



МР-томография миокарда с парамагнитным контрастным усилением Mn-метоксиизобутилизонитрилом (Mn-МИБИ) в эксперименте

Усов В.Ю.¹, Белянин М.Л.², Кодина Г.Е.³, Афанасьев С.А.¹,
Безлепкин А.И.⁴, Гуляев В.М.¹, Шимановский Н.Л.⁵

¹ ФГБУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

² ФГАОУВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия

³ ФГБНУ “Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна” ФМБА России, Москва, Россия

⁴ Ветеринарная клиника “Айболит”, Томск, Россия

⁵ ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России, Москва, Россия

Myocardial MRI Using Paramagnetic Contrast Enhancement With Manganese-Metoxisobutylisonitryle (Mn-MIBI) in Animals

Usov V. Yu.¹, Belyanin M. L.², Kodina G. E.³, Afanasyev S. A.¹,
Bezlepkin A. I.⁴, Gulyaev V. M.¹, Shimanovsky N. L.⁵

¹ Tomsk Institute of Cardiology, Tomsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³ “A.I. Burnzyan Federal medical and biophysics Center”, Moscow, Russia

⁴ Veterinary clinics “Aibolit” Tomsk, Russia

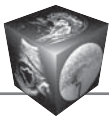
⁵ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Цель исследования: попытка оценки по данным МРТ накопления парамагнитного комплекса Mn-метоксиизобутилизонитрила (МИБИ) в миокарде у крыс в норме и при экспериментальном инфаркте.

Материал и методы. Комплекс Mn с МИБИ был получен в один этап из карбоната марганца (II) и гидроксида метоксиизобутилизонитрила (синтезированной лабораторией технологий и методов контроля радиофармпрепаратов ГНЦ России – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна) с выходом в итоге 0,5 М раствора Mn-МИБИ при pH 6,3. Препарат Mn-МИБИ вводился внутривенно медленно из расчета 0,05 мл 0,5 М раствора на 1 кг массы тела. В исследование включено 9 контрольных белых крыс и 10 (все самцы) с предварительно смоделированным инфарктированием передней стенки сердца. Сканирование в T1-взвешенном спин-эхо выполнено до и спустя 8–10 мин после введения Mn-МИБИ при TR 500 мс и TE 15 мс в аксиальных и сагиттальных плоскостях при толщине среза 2–2,5 мм в матрицу 256 × 256

и при размерах поля сканирования 200 × 200 мм. Оценивались визуальные изменения картины T1-взвешенной МРТ всего тела и, в частности, сердца, а также количественно степень усиления интенсивности T1-взвешенного спин-эхо МРТ, как: $IУ = (\text{средн.инт. T1-взв. МРТ})_{\text{Mn-МИБИ}} / (\text{средн.инт. T1-взв. МРТ})_{\text{исходн.}}$

Результаты. Визуально отмечалось усиление интенсивности T1-взвешенного спин-эхо-изображения МРТ в области миокарда левого желудочка в одинаковой степени по всем отделам левого желудочка и визуально меньше – в области правого желудочка. Интенсивность T1-взвешенных изображений стенок левого желудочка усиливалась в 2,5 раза и более, тогда как в области перегородки – в 1,8–1,9 раза, т.е. достоверно меньше. Индекс усиления правого желудочка не отличался от значений для миокарда левого желудочка. При исследовании у животных с инфарктом миокарда усиление в области инфаркта визуально было незначительным; при количественной оценке индекса усиления



для инфарктированных отделов составил $1,19 \pm 0,08$, в неповрежденной боковой стенке – $2,65 \pm 0,14$, в неповрежденной передней – $2,28 \pm 0,17$.

Вывод. Комплекс Mn-МИБИ обеспечивает достаточно интенсивное усиление изображения миокарда при МРТ в T1-взвешенном спин-эхо-режиме и позволяет визуализировать грубые нарушения кровоснабжения сердечной мышцы в эксперименте. Комплекс Mn-МИБИ может рассматриваться как основа для создания парамагнитных контрастных препаратов для визуализации миокарда и, вероятно, также других органов и структур, где было отмечено накопление метоксиизобутиллизонитрила. Предполагается использовать комплексоны ^{99m}Tc как основу для аналогичных комплексонов Mn, если их стабильность и R1-релаксивность окажутся достаточными для парамагнитного контрастирования в МРТ.

Ключевые слова: Mn-МИБИ, Mn-метоксиизобутиллизонитрил, МРТ миокарда.

Aim: to evaluate with MRI technique the uptake of paramagnetic complex Mn-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) to myocardium in rats in normal control animals and in experimental infarction.

Material and methods. Complex Mn-MOBI was obtained with one-stage synthesis from manganese (II) carbonate and methoxyisobutylisonitrile hydroxide (produced by the Laboratory of technology and control of radiopharmaceuticals of the A.I. Burnazyan Russian state federal medical and biophysics Center), obtaining finally the 0.5 M solution of Mn-MIBI at pH = 6.3. The Mn-MIBI was injected intravenously slowly to sleeping rats (Telazol, i/m), as 0.05 ml of 0,5M solution per Kg of BW. For this study nine normal control Whistar rats were employed as well as ten animals with previously induced anterior myocardial infarction of the left ventricle (all males). MRI scanning in T1-weighted spin-echo has been carried out with TR = 500 ms and TE = 15 ms, in axial and frontal slices as thin as 2–2.5 mm, to the matrix 256×256 , with the field of view as large as 200×200 mm. The uptake was scored visually

as change in intensity of T1-weighted MRI frontal scans of the whole body of the animals, of axial scans of chest and heart; and also quantitatively, with calculating for the T1-weighted MRI the index of enhancement (IE) of intensity per voxel, as : $IE = (\text{MeanInt of T1-w.MRI})_{\text{Mn-MIBI}} / (\text{MeanInt of T1-w.MRI})_{\text{initial}}$

Results. Visually on whole-body T1-weighted SE frontal scans the MN-MIBI induced increase of intensity of the heart image, essentially equal for all parts of the left ventricle and less intense over the right ventricle. The values of the IE were over 2.5 for all parts of the left ventricle, whereas only 1.8–1.9 in case of the septum. IE of the right ventricle did not differ significantly when compared to the LV values. When injected to animals with experimental myocardial infarction the Mn-MIBI did not induced any essential changes of intensity in non-perfused regions, with $IE = 1.19 \pm 0.08$, but raised the intensity over intact lateral wall of the left ventricle, with $IE = 2.65 \pm 0.14$, and also over intact anterior wall, with $IE = 2.28 \pm 0.17$.

Conclusion. Complexonate Mn-MIBI provides well enough intense enhancement of myocardium in T1-SE MRI and makes possible to image severe disorders of myocardial blood flow in experimental models. The Mn-MIBI complex can be suggested as basic molecule for nearest future design of paramagnetic contrast agents for myocardial perfusion imaging, as well as for other organs taking up the MIBI. Manganese also is conceivable to be employed for labelling of other complexones currently in use in nuclear medicine.

Key words: Mn-MIBI, Mn-methoxyisobutylisonitrile, MRI of myocardium.

Введение

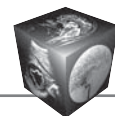
Надежная массовая доступная клиническая визуализация кровоснабжения миокарда сегодня по-прежнему остается далеко не решенной проблемой лучевой диагностики, поскольку, несмотря на многочисленнейшие разработки в области

Для корреспонденции: Усов Владимир Юрьевич – 634012 Россия, Томск, ул. Киевская, 111, НИИ кардиологии, отделение рентгеновских и томографических методов диагностики. Тел. +7 -903-951-26-76. E-mail: mritomsk@yandex.ru

Усов Владимир Юрьевич – доктор мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии, Томск, Россия; **Белянин Максим Львович** – канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологии и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета, Томск, Россия; **Кодина Галина Евгеньевна** – канд. хим. наук, заведующая отделом ФГБНУ “Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна”, Москва, Россия; **Безлепки Александр Иванович** – директор ветеринарной клиники “Айболит”, Томск, Россия; **Афанасьев Сергей Александрович** – доктор мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной кардиологии НИИ кардиологии, Томск, Россия; **Гуляев Всеволод Мильевич** – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии, Томск, Россия; **Шимановский Николай Львович** – доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия.

Contact: Usov Vladimir Yurevich – 634012 Russia, Tomsk, ul. Kievskaya 111. Tomsk Institute of Cardiology, Laboratory of tomography. Phone: +7-903-951-26-76. E-mail : mritomsk@yandex.ru

Usov Mladimir Yurievich – doct. of med. sci., professor, Chairman of the roentgenologic and tomography diagnostic laboratory of the Tomsk institute of cardiology, Tomsk, Russia; **Belyanin Maxim Lvovich** – cand. of chem. sci., assistant professor of the chair of biotechnology and organic chemistry of Tomsk National research polytechnic university, Tomsk, Russia; **Kodina Galina Evgenyevna** – cand. of chem. sci., director of the radiochemistry department of the “A.I. Buranzayan Federal Russian medical biophysical center”, Moscow, Russia; **Bezlepkin Alexander Ivanovich** – director of the “Aibolit” veterinary clinics, Tomsk, Russia; **Afanasyev Sergey Aleksandrovich** – doct. of med. sci., professor, chairman of the molecular biology laboratory of the Tomsk institute of cardiology, Tomsk, Russia; **Gulyaev Vsevolod Milyevich** – cand. of med. sci., X-ray physician in the roentgenologic and tomography diagnostic laboratory of the Tomsk institute of cardiology, Tomsk, Russia; **Shimanovsky Nikolay Lvovich** – doct. of med. sci., professor, assdot. member of the Russian Academy of Sciences, chairman of the department of molecular pharmacology of the Russian National research medical N.I. Pirogov University, Moscow, Russia.



различных лучевых томографических технологий, ни одна из них не свободна от принципиальных недостатков, не оправдала полностью изначально возлагавшиеся надежды и требует все же дальнейшего развития [1, 2]. Так, наиболее широко применяемые – радионуклидные методы визуализации миокардиальной перфузии не позволяют добиться пространственного разрешения менее 4–5 мм как при использовании позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [3], так и в случае однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [4]. Это не позволяет детально исследовать трансмуральное распределение кровотока в толще миокарда, что крайне важно для оценки жизнеспособности и восстановления сократительной функции миокарда, зависящих от степени трансмуральности поражения.

Рентгеновская томографическая визуализация коронарного кровотока позволяет оценить его и количественно, и с высоким пространственным разрешением в топической оценке его распределения по миокарду, но при этом неизбежно сопряжена с существенной лучевой нагрузкой [5]. Перфузионная МРТ миокарда полностью безопасна, но при этом полученные величины кровотока миокарда или его визуальная качественная оценка строго соответствуют краткому несколько-секундному периоду первого прохождения препарата по миокардиальному руслу [6], что далеко не всегда методически приемлемо и необременительно. Поэтому появление контрастного препарата, который был бы внутриклеточным маркером миокардиального кровотока, т.е. свободно распределялся в миокарде пропорционально кровотоку и устойчиво в нем задерживался, оказалось бы весьма ценно как для клинических, так и исследовательских методов МРТ.

Наиболее широко используемым для радионуклидного исследования миокардиального кровотока препаратом – комплексным соединением ^{99m}Tc – является метоксиизобутилизонитрил (МИБИ, “Технетрил” производства ВО “Изотоп”). С ^{99m}Tc МИБИ формирует устойчивое комплексное соединение с коэффициентом термодинамической стабильности свыше 17, эффективно проникающее внутрь кардиомиоцитов, так что при первом прохождении по обменным капиллярам фракция экстракции Тс-МИБИ миокардом составляет 0,6–0,8 [7] и позволяет с наилучшим в изотопной диагностике качеством визуализировать кровоснабжение сердца.

Попытки использовать внутриклеточные соединения Gd для МРТ миокардиальной перфузии пока не увенчались устойчивым успехом в этом направлении, поскольку такое планируемое соединение

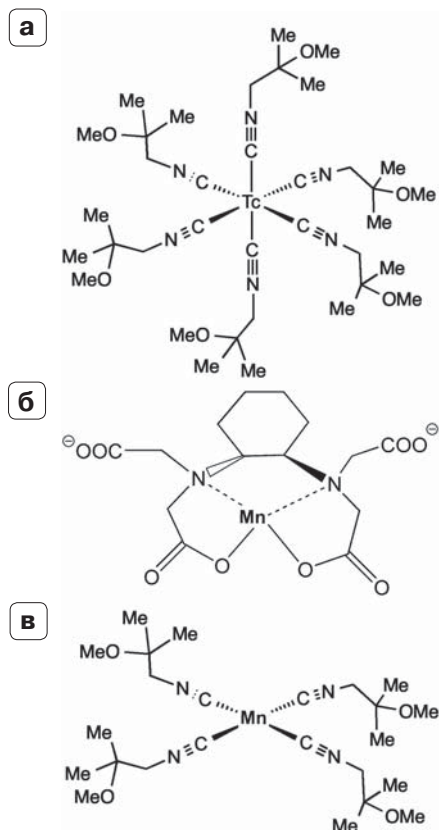


Рис 1. Структурные формулы строения комплексов ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрила (МИБИ – Технетрила) (а), Mn-диаминоциклогексантацетата (б) и вновь исследованного – Mn-МИБИ (в).

должно полностью исключать высвобождение в ионном виде свободного Gd – высокотоксичного ксенобиотика. Напротив, в случае использования соединений Mn такое требование намного менее жестко, поскольку марганец – естественный микроэлемент человеческого тела, присутствует в плазме крови в норме и в следовых количествах нетоксичен [8].

Учитывая, что атомный радиус Mn^{2+} заметно меньше, чем у ^{99m}Tc , а константы термодинамической стабильности для комплексов марганца с разнообразными полиацетатными и изонитрильными комплексами высоки и превышают 14 [9], представляется логичным оценить возможность использования комплексонов Mn с изобутильными и изонитрильными комплексообразователями в качестве парамагнитных контрастных препаратов для визуализации миокарда. По результатам предварительного квантовохимического моделирования комплекс Mn с МИБИ оказывается конфигурационно близок как со своим технециевым прообразом, так и с Mn-диаминоциклогексантацетатом (рис. 1).

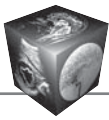


Рис. 2. Методика визуализации миокарда крысы при МРТ с Mn-МИБИ. а – расположение крысы в квадратурной катушке для исследований головы и шеи. Наркотизированные ([®]Телазол, 0,1 мг/1 кг массы тела внутримышечно) животные находились в немагнитной свободно вентилируемой лежанке в положении на животе так, чтобы сердце находилось в изоцентре магнитного поля томографа; б – расположение аксиальных томографических срезов МР-томограмм сердца крысы при МРТ-исследовании с парамагнитным контрастным усилением с Mn-МИБИ. Срезы толщиной по 2,5 мм, полностью охватывающие объем грудной клетки.

Исходя из этих предпосылок, мы попытались оценить посредством МРТ накопление парамагнитного комплекса Mn-МИБИ в миокарде у крыс в норме и при экспериментальном инфарктировании.

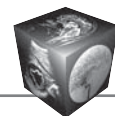
Материал и методы

Комплекс Mn с метоксиизобутилизонитрилом был получен в один этап из эквимольных количеств карбоната марганца (II) (“Реахим”, Россия) и гидроксида метоксиизобутилизонитрила, синтезированного предварительно в лаборатории технологий и методов контроля радиофармпрепаратов ГНЦ России – Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, с выходом в итоге 0,5 М раствора комплекса Mn-МИБИ при pH 6,3. Препарат Mn-МИБИ вводился внутривенно медленно из расчета 0,05 мл 0,5 М раствора на 1 кг массы тела животным в состоянии функционального покоя и медикаментозного сна ([®]Телазол в дозировке 0,1 мг/кг массы тела животного внутримышечно).

В исследование было включено 9 контрольных здоровых самцов белых крыс (Вистар, масса тела 350–400 г) и 10 (также самцов) – с предварительно смоделированным инфарктированием передней стенки сердца за 10–14 дней до эксперимента путем микроторакотомии и перевязки передней

нисходящей коронарной артерии. К моменту включения в исследование все крысы с инфарктом миокарда имели полностью зажившую переднюю грудную стенку, признаки недостаточности кровообращения у всех животных отсутствовали.

Сканирование в T1-взвешенном спин-эхо-режиме проводилось с использованием квадратурной катушки для головы на МР-томографе Тошиба Титан Вантаж (производства Тошиба Медикал, Голландия) до и спустя 8–10 мин после введения Mn-МИБИ при времени повторения 500 мс и времени эхо 15 мс в аксиальных и сагиттальных плоскостях при толщине среза 2–2,5 мм в матрицу 256 × 256 и при размерах поля сканирования 200 × 200 мм. Расположение животного в корзинке для сканирования и расположение поперечных срезов миокарда относительно фронтальной плоскости показано на рис 2. После получения изображений оценивались визуальные изменения картины T1-взвешенной МРТ всего тела и, в частности, сердца, а также степень усиления интенсивности T1-взвешенного спин-эхо МРТ по величине индекса усиления (ИУ) для каждого исследуемого региона как отношение средних по региону интенсивностей изображения в аппаратных единицах яркости:
$$\text{ИУ} = \frac{\text{средн.инт. T1-взв. МРТ}_{\text{Mn-МИБИ}}}{\text{средн.инт. T1-взв. МРТ}_{\text{Исходн.}}}$$



Показатели ИУ изображения МРТ для различных анатомических регионов тела крысы в T1-взвешенном спин-эхо-режиме при введении Mn-МИБИ

Анатомический регион	ИУ T1-взвешенного спин-эхо-изображения МР-томограмм
Боковая стенка левого желудочка сердца	2,89 ± 0,11
Верхушка сердца	2,78 ± 0,12
Передняя стенка левого желудочка сердца	2,45 ± 0,23
Межжелудочковая перегородка сердца	1,86 ± 0,09
Боковая стенка правого желудочка сердца	2,56 ± 0,16
Боковая стенка грудной клетки справа	1,16 ± 0,07
Мышцы спины	1,26 ± 0,13
Паренхима печени	1,52 ± 0,09
Паренхима почек (кортекс)	2,99 ± 0,12
Область щитовидной железы	2,38 ± 0,17
Головной мозг	1,09 ± 0,07

Примечание. Все – $p < 0,01$ при сравнении с ИУ 1,00.

Статистический анализ по параметрическим критериям (Стьюдента для парных и непарных выборок) и непараметрическим Манна–Уитни, текстовая подготовка и графическое представление результатов проводились с использованием пакета OpenOffice.Org 4.1.2 и пакета научных расчетов SciLab под управлением ОС АльтЛинукс-7.0 Кентавр.

Результаты

При визуальном анализе полученных фронтальных изображений всего тела с парамагнитным контрастированием Mn-МИБИ у всех животных наблюдалась примерно однотипная картина, когда при введении этого парамагнетика усиливалось T1-взвешенное спин-эхо-изображение миокарда и печени (рис. 3, а, б), а также почек (рис. 3, в, г). В умеренной степени, но также вполне заметно усиливалось по сравнению с бесконтрастным и изображение мышц конечностей и грудной стенки.

При визуальной оценке поперечных аксиальных срезов грудной клетки в целом и сердца в частности отмечено еще более визуально выраженное усиление интенсивности T1-взвешенного спин-эхо-изображения МРТ в области миокарда левого желудочка примерно в одинаковой степени по всем отделам левого желудочка и заметно визуально меньше – в области правого желудочка (рис. 4, а, б). При количественной оценке ИУ интенсивности оказывается (таблица), что интенсивность T1-взвешенных изображений стенок собственно левого желудочка усиливалась в 2,5 раза и более, тогда как в области перегородки – в 1,8–1,9 раза, т.е. достоверно меньше. Усиление интенсивности правого желудочка при количественном расчете ИУ на воксель не отличалось от значений для миокарда левого желудочка, но визуально достаточно яркой не была вследствие малости

анатомической массы миокарда правого желудочка у крысы.

При исследовании у животных с экспериментальным повреждением передней и перегородочной стенки левого желудочка усиление в области инфаркта визуально было весьма незначительным или отсутствовало как таковое (рис. 5, а, б), а при количественной оценке ИУ для инфарцированных отделов составил $1,19 \pm 0,08$, при этом в боковой стенке у этих животных $ИУ = 2,65 \pm 0,14$, а в передней $ИУ = 2,28 \pm 0,17$, таким образом проявляя тенденцию ($0,05 < p < 0,10$) к некоторому уменьшению по сравнению с соответствующими величинами у здоровых животных. В других – внесердечных – анатомических локализациях достоверных различий величин ИУ у животных с экспериментальным острым инфарктом миокарда по сравнению с контролем не отмечалось. Также не было отмечено накопления контраста Mn-МИБИ в области головного мозга животных ни в одном случае – ни у нормальных контрольных животных, ни при экспериментальном инфаркте миокарда левого желудочка крыс.

Обсуждение

Представленные нами результаты позволяют обоснованно считать, что комплекс Mn-МИБИ обеспечивает достаточно интенсивное усиление изображения миокарда при МРТ в классическом T1-взвешенном режиме и позволяет визуализировать грубые нарушения кровоснабжения сердечной мышцы в эксперименте. При этом усиливается и изображение также ряда других жизненно важных органов. В частности, отмечается выраженное усиление с помощью Mn-МИБИ T1-взвешенного изображения коры почек и существенно меньшее, но статистически достоверное – мышц, печени. Отсутствие усиления T1-взвешенного спин-эхо-

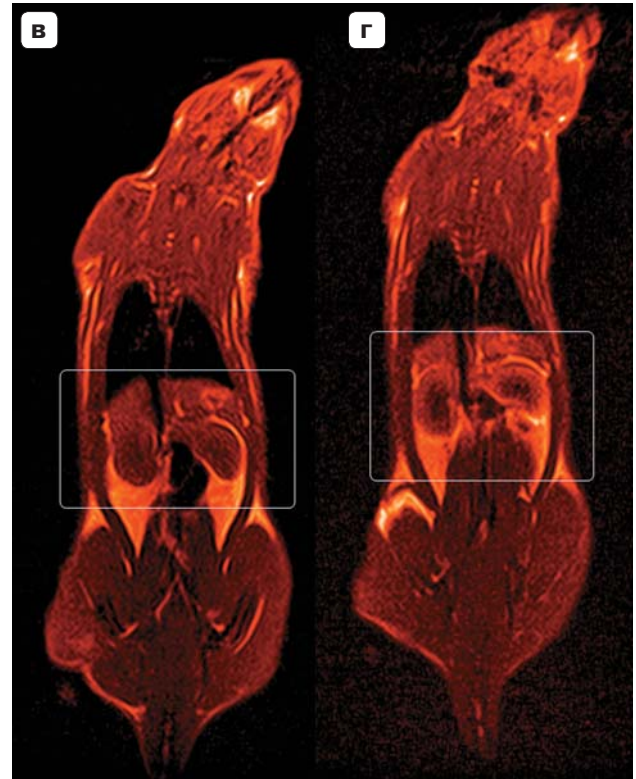
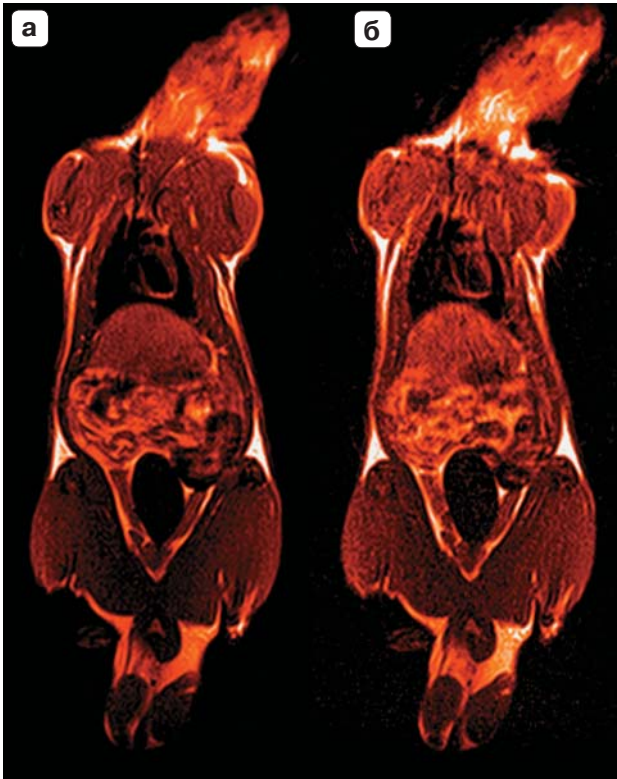
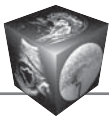


Рис. 3. Фронтальные томографические срезы МР-томограмм всего тела животного (крыса-самец массой 350 г) в Т1-взвешенном спин-эхо-режиме до (а, в) и спустя 10 мин после (б, г) внутривенного введения Мп-МИБИ; в дозировке 0,05 мМ/кг массы тела. Срезы (а, б) на уровне середины левого желудочка сердца и правой доли печени; (в, г) – на уровне середины тела почек. Область почек выделена. Отмечается визуально достоверное усиление Т1-взвешенного изображения в области сердца, печени, кишечника, коры почек и в меньшей степени – мышц нижних конечностей.

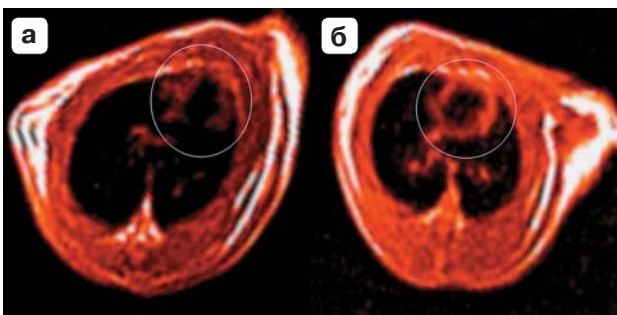


Рис. 4. Т1-взвешенное спин-эхо-изображение томографического среза грудной клетки на уровне середины левого желудочка здоровой контрольной крысы до (а) и после (б) введения Мп-МИБИ. На томографическом срезе после введения парамагнетика (см. рис. 3, б) визуализируется равномерное усиление интенсивности изображения за счет аккумуляции контраста во всех отделах миокарда сообразно распределению мышечной массы (область сердца выделена тонким округлым контуром). Кроме того, обращает внимание также умеренное равномерное усиление интенсивности Т1-взвешенного изображения мышц грудной стенки за счет накопления комплекса Мп-МИБИ.

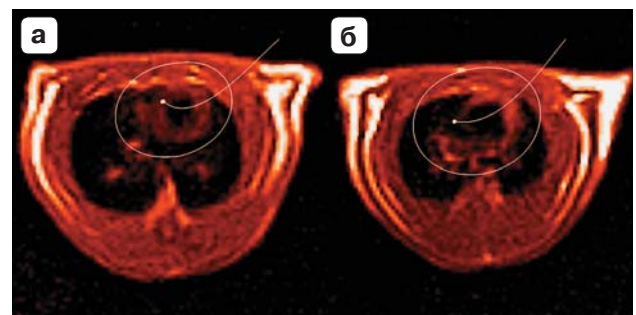
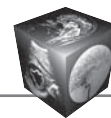


Рис. 5. Т1-взвешенное спин-эхо-изображение томографического среза грудной клетки на уровне середины левого желудочка крысы с экспериментальным переднеперегородочным инфарктом миокарда до (а) и после (б) введения Мп-МИБИ. На томографическом срезе после введения парамагнетика (см. рис. 4, б) видно усиление интенсивности изображения за счет аккумуляции контраста в передней, верхушечной и боковой областях стенки левого желудочка при отсутствии накопления контраста и усиления интенсивности Т1-взвешенного изображения в области переднеперегородочного инфаркта (регион повреждения отмечен указателем, область сердца эллипсоидным контуром).



изображения миокарда при его экспериментальном инфаркте позволяет грубо предполагать, что Mn-МИБИ подобно ^{99m}Tc -технетрилу представляет собой маркер тканевого кровотока для мышечных тканей, в первую очередь миокарда. Это логично, поскольку наиболее близкий радиофармпрепарат ^{99m}Tc -МИБИ (^{99m}Tc -технетрил) является совершенно доказано маркером кровотока в миокарде [10], в ткани рака молочной железы [11], в мышцах и в тканях опухолей опорно-двигательного аппарата [12].

Биологическая кинетика ^{99m}Tc -МИБИ – с точки зрения биоорганической химии полного аналога Mn-МИБИ – хорошо изучена и является сегодня хрестоматийной [13, 14], а отечественная коммерческая форма ^{99m}Tc -МИБИ – ^{99m}Tc -технетрил наиболее широко используется в России и за границей в диагностике нарушений коронарного кровообращения и при исследованиях кровоснабжения злокачественных новообразований. Единственным существенным отличием комплексов Mn-МИБИ по сравнению с ^{99m}Tc -МИБИ является то, что атомный радиус Mn существенно меньше, чем ^{99m}Tc , поэтому образуемые с ним комплексы меньше, чем технециевые, и в большинстве случаев – прочнее. Поэтому представленная здесь визуальная картина изменений интенсивности T1-взвешенных изображений МРТ как отражение перфузионного органного распределения Mn-МИБИ сочетается с данными об органной кинетике МИБИ [10], которая, очевидно, и определяет биологическую кинетику Mn-МИБИ – как его частного случая.

В практическом аспекте разработки новых парамагнитных комплексов для МРТ-визуализации необходимо иметь в виду, что Mn является естественным микроэлементом человеческого организма, и риск его высвобождения сопряжен с неизмеримо меньшими опасностями, чем токсические эффекты высвобождения Gd из его комплексных соединений [8]. В нашем случае, однако, данных о высвобождении Mn из комплекса не отмечалось, поскольку не визуализировалась отдельно система желчевыводящих путей, в которую у животных свободный марганец выводится уже в первые минуты, и также не визуализировались базальные ядра и мозг в целом, что является весьма чувствительным признаком свободного марганца [15].

Таким образом, представленные результаты прямо указывают на возможность создания клинической формы контрастного препарата-парамагнетика для МРТ миокардиальной перфузии на основе Mn-МИБИ или его производных. Это было бы тем более закономерно, что еще в конце 1970-х –

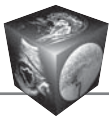
начале 1980-х годов в СССР Ф.Д. Самуиловым в эксперименте как раз комплексы Mn исследовали в качестве возможных контрастных внутриклеточных парамагнитных соединений [16], насколько известно – впервые в мире. В ближайшее время предстоит достоверно и полностью верифицировать токсикологические показатели Mn-МИБИ, точные величины его релаксивности и термодинамической и кинетической стабильности в различных биологических средах. Эта работа, лимитируемая только синтезом достаточных количеств Mn-МИБИ, сейчас активно ведется.

Заключение

Уже сегодня полученные результаты позволяют утверждать, что задача получения общедоступного контраста-парамагнетика для МРТ-визуализации кровотока миокарда вполне разрешима. Учитывая общность свойств комплексообразования Tc и Mn, реалистично прогнозировать и создание комплексов Mn для исследований печени на основе другого семейства комплексонов – производных имиддиацетатукусной кислоты (таких как ХИДА, МЕЗИДА). В идеале нельзя исключить, что все комплексоны ^{99m}Tc послужат основой для аналогичных комплексонов Mn, если конечно их стабильность и R1-релаксивность окажутся диагностически достаточными для парамагнитного контрастирования в современной МРТ.

Список литературы

1. Литвиненко Р.И., Шуленин С.Н., Куликов А.Н., Свёклина Т.С., Нагорный М.Б., Талантов С.В. Информативность различных методов диагностики преходящей ишемии миокарда. Доктор.Ру. 2014; 4 (92): 13–16.
2. Кармазановский Г.Г., Степанова Ю.А., Аскерова Н.Н. История развития контрастного усиления при ультразвуковом исследовании. Медицинская визуализация. 2015; 2: 110–119.
3. Slomka P.J., Pan T., Germano G. Recent Advances and Future Progress in PET Instrumentation. Semin. Nucl. Med. 2016; 46 (1): 5–19.
4. Майоров Н.В., Давыденко В.В., Амосов В.И., Лапекин С.В., Пушкарев А.А. Опыт клинической апробации радиофармпрепарата “Йодофен” в комплексной оценке состояния миокарда при хирургическом лечении больных пороками клапанов сердца. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012; 11 (3): 51–56.
5. Синицын В.Е., Мершина Е.А., Архипова И.М., Глазкова М.А. Возможности снижения лучевой нагрузки при проведении МСКТ коронарных артерий. Диагностическая и интервенционная радиология. 2011; 5 (1): 21–29.
6. Курбатов В.П., Гензель Н.Р., Обединский А.А., Мироненко С.П., Осиев А.Г. Оценка нарушений перфузии миокарда методом магнитно-резонансной томографии с аденозиновым стресс-тестом в бассейне кровоснабжения правой коронарной артерии при обо-



сновании показаний к эндоваскулярной реваскуляризации. Радиология-практика. 2012; 2: 27–34.

7. Усов В.Ю., Гарганеева А.А., Федоров А.Ю., Карпов Р.С. Оценка кровотока миокарда в абсолютных единицах методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-Технетрилом (МИБИ). Методика и клиническая апробация при ИБС. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1998; 43(4): 30–36.
8. Larsen L.E., Grant D. General toxicology of Mn-DPDP. Acta Radiol. 1997; 38 (4, Pt 2): 770–779.
9. Дятлова Н.М., Темкина В.Я., Попов К.И. Комплексоны и комплексоны металлов. М.: Химия, 1988. 544 с.
10. Parodi O. Thallium-201 and sestamibi: principles and kinetics of the two tracers. G. Ital. Cardiol. 1991; 21 (8): 885–888.
11. Ussov W.Yu., Riannel Yu.E., Slonimskaya E.M., Mihailovic Y.M., Scopinaro F. Quantification of breast cancer blood flow in absolute units using Gjedde-Rutland-Patlak analysis of ^{99m}Tc-MIBI uptake. Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 1999; 2 (1): 4–9.
12. Барышева Е.В., Анисеня И.И., Тюкалов Ю.И., Усов В.Ю. Оценка местной распространенности злокачественных опухолей опорно-двигательного аппарата по данным сцинтиграфии с ^{99m}Tc-Технетрилом. Медицинская визуализация. 2002; 1: 114–121.
13. Dahlberg S.T., Leppo J.A. Myocardial kinetics of radiolabelled perfusion agents: basis for perfusion imaging. J. Nucl. Cardiol. 1994; 1 (2, Pt 1): 189–197.
14. Bae K.T., Piwnica-Worms D. Pharmacokinetic modeling of multidrug resistance P-glycoprotein transport of gamma-emitting substrates. Q. J. Nucl. Med. 1997; 41 (2): 101–110.
15. Finkelstein Y., Zhang N., Fitsanakis V.A. et al. Differential deposition of manganese in the rat brain following subchronic exposure to manganese: a T1-weighted magnetic resonance imaging study. Isr. Med. Assoc. J. 2008; 10 (11): 793–798.
16. Самуилов Ф.Д., Никифорова В.И., Никифоров Е.А. Эффект парамагнитных добавок на спин-решеточную релаксацию протонов внутриклеточной воды. Биофизика. 1979; 24 (2): 270–273.

References

1. Litvinenko R.I., Shulenin S.N., Kulikova A.N. et al. Informativity of various diagnostic methods in detection of transient myocardial ishaemia. Doctor.Ru. 2014; 4 (92): 13–16. (In Russian)
2. Karmazanovsky G. G., Stepanova Yu.A., Askerova N.N. The history of contrast enhancement in ultrasonic studies. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2015; 2: 110–119. (In Russian)
3. Slomka PJ, Pan T, Germano G. Recent Advances and Future Progress in PET Instrumentation. Semin Nucl Med. 2016; 46 (1): 5–19.
4. Majorov N.V., Davydenko V.V., Amosov V.I. et al. Experience of clinical testing of radiopharmaceutical “Iodofen” in

complex evaluation of myocardium in patients with defectis of cardiac valves treated surgically. Regionalnoye krovoobrashcheniye I mikrocirkulaciya. 2012; 11 (3): 51–56. (In Russian)

5. Sinitsyn V.E., Mershina E.A., Arhipova I.M., Glazkova M.A. Possibilities of decrease of radiation dose when performing multispiral computer tomography of coronary arteries. Diagnosticheskaya i intervensionnaya radiologiya. 2011; 5 (1): 21–29. (In Russian)
6. Kurbatov V.P., Genzel N.R., Obedinskiy A.A. et al. Evaluation of myocardial perfusion disorders using magnetic resonance tomography with adenosine stress-test in the right coronary artery perfusion region, as indication to endovascular revascularization. Radiologia-Practica. 2012; 2: 27–34. (In Russian)
7. Ussov W.Yu., Garganeeva A.A., Fedorov A.Yu., Karpov R.S. Quantification of myocardial blood flow in absolute units using single photon emission computer tomography with ^{99m}Tc-Technetyle. Technique and clinical testing in coronary heart disease. Meditsinskaya radiologiya I radiatsionnaya bezopasnost. 1998; 43 (4): 30–36. (In Russian)
8. Larsen L.E., Grant D. General toxicology of Mn-DPDP. Acta Radiol. 1997; 38 (4, Pt 2): 770–779.
9. Dyatlova N.M., Temkina V.Ya., Popov K.I. Complexones and complexonates of metals. M.: Chemistry Publ., 1988, 544 p. (In Russian)
10. Parodi O. Thallium-201 and sestamibi: principles and kinetics of the two tracers. G. Ital. Cardiol. 1991; 21(8): 885–888.
11. Ussov W.Yu., Riannel Yu.E., Slonimskaya E.M., Mihailovic Y.M., Scopinaro F. Quantification of breast cancer blood flow in absolute units using Gjedde-Rutland-Patlak analysis of ^{99m}Tc-MIBI uptake. Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur. 1999; 2 (1): 4–9.
12. Barysheva E.V., Anisenia I.I., Tjukalov Yu.I., Usov W.Yu. Diagnosis of Extent of Malignant Musculoskeletal Tumors using Scintigraphy with ^{99m}Tc-Technetyle. Meditsinskaya vizualizatsiya. 2002; 1: 114–121. (In Russian)
13. Dahlberg S.T., Leppo J.A. Myocardial kinetics of radiolabelled perfusion agents: basis for perfusion imaging. J. Nucl. Cardiol. 1994; 1 (2, Pt 1): 189–197.
14. Bae K.T., Piwnica-Worms D. Pharmacokinetic modeling of multidrug resistance P-glycoprotein transport of gamma-emitting substrates. Q. J. Nucl. Med. 1997; 41 (2): 101–110.
15. Finkelstein Y., Zhang N., Fitsanakis V.A. et al. Differential deposition of manganese in the rat brain following subchronic exposure to manganese: a T1-weighted magnetic resonance imaging study. Isr. Med. Assoc. J. 2008; 10 (11): 793–798.
16. Samuilov F.D., Nikiforovs V.I., Nikiforov E.A. Effect of paramagnetic additives on spin-lattice relaxation of intracellular water protons. Biofizika. 1979; 24 (2): 270–273. (In Russian)