

ПАРАМАГНИТНОЕ КОНТРАСТНОЕ УСИЛЕНИЕ ПРИ МРТ-ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО ГЕПАТОТРОПНОГО ВЫСОКОАФФИННОГО ПРЕПАРАТА GDOF-MN-DTPA

Подъяблонский А. С.^{1,2}, Белянин М. Л.¹, Бородин О. Ю.^{2,3,4},
Белоусов М. В.^{1,3}, Бразовский К. С.¹, Кривошеков С. В.³,
Усов В. Ю.^{1,4}, Шимановский Н. Л.⁵

Контактная информация:
Усов Владимир Юрьевич,
Томский НИМЦ, НИИ кардиологии,
Киевская ул., д. 111а, Томск, Россия,
634012.
E-mail: usov1962@yandex.ru

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

²Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

⁵Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

*Статья поступила в редакцию 07.03.2021
и принята к печати 05.04.2021*

Резюме

Актуальность. Использование современных гепатотропных контрастных соединений сопряжено с риском развития побочных реакций в виде накопления ионов металла в тканях и развития системных патологических реакций, поэтому получение высокоаффинных гепатотропных препаратов по-прежнему является актуальной задачей.

Цель исследования. Изучить зависимость специфических контрастирующих свойств парамагнитного комплексного контрастного соединения 2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислоты с марганцем GDOF-Mn-DTPA при магнитно-резонансной томографии от вводимой дозы препарата.

Материалы и методы. Была оценена динамика изменения коэффициента контрастирования печени во времени при различных дозировках контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA, а также рассчитаны изменения времени релаксации T1 ткани печени и почек лабораторных животных (крысы Wistar, более 300 г) при различных дозировках GDOF-Mn-DTPA.

Результаты. При визуальном анализе МР-томографических изображений с контрастированием при использовании GDOF-Mn-DTPA уже в дозе 0,025 ммоль/кг достоверно визуализировалось накопление парамагнетика в печени, при этом отмечалась и дальнейшая концентрация препарата в желчных путях животных при фактическом отсутствии визуально определяемого контрастирования почек. При оценке времени релаксации T1 для печени и почек было получено стойкое уменьшение времени T1 для ткани печени для доз 0,1, 0,05 и 0,025 ммоль/кг, в частности для 0,025 ммоль/кг с исходных 760 (747–755) мс до 488 (474–505) мс ($p < 0,02$). Напротив — полученные величины времени релаксации T1 для ткани почек показали отсутствие значимого накопления парамагнитного контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA в почечной паренхиме при дозировке 0,025 ммоль/кг и более низких. GDOF-Mn-DTPA показал высокую степень гепатоселективности при выражено сниженном выведении через почки.

Заключение. Комплекс GDOF-Mn-DTPA является стойким соединением с высокой степенью селективного контрастирования печеночной паренхимы при минимальном или отсутствующем выведении почками, надежной основой для гепатоселективного препарата для визуализации и функциональных исследований печени средствами МРТ и клинического применения в ближайшем будущем.

Ключевые слова: гепатоспецифические контрасты, МРТ печени, парамагнитное контрастное усиление, GDOF-Mn-DTPA.

Для цитирования: Подъяблонский А.С., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Парамагнитное контрастное усиление при МРТ-визуализации печени с использованием оригинального гепатотропного высокоаффинного препарата GDOF-Mn-DTPA. Трансляционная медицина. 2021;8(2):14-22. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-14-22

PARAMAGNETIC CONTRAST ENHANCEMENT IN MRI IMAGING OF LIVER USING AN ORIGINAL HEPATOTROPIC HIGH-AFFINITY AGENT GDOF-MN-DTPA

Podyablonsky A. S.^{1,2}, Belyanin M. L.¹, Borodin O. Yu.^{2,3,4}, Belousov M. V.^{1,3}, Brazovskiy K. S.¹, Krivoshchekov S. V.³, Ussov W. Yu.^{1,4}, Shimanovskii N. L.⁵

¹Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

²Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

³Siberia State Medical University, Tomsk, Russia

⁴Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

⁵N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Corresponding author:

Ussov Wladimir Yu.,
Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences,
Cardiology Research Institute,
Kievskaya str., 111a, Tomsk, Russia, 634012.
E-mail: ussov1962@yandex.ru

Received 07 March 2021; accepted 05 April 2021.

Abstract

Background. The use of modern hepatotropic contrast compounds is associated with the risk of side-effects, like accumulation of metal ions in tissues and the development of systemic pathological reactions. Therefore, currently, obtaining of high-affinity hepatotropic drugs is under investigation.

Objective. There was studied the dependence of specific contrast properties of the paramagnetic complex 2-(2-carboxymethyl-(4-hexa-decyloxyphenyl)-carbamoyl-methyl)-aminoethyl-(4-hexadecyl-oxyphenyl-carbamoyl methyl)-aminoacetic acid with manganese — GDOF-Mn-DTPA — in magnetic resonance imaging from the administered dose of the drug.

Design and methods. The dynamics of changes in the liver contrast ratio over time at different dosages of the contrast compound GDOF-Mn-DTPA was evaluated, and changes in the T1 relaxation time of liver and kidney tissue of laboratory animals (Wistar rats, more than 300 g) at different dosages of GDOF-Mn-DTPA were calculated.

Results. Visual analysis of contrast-enhanced MRI scans with GDOF-Mn-DTPA already at a dose of 0.025 mmol/kg reliably visualized the accumulation of paramagnet in the liver, while further concentration of the drug in the bile ducts of animals was noted, with the actual absence of visually detectable kidney contrast. When evaluating the T1 relaxation time for the liver and kidneys, a persistent decrease in the T1 time for liver tissue was obtained for doses of 0.1, 0.05 and 0.025 mmol/kg, in particular for 0.025 mmol/kg from the initial 760 (747–755) MS to 488 (474–505) MS ($p < 0.02$). On the contrary, the obtained values of T1 relaxation time for kidney tissue showed no significant accumulation of the paramagnetic contrast compound GDOF-Mn-DTPA to the renal parenchyma at a dosage of 0.025 mmol / kg or lower. GDOF-Mn-DTPA showed a high degree of hepatoselectivity, with a pronounced reduced excretion through the kidneys.

Conclusion. The GDOF-Mn-DTPA complex is a stable compound with a high degree of selective contrast of the hepatic parenchyma, with minimal or no renal excretion, a reliable basis for a hepatoselective contrast agent for imaging and functional studies of the liver with MRI and clinical use in the near future.

Key words: GDOF-Mn-DTPA, hepatospecific paramagnetic contrast agents, liver MRI, paramagnetic contrast enhancement.

For citation: Podyablonsky AS, Belyanin ML, Borodin OYu, et al. Paramagnetic contrast enhancement in MRI imaging of liver using an original hepatotropic high-affinity agent GDOF-Mn-DTPA. Translational Medicine. 2021;8(2):14-22. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2021-8-2-14-22

Введение

По эпидемиологическим данным, в России заболеваемость первичными злокачественными образованиями печени составляет в среднем 3 % от всех онкологических заболеваний. Гепатоцеллюлярный рак из них встречается примерно в 85 % случаев. Со стороны вторичных метастатических объемных образований печени частота заболеваемости больше, чем первичных поражений печени, в 25–30 раз [1].

Гепатотропные контрастные соединения для МРТ являются сегодня золотым стандартом в оценке состояния печеночной ткани и новообразований печени и позволяют проводить наиболее точный дифференциальный диагноз объемных образований печени [2–4].

Использование современных контрастных соединений сопряжено с риском развития побочных реакций в виде накопления иона металла, входящего в состав препарата, в тканях и развития системных патологических реакций, впрочем, минимальным и чаще умозрительным в условиях применения современных контрастов-парамагнетиков с константой термодинамической устойчивости более 18 и не менее высокой кинетической устойчивостью в организме [2]. Однако наряду с накоплением печеночной паренхимой современные комплексы гепатотропных препаратов в значительной степени

аккумулируются и затем выводятся почками [5]. Поэтому получение высокоаффинных, в идеале селективно гепатотропных препаратов, представляет собой по-прежнему актуальную задачу.

Одним из таких соединений является низкотоксичный и высокостойкий комплексонат 2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислоты с марганцем в GDOF-Mn-DTPA [6]. В ранее проведенных исследованиях с экспериментальным парамагнитным контрастным соединением GDOF-Mn-DTPA было доказано быстрое усиление сигнала от печени и медленное его снижение, что позволяет предположить гепатотропность соединения [6]. Однако эти данные основаны на качественной оценке интенсивности изображений без определения зависимости доза–эффекты и без оценки органотропности, в частности гепатоаффинности препарата. Изменения объективных показателей процесса релаксации, в частности времени T1, также ранее не проводилось.

Цель исследования. Поэтому мы попытались изучить зависимость специфических контрастирующих свойств парамагнитного контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA при магнитно-резонансной томографии в зависимости от вводимой дозы. Для этого была оценена динамика изменения коэффи-

циента контрастирования печени во времени при различных дозировках контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA, а также рассчитаны изменения времени релаксации T1 ткани печени и почек лабораторных животных при различных дозировках GDOF-Mn-DTPA.

Материалы и методы

Структура препарата GDOF-Mn-DTPA (2-(2-карбоксиметил-(4-гекса-децилоксифенил-карбамоилметил)-аминоэтил)-аминоэтил-(4-гексадецил-оксифенил-карбамоилметил)-аминоуксусной кислоты комплексонат марганца(II)) представлена на рис. 1. Кратко GDOF-Mn-DTPA был получен взаимодействием 4-гексадецилоксианилина с диангидридом диэтилентриаминопентауксусной кислоты (d-DTPA) в среде диметилформамида с последующей реакцией комплексообразования с $MnCO_3$ в водно-основной среде [7]. Контроль за течением реакций, чистотой полученных продуктов и отсутствием свободных ионов Mn^{2+} и ДТПА осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silica gel F254 (Merck) в системе растворителей: хлороформ-метанол-вода-уксусная кислота в соотношении 50:30:8:4. Визуализацию пятен соединений осуществляли в УФ-свете (254 нм) и обработкой пластин раствором Арсеназо III. Количественный анализ на Mn^{2+} проводили комплексометрическим или фотоэлектроколориметрическим методами после предварительной минерализации GDOF-Mn-DTPA серно-азотной смесью.

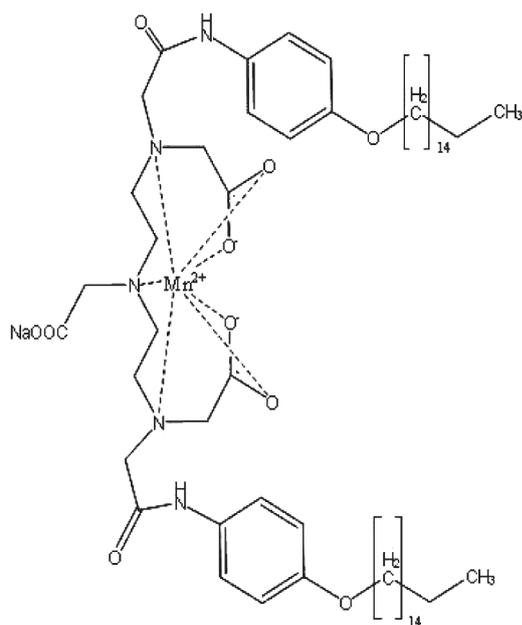


Рис. 1. Химическая структура парамагнитного контрастного препарата GDOF-Mn-DTPA

Линейное соединение существует в виде нанокolloидного раствора и, согласно ранее проведенным исследованиям [6], обладает амфифильными свойствами с преобладанием липофильных. В экспериментах использовали коллоидный раствор GDOF-Mn-DTPA с концентрацией 0,026 ммоль/л и величиной pH в пределах 8–9.

Для оценки контрастирующего парамагнитного эффекта различных дозровок GDOF-Mn-DTPA использовали крыс Wistar ($n = 11$) с массой тела более 300 г. Крысы содержались в одинаковых условиях согласно Хельсинкской декларации — международным нормам содержания лабораторных животных. При проведении МР-томографического исследования для обеспечения неподвижности животного и отсутствия стрессорных реакций на исследование перед введением GDOF-Mn-DTPA крысы наркотизировались — всем внутримышечно вводили Золетил-100 в дозе 2 мг/100 г веса животного. GDOF-Mn-DTPA в дозировке 0,1; 0,05; 0,025; 0,0125 и 0,01 ммоль/кг вводили в правую бедренную вену доступом через продольный разрез по срединно-ключичной линии. Использовали катетеры для периферических вен 29G. Все МР-томографические исследования были проведены на магнитно-резонансном сканере Toshiba Vantage Titan (производства Canon Medical) с напряженностью поля 1,5 Тл на базе кабинета МРТ ОГАУЗ «Томского областного онкологического диспансера». Животное мягко фиксировали и укладывали в РЧ-катушку для исследования головы. В течение часа с интервалом в 5–10 мин проводились повторные исследования с применением одного и того же T1-взвешенного (T1-ВИ) протокола с параметрами сканирования: время повторения TR = 4,4 мс, время эхо TE = 1,9 мс, поле сканирования = 23×54 см, толщина среза 2,5 мм. Затем при количественной обработке полученных значений рассчитывали для областей паренхимы печени и почек коэффициент контрастирования как отношение: Коэффициент контрастирования = $\{I_{ио} / I_{м}\}$, где $I_{ио}$ — среднее значение интенсивности для пяти измерений в исследуемой области, в частности паренхиме печени или почек, а $I_{м}$ — среднее значение интенсивности для пяти измерений в области мышц нижней или верхней конечности экспериментального животного. По полученным величинам строили зависимость (Коэффициент контрастирования — Время) для различных дозровок GDOF-Mn-DTPA и рассчитывали площадь под соответствующими кривыми. Рассчитывали также величины времени T1 для области печени и почек по классическому методу Petersson H. et al., 1988 [8] до и после введения GDOF-Mn-DTPA. Релаксивность R1 GDOF-

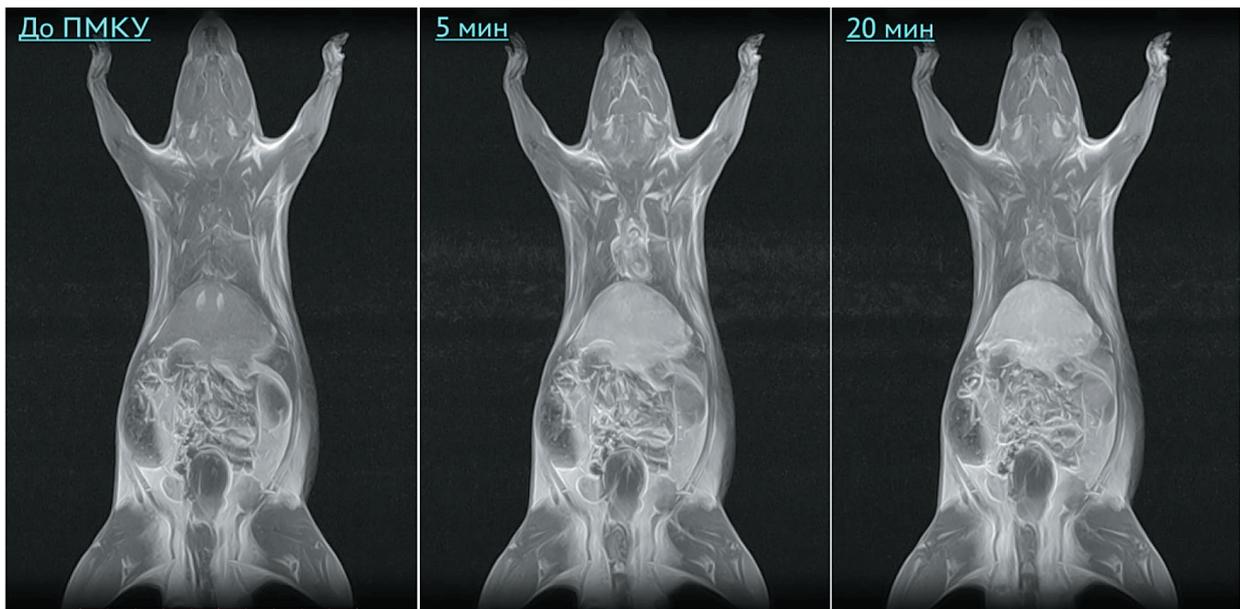


Рис.2 Картина временной динамики парамагнитного контрастного усиления по данным T1-взвешенной МРТ всего тела лабораторного животного после введения GDOF-Mn-DTPA в дозировке 0,025 ммоль/кг массы. Представлены фронтальные сканы на уровне середины паренхимы печени до, спустя 5 и 20 мин после введения GDOF-Mn-DTPA. Можно видеть исчезновение к 20 мин контраста из области сердца, накопление его в печени и отсутствие накопления в правой почке и выхода в мочевой пузырь

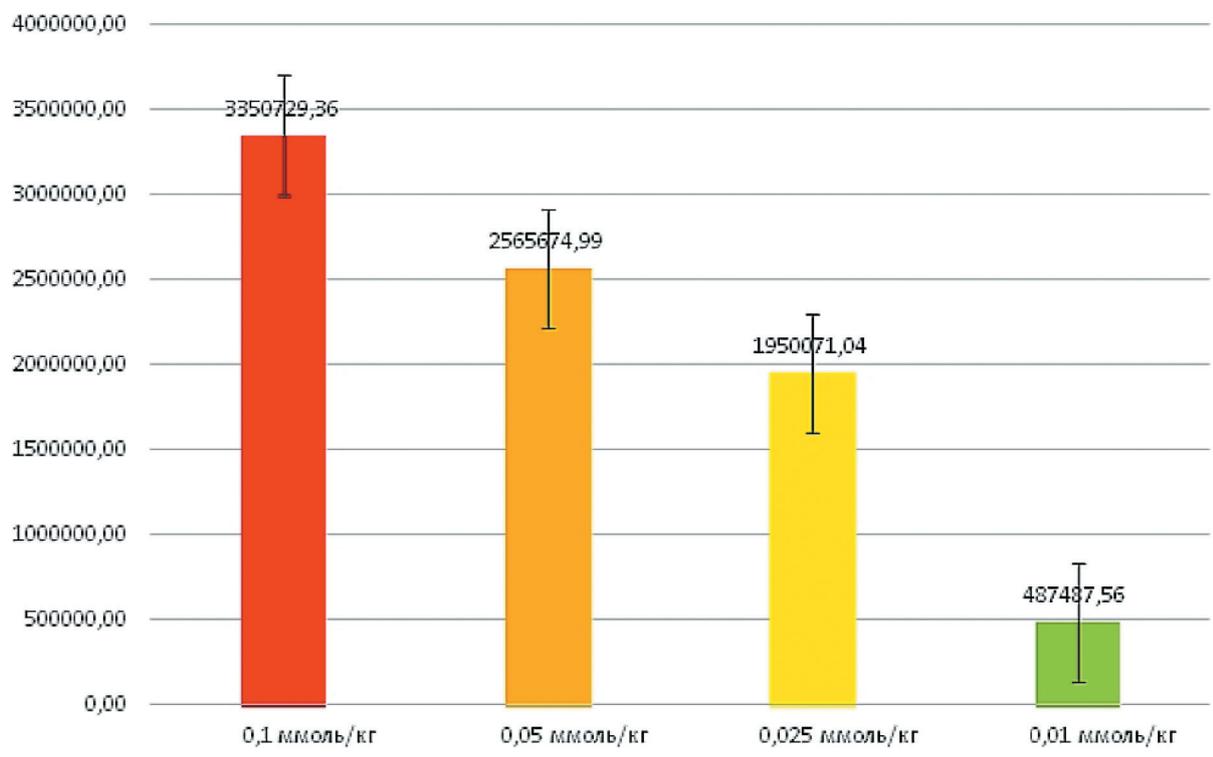


Рис. 3. Гистограмма значений площади под кривой для графиков зависимости коэффициента усиления от времени для разных дозировок внутривенного болюсного введения препарата GDOF-Mn-DTPA. Очевидно выраженное снижение контрастирующей способности при переходе от дозы 0,025 ммоль/кг к 0,01 ммоль/кг

Mn-DTPA была определена ранее и составила $4,75 \pm 0,49$ (ммоль/л) $^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ [7].

Статистический анализ результатов исследования проводился с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни с использованием пакета графического и статистического анализа Origin 6.1 (OriginLab., Техас).

Результаты

При визуальном анализе МР-томографических изображений с контрастированием при использовании GDOF-Mn-DTPA уже в дозе 0,025 ммоль/кг достоверно визуализировалось накопление парамагнетика в печени, при этом отмечалась и дальнейшая концентрация препарата в желчных путях животных при фактическом отсутствии визуально определяемого контрастирования почек (рис. 2). Полученные величины показателя площади под кривой для зависимости коэффициента контрастирования печени лабораторных животных от времени для разных доз показали пороговое различие между дозировкой 0,01 ммоль/кг и более высокими ($p < 0,05$), начиная с которых обеспечивается достоверное и очевидное контрастирование паренхимы печени (рис. 3).

При оценке времени релаксации T1 для печени и почек было получено стойкое уменьшение времени T1 для ткани печени для доз 0,1, 0,05 и 0,025 ммоль/кг (табл. 1).

Напротив, полученные величины времени релаксации T1 для ткани почек показали отсутствие значимого накопления парамагнитного контрастного соединения GDOF-Mn-DTPA в почечной паренхиме, с достоверностью при дозировке 0,025 ммоль/кг и более низких (табл. 2)

Таким образом, GDOF-Mn-DTPA показал высокую степень гепатоселективности при выражено сниженном выведении через почки, что для других парамагнитных контрастных препаратов ранее достигнуто не было.

Обсуждение

В МР-томографии печени наиболее широко распространено использование контрастных препаратов, позволяющих изменить контрастность получаемых изображений за счет их накопления в патологических образованиях или определенных тканях организма [2–4].

Парамагнитные свойства контрастных диагностических соединений для МРТ определяются маг-

Таблица 1. Показатели времени релаксации T1, рассчитанные по результатам МР-релаксометрии для области паренхимы печени у крыс Wistar до и после введения соединения GDOF-Mn-DTPA в различных дозировках

Показатель	Доза введения, ммоль/кг				
	0,01	0,0125	0,025	0,05	0,1
Время T1 до введения GDOF-Mn-DTPA, мс	672 660–684	919 905–932	760 747–755	952 940–966	910 897–923
Время T1 после введения GDOF-Mn-DTPA, мс	662 654–676 $p > 0,05$	775 761–790 $p < 0,05$	488 474–505 $p < 0,02$	546 534–559 $p < 0,05$	659 645–674 $p < 0,05$

Таблица 2. Время релаксации T1 правой почки крыс Wistar до и после введения соединения GDOF-Mn-DTPA в разных дозировках

Показатель	Доза введения, ммоль/кг				
	0,01	0,0125	0,025	0,05	0,1
Время T1 до введения GDOF-Mn-DTPA, мс	674 663–682	864 851–877	841 823–890	801 789–815	876 862–891
Время T1 после введения GDOF-Mn-DTPA	661 647–675 $p > 0,05$	822 805–839 $p > 0,05$	762 710–815 $p > 0,05$	508 496–517 $p < 0,05$	679 667–692 $p < 0,05$

нитными свойствами ионов металлов, входящих в их состав [2, 9]. В настоящее время среди всех многоаспектных разработок контрастов для МРТ ведется в том числе активное исследование свойств соединений, в основе которых лежит ион марганца, поскольку он является одним из микроэлементов организма человека и компонентов большого количества ферментов [10]. Наличие естественного пути метаболизма и участие в ферментативных реакциях привело к созданию и исследованию Mn^{2+} -содержащих МР контрастных препаратов [10, 11–15]. Однако для специфической визуализации паренхимы печени с помощью комплексов марганца (II) успеха до сих пор достигнуть не удалось — испытанный в эксперименте и клинике Мп-дипиридоксальдифосфат оказался все же неудовлетворительным по целому ряду свойств и далеко уступает ставшему уже классическим в исследованиях печени Примовисту [2].

Контрастные препараты — парамагнетики на основе комплексов Мп, находящиеся сегодня на стадии доклинических или фазы 1 клинических испытаний, все являются неспецифическими, по механизмам накопления сходными с контрастами-парамагнетиками [10, 11, 15]. При этом Mn^{2+} -содержащие соединения с константами термодинамической устойчивости более 16 и удовлетворительной динамической устойчивостью не проявили токсического воздействия на доклинической стадии испытания, а при клинических исследованиях единственным побочным эффектом было редкое субъективное ощущение тепла в области лица и ушей при введении препарата [2, 10].

В ходе квантовохимического подбора структурных гомологов Мп-ЭДТА с возможной липофильностью и гепатотропностью было предложено и затем получено соединения GDOF-Mn-DTPA, обладающее амфифильными свойствами с преобладанием липофильных. Проведенные исследования показали качественное и количественное (до 43,8 % от введенной дозы) накопление в печени лабораторных животных при весьма высоких, практически трудноопределимых величинах LD_{50} , относящих комплекс к группе малоопасных препаратов [6]. Полученные данные позволяли предполагать о гепатоспецифической активности данного соединения.

В исследовании Venter A., et al. [13] изучались марганецсодержащие соединения на основе порфирина ($MnPnH_2$) для маркирования стволовых эмбриональных клеток. Опыт *in vitro* показал стойкую связь вещества с мембраной стволовых клеток без признаков значимого изменения магнитных свойств. Дальнейшие опыты *in vivo* на крысах позволили отслеживать миграцию стволовых клеток

и их пролиферацию в течение 4 дней. Полученные результаты применимы в клинической практике [13]. Jørgensen J. T., et al. [14] проводили исследование орального контрастного соединения в виде тетрагидрата хлорида марганца ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$). В ходе клинических опытов было показано стойкое контрастное усиление ткани печени в течение 6 часов и более, что схоже с исследуемым соединением GDOF-Mn-DTPA. Однако при анализе полученных МР-изображений были ложноположительные выявления образований печени, что не дает использовать исследуемое вещество для специфической диагностики образований печени. С другой стороны, следует отметить первый позитивный опыт использования оральных контрастных соединений на основе марганца в абдоминальной МР-диагностике [14]. Islam M. K., et al. [16] выполнили исследование относительно гепатоспецифического контрастного соединения в виде комплекса марганца с этилендиаминтетраацетатом и бензотиазол алинлином (Mn-EDTA-ВТА). Создание комплекса позволило снизить скорость выведения соединения из организма лабораторных животных за счет преимущественного выведения через гепатобилиарную систему.

В нашем случае углеводородные цепи в составе липофильного GDOF-Mn-DTPA были существенно длиннее, чем у Mn-EDTA-ВТА, и накопление парамагнетика визуально (рис. 2) происходило практически исключительно в печени, а контрастирование в паренхиме почек не наблюдалось визуально при увеличении дозировки вплоть до 0,05 ммоль/кг. При этом за счет резковыраженной асимметричной структуры молекулы GDOF-Mn-DTPA (рис. 1) обмен с ближней сольватационной сферой, очевидно, облегчен, и полученный показатель реактивности R_1 для GDOF-Mn-DTPA ($4,75 \pm 0,49$ (ммоль/л) $^{-1} \cdot c^{-1}$) достаточно высок. Это дает возможность использования этого препарата в невысоких дозировках с хорошим контрастирующим эффектом (рис.2). Некоторым практическим недостатком нашего соединения является пока еще достаточно трудоемкий и длительный синтез с низким конечным выходом фармакологически чистого и нетоксичного продукта [6, 7]. Работа над устранением этого недостатка близка к успешному завершению.

Заключение

Таким образом, в заключение уже сегодня вполне обоснованно полагать, что комплекс GDOF-Mn-DTPA является стойким соединением с высокой степенью селективного контрастирования печеночной паренхимы при минимальном или отсутствующем выведении почками. В отношении печеночной

паренхимы у GDOF-Mn-DTPA контрастирующие свойства сохраняются при снижении дозы введения вплоть до 0,025 ммоль/кг, что свидетельствует о возможности применения этого препарата в широком диапазоне концентраций и доз для визуализации печеночной паренхимы. Разработка высокообъемной технологии синтеза GDOF-Mn-DTPA позволит уже в ближайшее время получить дешевый и массовый гепатоселективный препарат для визуализации и функциональных исследований печени средствами МРТ с уверенными перспективами клинического применения в ближайшем будущем.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности/Acknowledgments

Исследование было выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№ 20-315-90114.)

Список литературы / References

1. Antonenkova NN, Averkin YuI, Belotserkovskii IV. *Onkologiya: rukovodstvo dlya vrachei*. Minsk: Vyshehishaya shkola, 2007. 703 p. [Антоненкова Н.Н., Аверкин Ю.И., Белоцерковский И.В. *Онкология: руководство для врачей*. Минск: Вышэйшая школа, 2007. 703 с.].
2. Shimanovskii N.L. *Kontrastnye sredstva: rukovodstvo po ratsional'nomu primeneniyu*. M.: GENOTAR-Media, 2009. 464 p. [Шимановский Н.Л. *Контрастные средства: руководство по рациональному применению*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 464 с.].
3. Vdovenko VS, Karel'skaya NA, Kondrat'ev EV, et al. Cryodestruction of malignant liver lesions: MRI monitoring of treatment, preliminary results. *Medical Visualization*. 2019;23(1):8–18. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-8-18. In Russian [Вдовенко В.С., Карельская Н.А., Кондратьев Е.В. и др. Криодеструкция злокачественных образований печени: предварительные результаты МРТ-мониторинга на этапах лечения. *Медицинская визуализация*. 2019;23(1):8–18. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-1-8-18].
4. Voskanyan SEh, Bashkov AN, Karmazanovskii GG. Planning principles for radial surgical intervention for liver alveococckosis based on computer and magnetic resonance imaging. *Annals of surgical hepatology*. 2020;25(2):100–112. DOI: 10.16931/1995-5464.20202100-112. In Russian [Восканян С.Э., Башков А.Н., Кармазановский Г.Г. и др. Принципы планирования радикального хирургического вмешательства при альвеококкозе печени по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2020;25(2):100–112. DOI: 10.16931/1995-5464.20202100-112].
5. Borodin OYu, Beljanin ML, Semichev EV, et al. Preclinical evaluation of gadolinium and manganese contrast media for contrast enhanced magnetic resonance angiography. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2011;3(2):43–51. In Russian [Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Семечев Е.В. и др. Доклинический сравнительный анализ контрастированной МР-ангиографии с гадолиниевыми и марганецсодержащими парамагнитными комплексными соединениями. *Лучевая диагностика и терапия*. 2011;3(2):43–51].
6. Borodin OYu, Semichev EB, Dambaev GTs. Analysis of contrast properties in dynamic magnetic resonance tomography with lipophylic contrast agent GDOF-Mn-DTPA in rats after hepatic surgery with classic hepatic suture. *Russian electronic journal of radiology*. 2012;2(2):87–89. In Russian [Бородин О.Ю., Семичев Е.В., Дамбаев Г.Ц. Анализ контрастных свойств при динамической магнитно-резонансной томографии с липофильным парамагнитным соединением GDOF-Mn-DTPA у крыс, оперированных на печени с гемостазом классическим печеночным швом. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2012;2(2):87–89].
7. Sannikov MY, Borodin OY, Beljanin ML, et al. Preclinical evaluation of GDOF-Mn-DTPA as contrast media versus Gd-EOB-DTPA for contrast enhanced magnetic resonance imaging. *Russian Physics Journal*. 2015;58(12–2):79–84. In Russian [Санников М.Ю., Бородин О.Ю., Белянин М.Л. и др. Доклиническая оценка контрастирующих свойств липофильного марганецсодержащего парамагнитного комплексного соединения GDOF-Mn-DTPA в сравнении с Gd-EOB-DTPA. *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2015;58(12–2):79–84].
8. Pettersson H, Slone RM, Spanier S, et al. Musculoskeletal tumors: T1 and T2 relaxation times. *Radiology*. 1988;167(3):783–785. DOI: 10.1148/radiology.167.3.3363140.
9. Pan D, Schmieder AH, Wickline SA, et al. Manganese-based MRI contrast agents: past, present and future. *Tetrahedron*. 2011;67(44):8431–8444. DOI: 10.1016/j.tet.2011.07.076.
10. Usov VYu, Belyanin ML, Borodin OYu, et al. Application of manganese-diethylenetriaminopentaacetate (DTPA) as paramagnetic contrast agent in MRI: results of preclinical testing and direct comparison to Gd-DTPA. *Medical Visualization*. 2007;4:134–142. In Russian [Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Применение Mn-диэтиленetriaminopentaацетата (ДТПА) для парамагнитного контрастирования при магнитно-резонансной томографии — результаты доклинических исследований и сравнения с Gd-ДТПА. *Медицинская визуализация*. 2007;4:134–142].
11. Churin AA, Karpova GV, Fomina TI, et al. Preclinical toxicologic evaluation of pentamang and mangascan. *Ehksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2008;71(4):49–52. DOI: 10.30906/0869-2092-2008-71-4-49-52. In Russian [Чурин А.А., Карпова Г.В., Фомина Т.И. и др. Доклиническое токсикологическое изучение пентаманга и мангаскана. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2008;71(4):49–52. DOI: 10.30906/0869-2092-2008-71-4-49-52].
12. Barandov A, Bartelle BB, Williamson CG, et al. Sensing intracellular calcium ions using a manganese-based MRI contrast agent. *Nat Commun*. 2019;10(1):897. DOI: 10.1038/s41467-019-08558-7.
13. Venter A, Szulc DA, Loai S, et al. A manganese porphyrin-based T1 contrast agent for cellular MR imaging of human embryonic stem cells. *Sci Rep*. 2018;8(1):12129. DOI: 10.1038/s41598-018-30661-w.

14. Jørgensen JT, Rief M, Brismar TB, et al. A new manganese-based oral contrast agent (CMC-001) for liver MRI: pharmacological and pharmaceutical aspects. *Acta Radiol.* 2012;53(7):707–713. DOI: 10.1258/ar.2012.120034.

15. Ussov WYu, Filimonov VD, Belyanin ML, et al. Synthesis, quantum chemistry analysis and pre-clinical in vivo evaluation of magnetic resonance imaging abilities of paramagnetic manganese complex with 2,3-dimercaptosuccinate (succimang). *Medical Visualization.* 2019;3:133–143. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-133-143. In Russian [Усов В.Ю., Филимонов В.Д., Белянин М.Л. и др. Получение, квантово-химический анализ и доклиническая in vivo оценка МРТ-визуализирующих свойств парамагнитного комплекса марганца с 2,3-димеркаптоянтарной кислотой (сукциманга). *Медицинская визуализация.* 2019;3:133–143. DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-133-143].

16. Islam MK, Kim S, Kim H-K. Manganese complex of ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-benzothiazole aniline (BTA) conjugate as a potential liver-targeting MRI contrast agent. *J Med chem.* 2017. 60(7):2993–3001. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01799.

Информация об авторах:

Подьяблонский Андрей Сергеевич, аспирант исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО НИ Томский Политехнический Университет;

Белянин Максим Львович, к.х.н., доцент научно-образовательного центра Н.М. Кижнера, ФГАОУ ВО НИ Томский Политехнический Университет;

Бородин Олег Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики, Томский областной онкологический диспансер;

Белоусов Михаил Валерьевич, д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Бразовский Константин Станиславович, д.т.н., профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО НИ Томский Политехнический Университет;

Кривошеков Сергей Владимирович, к.х.н., младший научный сотрудник, кафедра фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России;

Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»;

Шимановский Николай Львович, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии им. Академика П.В.Сергеева, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Author information:

Podyablonsky Andrey S., PhD Student of the Research School of Chemical and Biomedical Technologies, Tomsk Polytechnic University;

Belyanin Maxim L., PhD, Assistant Professor of Organic Chemistry and Biologically Active Substances Department, Tomsk Polytechnic University;

Borodin Oleg Yu., PhD, Head of Department of Diagnostic Radiology, Tomsk Regional Oncology Center;

Belousov Mihail V., Dr. Sci., Professor, Chairman of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberia State Medical University;

Brazovskiy Kjnstantin S., Dr. Sci, Professor of the Research School of Chemical and Biomedical Technologies, Tomsk Polytechnic University;

Krivoshchekov Sergey V., PhD, Research Fellow of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberia State Medical University;

Ussov Wladimir Yu., Dr. Sci., Professor, Head of X-ray and Tomographic Methods, Cardiology Research Institute, Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Medical Research Center;

Shimanovskiy Nikolay L., Corresponding Member of RAS, Dr. Sci., Professor, Head of the Department of acad. Sergeev Molecular Pharmacology and Radiobiology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.