме можно видеть, что она примерно укладывается в экспоненциальную кривую с показателем $t_{1/2} = 10,7$ мин, что типично для клиренса полидентатных комплексов металлов, распределяющихся в плазме крови и выводимых почками с клубочковой фильтрацией. Разница между уровнями марганца в крови до инъекции и после нее составляла 0,59 мкМ/л. Вероятно, эта величина характеризует высвобождение марганца из комплекса в крови за счет трансметаллирования. Если относить указанную величину прироста целиком на счет марганца, высвободившегося из состава комплекса за счет реакций трансметаллирования с другими ионами плазмы, то, с учетом введения препарата в дозе 1 мМ/10 кг массы тела, доля высвобождения металла из комплекса в крови собак составляет $4,5 \cdot 10^{-4}$ от общей введенной дозы.

Визуализационные свойства *in vivo* у собак с опухолями ЦНС. Высокая релаксивность, устойчивость в биологических средах и нетоксичность Цикломанга позволили предполагать, что это соединение может быть применено для контрастированной МРТ диагностики *in vivo*, в частности при опухолях ЦНС. При введении Цикломанга собакам с менингиомами головного мозга досто-

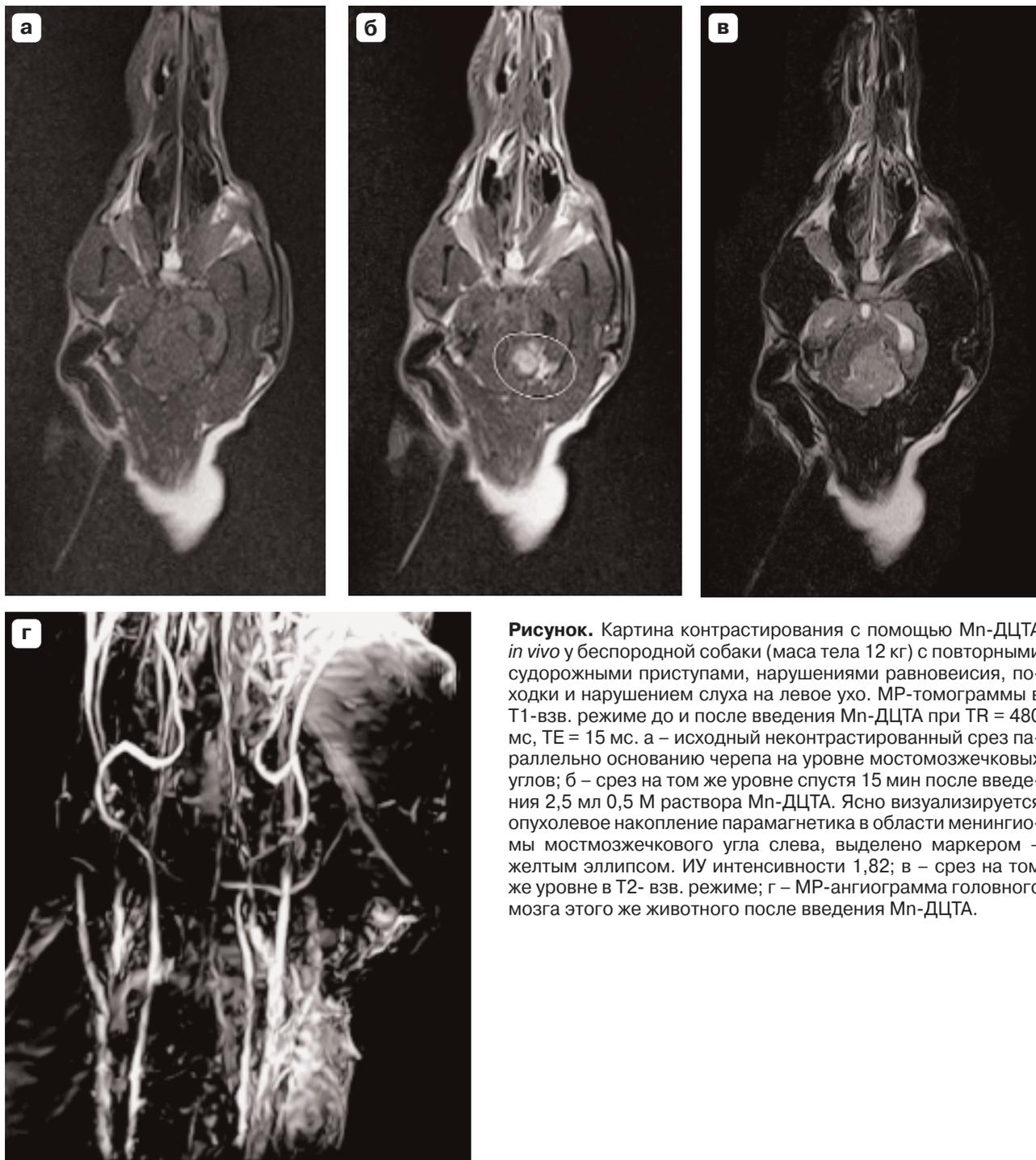
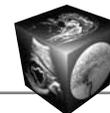


Рисунок. Картина контрастирования с помощью Мп-ДЦТА *in vivo* у беспородной собаки (масса тела 12 кг) с повторными судорожными приступами, нарушениями равновесия, походки и нарушением слуха на левое ухо. МР-томограммы в Т1-взв. режиме до и после введения Мп-ДЦТА при TR = 480 мс, TE = 15 мс. а – исходный неконтрастированный срез параллельно основанию черепа на уровне мостомозжечковых углов; б – срез на том же уровне спустя 15 мин после введения 2,5 мл 0,5 М раствора Мп-ДЦТА. Ясно визуализируется опухолевое накопление парамагнетика в области менингиомы мостомозжечкового угла слева, выделено маркером – желтым эллипсом. ИУ интенсивности 1,82; в – срез на том же уровне в Т2- взв. режиме; г – МР-ангиограмма головного мозга этого же животного после введения Мп-ДЦТА.

верное накопление парамагнетика происходило в области жизнеспособной ткани опухоли, где сочеталось наличие опухолевого кровотока с поврежденным гистогематическим барьером (рисунок). При этом степень усиления изображения достоверно отличалась от 1 только в зонах опухолевой ткани (в среднем по опухоли ИУ= 1,75 ± 0,19) и в области гипофиза (ИУ = 1,47 ± 0,14), в котором накопление парамагнетиков отмечается и в норме. При топи-

ческой количественной оценке накопления парамагнетика в опухоли ИУ в Т1-взв. режиме составил для центральных отделов достоверно меньшую величину, чем для периферических (таблица).

Накопления препарата в неповрежденной ткани мозга (за пределами гипофиза) не происходило нигде. Внутренние органы, за исключением почек, а именно печень, скелетные мышцы, легкие, миокард, не изменяли интенсивность Т1-взв.



Таблица. ИУ T1-взв. изображения МР-томограмм головного мозга у собак с опухолевыми поражениями мозга при введении Цикломанга, $M \pm \sigma$

Область исследования	Менингиомы (n = 12)	Контрольная группа животных (n = 9)
Периферические отделы опухоли	$2,08 \pm 0,23$ $p < 0,05$	–
Центральная область опухоли	$1,72 \pm 0,18$ $p < 0,05$	–
Кора теменной области	$1,02 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$1,01 \pm 0,02$
Белое вещество теменной области	$0,99 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$1,00 \pm 0,02$
Базальные ядра	$1,04 \pm 0,06$ $p > 0,05$	$1,00 \pm 0,04$
Гипофиз	$1,42 \pm 0,12$ $p > 0,05$	$1,43 \pm 0,08$

Примечание. Р – достоверность различия по сравнению с нормальной корой контрольных собак.

изображения при введении Цикломанга в дозировке 0,1 мМ/кг массы тела. Интенсивность изображения почек усиливалась высокодостоверно и значительно (ИУ = $1,68 \pm 0,12$).

Необходимость разработки общедоступных контрастных препаратов для МРТ сегодня не вызывает сомнения, поскольку их применение резко улучшает эффективность диагностических процедур и планирование последующего лечения [8]. До сих пор создание новых препаратов для клинической МРТ основывается на синтезе комплексов Gd^{3+} , как наиболее сильного парамагнетика [9]. Внедрение в практику МРТ Магневиста, а затем и Омнискана, Оптимарка, Вьюгама [1] поистине составило эпоху в современном развитии лучевой диагностики.

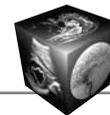
Однако, поскольку гадолиний является в свободном виде токсичным ксенобиотиком, незначительное, но достоверное высвобождение его в плазме из комплексов под конкурентным воздействием цинка, кальция, других двухвалентных ионов приводит к тяжелым осложнениям в виде интерстициального фиброза почек и потенциально смертельных поражений соединительной ткани, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью [4]. Кроме того, это ограничивает создание принципиально новых диагностических соединений для частных патологических процессов, абсолютно запрещая высвобождение из них гадолиния. Наоборот, для Mn^{2+} , входящего в число микроэлементов организма, в пределах его физиологической концентрации в плазме некоторое высвобождение из комплекса может быть приемлемо. Это вызывает необходимость поиска и практического испытания марганцевых контрастов-парамагнетиков для МРТ.

Ранее как *in vitro*, так и *in vivo* был исследован комплекс Mn-ДТПА [10]. Это соединение оказалось не уступающим по визуализирующим свойствам существующим комплексам гадолиния в эксперименте [10] и практически доказало возможность получения комплексов Mn с еще более высокой релаксивностью и одновременно более устойчивого. По результатам вычислительного квантово-химического моделирования структуры расположения молекул воды в окружении комплекса комплексон-парамагнетик и процессов релаксации при T1-взв. последовательностях МРТ (при временах повторения 300–900 мс и временах эхо 15–50 мс) в качестве такого препарата был предложен комплекс Mn(II) с представленным здесь полиацетатным производным циклогексана – транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N,N-тетрауксусной кислотой – Mn-ДЦТА [6].

В 2012 F. Kalman и G. Tircsó [11] опубликовали детальное исследование устойчивости комплексов Mn в водных средах, а также их трансметаллирования при избытке меди и кобальта, в которых подтвердили, что даже при нефизиологически высоких концентрациях ионов – антагонистов марганца, устойчивость комплексов Mn-ААЗТА и Mn-ДЦТА в физиологических средах достаточна для того, чтобы оставаться нетоксичными. Наши исследования содержания Mn^{2+} в крови после однократного введения диагностической дозы показывают, что высвобождение его из комплекса с ДЦТА составляет около $4,5 \cdot 10^{-2} \%$. В клинических условиях это является залогом безопасности любых необходимых режимов контрастирования.

Накопление препарата *in vivo* соответствовало типичной кинетике гидрофильных контрастных препаратов – маркеров проницаемости гистогематических барьеров. В частности, паренхиматозные органы с интактным гистогематическим барьером не накапливали препарат в заметной степени. Почки, фильтрующие Mn-ДЦТА в норме, за счет этого выражено контрастировались при введении обычных диагностических доз препарата.

При опухоли головного мозга у собак препарат с высокой интенсивностью за счет фильтрации и экстравазации накапливается в зонах расположения жизнеспособной перфузируемой опухолевой ткани. При этом аккумуляция соответствовала распределению кровотока в опухоли и была в периферических отделах менингиом несколько выше, чем в центральных. Величина спин-решеточной релаксивности $R1 = 3,68 \text{ ммоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ в водных средах [6], вероятно, позволит также осуществлять на МР-томографах с высокой скоростью нарастания градиентов полноценные МР-ангиографические исследования (см. рисунок) [12].



Заключение

Полученные результаты позволяют считать, что Мп-ДЦТА обладает достоверной контрастирующей способностью в отношении опухолей головного мозга в эксперименте и может рассматриваться в качестве парамагнитного контрастного препарата для клинических исследований.

Список литературы

1. Шимановский Н.Л. 20 лет клинического применения магнитно-резонансных контрастных средств. Диагностика и интервенц. радиол. 2009; 3 (1): 5–15.
2. Сергеев П.В., Панов В.О., Волобуев А.И., Шимановский Н.Л. Новые технологии в диагностике опухолевых образований молочной железы с использованием магнитно-резонансных контрастных средств. Мед. виз. 2005; 3: 104–110.
3. Нам И.Ф., Яновский В.А., Шипунов Я.А. Современные тенденции создания контрастных средств для магнитно-резонансной томографии. Сиб. мед. журн. 2012; 27 (3): 134–137.
4. Perazella M.A. Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. *Curr. Drug. Saf.* 2008; 3 (1): 67–75.
5. Fornasiero D., Bellen J.C., Baker R.J., Chatterton B.E. Paramagnetic complexes of manganese(II), iron(III) and gadolinium (III) as contrast agents for magnetic resonance imaging. The influence of stability constants on the biodistribution of radioactive aminopolycarboxylate complexes. *Invest. Radiol.* 1987; 22 (4): 322–327.
6. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Получение и доклиническое исследование комплекса Мп-транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетраацетата (Цикломанга) как парамагнитного контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии. Мед. виз. 2009; 5: 121–132.
7. Белянин М.Л., Федущак Т.Ф., Филимонов В.Д. и др. Твердофазное нанодисперсное получение и оценка свойств комплекса марганца с диэтилентриаминпентауксусной кислотой как контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии. Сиб. мед. журн. 2008; 2: 34–37.
8. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Роль и эффективность применения одномолярного гадолиний-содержащего контрастного средства для магнитно-резонансной ангиографии. Мед. виз. 2007; 4: 126–132.
9. McRobbie D., Moore E.A., Graves M.J., Prince M. MRI from picture to proton. Cambridge University Press, Cambridge, 2004. 389 p.
10. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Применение Мп-диэтилентриаминпентаацетата (ДТПА) для парамагнитного контрастирования при МРТ — результаты доклинических исследований и сравнения с Gd-ДТПА. Мед. виз. 2008; 4: 134–142.
11. Kalman F.K., Tircsó G. Kinetic inertness of the Mn²⁺ complexes formed with AAZTA and some open-chain EDTA derivatives. *Inorg. Chem.* 2012; 51 (19): 10065–10067.
12. Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Семечев Е.В. и др. Доклинический сравнительный анализ контрастиро-

ванной МР-ангиографии с гадолиниевыми и марганец-содержащими парамагнитными комплексными соединениями. Лучевая диагност. и тер. 2011; 1 (2): 43–51.

References

1. Shimanovsky N.L. 20 years- anniversary of clinical use of magnetic resonance contrast agents. *Diagnosticheskaya i Intervencionnaya Radiologiya.* 2009; 3 (1): 5–15. (in Russian)
2. Sergeev P.V., Panov V.O., Volobuyev A.I., Shimanovsky N.L. New technologies in diagnosis of breast tumors using magnetic resonance contrast agents. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2005; 3: 104–110. (in Russian)
3. Nam I.F., Janovsky V.A., Shipunov J.A., Current tendencies of development of contrast agents for magnetic resonance tomography. *Sib. Med. J.* 2012; 27(3): 134–137. (in Russian)
4. Perazella M.A. Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. *Curr. Drug. Saf.* 2008; 3 (1): 67–75.
5. Fornasiero D., Bellen J.C., Baker R.J., Chatterton B.E. Paramagnetic complexes of manganese(II), iron(III) and gadolinium (III) as contrast agents for magnetic resonance imaging. The influence of stability constants on the biodistribution of radioactive aminopolycarboxylate complexes. *Invest. Radiol.* 1987; 22 (4): 322–327.
6. Usov W.Yu., Belyanin M.L., Borodin O.Yu. et al. Synthesis and Preclinical Evaluation of Mn²⁺-trans-1,2-Diaminocyclohexane-N,N,N',N'-Tetraacetate (Cyclomang) as Paramagnetic Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2009; 5: 121–132. (in Russian)
7. Belyanin M.L., Fedushchak T.F., Filimonov V.D. et al. Solid-phase nanodisperse synthesis and evaluation of properties of the complex of Manganese with diethylenetriaminepentaacetic acid as contrast agent for magnetic resonance tomography. *Sib. Med. J.* 2008; 2: 34–37. (in Russian)
8. Karmazanovsky G.G., Shimanovsky N.L. Role and efficiency of use of monomolar gadolinium-containing contrast agent for magnetic resonance angiography. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2007; 4: 126–132. (in Russian)
9. McRobbie D., Moore E.A., Graves M.J., Prince M. MRI from picture to proton. Cambridge University Press, Cambridge, 2004. 389 p.
10. Usov V.Yu., Belyanin M.L., Borodin O.Yu. et al. Use of Mndiethylenetriaminpentaacetate (DTPA) for paramagnetic contrast enhancement in MRI : results of preclinical studies and comparison with Gd-DTPA. *Meditinskaya vizualizatsiya.* 2008; 4: 134–142. (in Russian)
11. Kalman F.K., Tircsó G. Kinetic inertness of the Mn²⁺ complexes formed with AAZTA and some open-chain EDTA derivatives. *Inorg. Chem.* 2012; 51 (19): 10065–10067.
12. Borodin O.Yu., Belyanin M.L., Semechev E.V. et al. Preclinical comparative evaluation of contrast-enhanced MR-angiography with gadolinium and manganese – containing paramagnetic complexes. *Luhevaja diagnostica i terapiya.* 2011; 1 (2): 43–51. (in Russian)