

УДК 616-073.755.4

<http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-70-77>

© Усов В.Ю., Безлепкин А.И., Коваленко А.Ю., Белянин М.Л., Лучич М.А., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л., 2020 г.

## ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМАГНИТНОГО КонтРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ КОМПЛЕКСОМ МН(II) С ДИМЕРКАПТОЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

<sup>1,3</sup>В. Ю. Усов\*, <sup>2</sup>А. И. Безлепкин, <sup>1</sup>А. Ю. Коваленко, <sup>3</sup>М. Л. Белянин, <sup>4</sup>М. А. Лучич, <sup>3</sup>В. Д. Филимонов, <sup>5</sup>Н. Л. Шимановский

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск, Россия

<sup>2</sup>Ветеринарная клиника «Айболит», г. Томск, Россия

<sup>3</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск, Россия

<sup>4</sup>Центр за Импиджинг Диагностику, Институт у Сремской Каменици, Нови Сад, Сербия

<sup>5</sup>Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

**Цель исследования.** Изучалась возможность визуализации рака молочной железы у собак с помощью МРТ с контрастным усилением вновь предложенным парамагнитным контрастным средством (ПМКС) — Мп-димеркаптосукцинатом (Мп-ДМСА<sub>2</sub>, <sup>ТМ</sup>Сукциманг). **Материалы и методы.** У семи животных с впервые выявленным раком молочной железы, в состоянии медикаментозного сна (инфузия пропофола), была выполнена МР-томография с Мп-ДМСА<sub>2</sub>, вводимым внутривенно, в виде 0,5 М раствора, 0,1 ммоль/кг массы тела, в Т1-взвешенном режиме, до и спустя 12–17 мин после введения Мп-ДМСА<sub>2</sub>. TR=450–600 мс, TE=12–15 мс, в матрицу 256×256 при размере поля сканирования до 250×380 мм, среза 2,5–4 мм, с использованием Toshiba Titan Vantage (Toshiba Medical, 1,5 Т, у пяти животных) и Magnetom Open (Siemens Medical, 0,2 Т, у двух животных). Накопление Мп-ДМСА<sub>2</sub> оценивалось по индексу усиления, как отношение интенсивности на элемент изображения после введения Мп-ДМСА<sub>2</sub> к исходному. **Результаты.** Во всех случаях зрительно отмечено накопление Мп-ДМСА<sub>2</sub> в области первичных опухолей, и метастазов в лимфатических узлах и головном мозге. Индексы усиления изображения составили: для первичной опухоли (n=7) — 1,52±0,19 (1,35; 1,83), для метастазов в лимфатических узлах (n=12) — 1,37±0,14 (1,12; 1,64), для метастазов в головной мозг в периферической зоне метастаза (n=11) — 1,48±0,15 (1,29; 2,37), и для центральной зоны метастаза (n=11) — 2,76±0,12 (1,48; 3,21). Не отмечалось никаких осложнений и побочных действий введения Мп-ДМСА<sub>2</sub>. **Заключение.** Мп-ДМСА<sub>2</sub> представляет собой парамагнитный негадолиниевый контрастный препарат, пригодный для выявления как первичной опухоли, так и метастатических поражений при раке молочной железы.

**Ключевые слова:** МРТ, парамагнитное контрастное усиление, рак молочной железы, Мп-димеркаптосукцинат

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Усов В.Ю., Безлепкин А.И., Коваленко А.Ю., Белянин М.Л., Лучич М.А., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л. Доклиническое исследование парамагнитного контрастного усиления комплексом Мп(II) с димеркаптоянтарной кислотой при магнитно-резонансной томографии первичной опухоли и метастатических поражений при раке молочной железы // *Лучевая диагностика и терапия*. 2020. № 1. С. 70–77, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-70-77>.

Контакт: Усов Владимир Юрьевич, [ussov1962@yandex.ru](mailto:ussov1962@yandex.ru)

© Ussov V.Yu., Bezlepkin A.I., Kovalenko A.Yu., Belyanin M.L., Lucic M.A., Filimonov V.D., Shimanovskii N.L., 2020

## PRE-CLINICAL STUDY OF PARAMAGNETIC CONTRAST ENHANCEMENT WITH MN(II)-DIMERCAPTOSUCCINATE COMPLEX IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF PRIMARY TUMOR AND METASTATIC SPREAD OF BREAST CANCER

<sup>1,3</sup>Vladimir Yu. Ussov\*, <sup>2</sup>Alexandr I. Bezlepkin, <sup>1</sup>Anastasiya Yu. Kovalenko, <sup>3</sup>Maxim L. Belyanin, <sup>4</sup>Milos A. Lucic, <sup>3</sup>Victor D. Filimonov, <sup>5</sup>Nikolay L. Shimanovskii

<sup>1</sup>Institute of Cardiology of the Tomsk National Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Veterinary Clinic «Aibolit», Tomsk, Russia

<sup>3</sup>National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>4</sup>Center of Imaging Diagnostic, Institute in Sremska Kamenica, Serbia

<sup>5</sup>Russian National Research N. I. Pirogov Medical University, Moscow, Russia

*Aim of the study.* We have studied the possibility of imaging of breast cancer in dogs by MRI with paramagnetic contrast enhancement using newly proposed agent Mn-dimercaptosuccinate (Mn-DMSA<sub>2</sub>, <sup>TM</sup>Succimang), in dogs. *Material and methods.* In seven animals (veterinary patients) with breast cancer the MRI study was carried out, when sleeping (infusion of propofol), with contrast enhancement using Mn-DMSA<sub>2</sub>, as 0,5M solution, 0,1 mM/Kg of BW. The T1-w MRI scans were acquired before, and in 12–17 min after injection of Mn-DMSA<sub>2</sub>, TR=450–600 ms, TE=12–15 ms, matrix 256×256, field of view 250 mm, slice 2,5 mm thick. All studies were carried out using Toshiba Titan Vantage (1,5 T, five animals) and Siemens Magnetom Open (0,2 T, in two). The uptake of Mn-DMSA<sub>2</sub> to tumor was quantified using Index of Enhancement, as ratio of intensity per voxel of the post-contrast image to the intensity of the pre-contrast initial one. *Results.* In all cases the uptake of Mn-DMSA<sub>2</sub> was seen in the areas of both primary tumor and of metastases to lymph nodes and to the brain. Index of enhancement was: over primary tumor (n=7) — 1,52±0,19 (1,35; 1,83), over metastases to lymph nodes (n=12) — 1,37±0,14 (1,12; 1,64), over peripheral zone of brain metastases (n=11) — 1,48±0,15 (1,29; 2,37), and over central zone of brain metastases (n=11) — 2,76±0,12 (1,48; 3,21). No any case demonstrated any complication or concomitant effect. *Conclusion.* Mn-DMSA<sub>2</sub> is an perspective non-gadolinium paramagnetic contrast agent useful for diagnosis of both primary tumor and of metastases in breast cancer.

**Key words:** MRI, paramagnetic contrast enhancement, breast cancer, Mn-dimercaptosuccinate

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Ussov V.Yu., Bezlepkin A.I., Kovalenko A.Yu., Belyanin M.L., Lucic M.A., Filimonov V.D., Shimanovskii N.L. Pre-clinical study of paramagnetic contrast enhancement with Mn(II)-dimercaptosuccinate complex in magnetic resonance imaging of primary tumor and metastatic spread of breast cancer // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2020. Vol. 11, No. 1. P. 70–77, <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-70-77>.

Contact: Ussov Wladimir Yurievich, [ussov1962@yandex.ru](mailto:ussov1962@yandex.ru)

**Введение.** Визуализация первичной опухоли и максимально раннее и точное выявление метастатических поражений при раке молочной железы (РМЖ) представляет собой ключевой фактор в выборе наиболее адекватной тактики лечения пациенток с РМЖ и определяет индивидуальный прогноз таких пациенток [1, 2]. До сих пор в качестве метода выбора для одновременной визуализации первичной опухоли РМЖ и возможных лимфогенных и гематогенных отдаленных метастазов общепринята позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [3] — все же экономически дорогой и пока далекий от общедоступности метод. В реальной практике он в заметной степени вытесняется МР-томографией в диффузионно-взвешенном режиме [4], или МР-томографии с использованием парамагнитных контрастных средств (ПМКС) на основе комплексов гадолиния (Gd) [5]. Комплексы Gd по их физическим характеристикам являются безусловно лучшими для парамагнитного контрастного усиления [5, 6]. Их относительным недостатком является неспецифический механизм накопления в опухолях — пассивное проникновение через поврежденный гистогематический барьер. Кроме того, необходимо обеспечивать отсутствие высвобождения Gd из комплексного соединения во избежание его токсического действия в свободном виде [7]. По этой причине разработка общедоступных технологий визуализации при раке молочной железы с использованием нетоксичных ПМКС, высоко или относительно специфичных именно к опухолевым структурам, сохраняет свою актуальность.

В радионуклидной диагностике для визуализации опухолевых поражений молочной железы с 1990–2000-х годов все более широко используется комплекс пятивалентного технеция(V)-<sup>99m</sup>Tc с димеркаптоантарной кислотой (<sup>99m</sup>Tc(V)-ДМСА) [8–11].

Обусловлено это тем, что <sup>99m</sup>Tc(V)-ДМСА активно связывается с многочисленными свободными-SH — группами, экспрессируемыми по глутатион-зависимым механизмам опухолевыми клетками [8, 12]. В последнее время было показано, что высокой степенью химического сходства с радиофармпрепаратами — комплексами <sup>99m</sup>Tc обладают комплексы марганца — соседа <sup>99m</sup>Tc по группе VII в Менделеевской таблице [13]. Ранее продемонстрирована принципиальная возможность использования комплекса Mn-ДМСА<sub>2</sub> для визуализации злокачественных опухолей у животных в ветеринарной практике [14]. Однако способность к визуализации первичной опухоли и степени распространенности поражения с помощью МРТ с Mn-ДМСА<sub>2</sub> в качестве ПМКС при раке молочной железы пока никак не изучена. У животных и в частности у собак РМЖ встречается достаточно часто и по клиническому течению близок к патологии человека [15], поэтому на доклинической стадии представляется адекватной моделью для такого изучения.

По этой причине мы поставили следующую **цель исследования:** доклинически у животных изучить возможность визуализации первичной опухоли и метастазов злокачественных новообразований молочной железы с помощью магнитно-резонансной томографии с парамагнитным контрастным усилением вновь предложенным комплексом Mn с димеркаптоантарной кислотой (Mn-димеркаптосукцинатом, Mn-ДМСА<sub>2</sub>, <sup>TM</sup>Сукциманг).

**Материалы и методы.** *Получение комплекса Mn с ДМСА.* Синтез 2,3-димеркаптоантарной кислоты (COOH-CHSH-CHSH-COOH) с последующим добавлением карбоната марганца (II) и получением Mn-ДМСА<sub>2</sub> был осуществлен по модифицированной методике [16]. Избыток ДМСА в конечной фармацевтической форме для инъекций составил 0,9–1,2%. *Обследованные животные.* Исследование

было проведено у семи собак массой 9–23 кг, в возрасте 7,2–13,5 лет, с впервые выявленным раком молочной железы, все — ветеринарные пациенты. Исследования были одобрены Этическим комитетом НИИ кардиологии ТНИМЦ РАН и во всех случаях проводились с получением информированного согласия хозяев — владельцев собак, и при их настоятельной поддержке. Животные обследовались на МР-томографе в состоянии медикаментозного сна (внутривенная медленная инфузия пропофола). Мп-ДМСА<sub>2</sub>, вводился внутривенно медленно в виде 0,5 М раствора, в дозировке 0,1 ммоль/кг массы тела. Результаты исследований у контрольных животных без опухолевой патологии были опубликованы ранее [13, 14].

**Методика МР-томографического исследования.** Оценка визуализационных контрастирующих возможностей Мп-ДМСА<sub>2</sub>, вводимого внутривенно, при раке молочной железы у собак, выполнялась в Т1-взвешенном режиме, при этом МР-томограммы всего тела записывались до и спустя 12–17 мин после введения парамагнетика. Параметры исследования составили: TR=450–600 мс, TE=12–15 мс, запись изображений в матрицу 256×256 или 256×392 элемента изображения при размере поля сканирования до 250×380 мм и толщине среза 2,5–4 мм. Все исследования были проведены с использование МР-томографических сканеров Toshiba Titan Vantage (пр-ва Toshiba Medical, напряженность поля 1,5 Т, у пяти животных) и Magnetom Open (пр-ва Siemens Medical, напряженность поля 0,2 Т, у двух животных). Накопление парамагнетика в опухоли оценивалось количественно по величине индекса усиления, определяемого как отношение интенсивностей на элемент изображения после введения парамагнетика к исходному до введения.

$$ИУ=(Инт. Т1-взв.МРТ)_{Mn-DMSA_2}/(Инт. Т1-взв.МРТ)_{исходн}$$

Также у обследованных животных выполнялись и стандартные протоколы исследования в Т2-взвешенном режиме в аксиальных и фронтальных плоскостях. Статистическая оценка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Origin 6.1 (OriginLab, Техас), с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни.

**Результаты и их обсуждение.** *Визуальный анализ картины парамагнитное контрастное усиление (ПМКУ) с Мп-ДМСА<sub>2</sub> при распространенном раке молочной железы.* Во всех случаях при визуальном анализе МР-томографических изображений с Мп-ДМСА<sub>2</sub> было отмечено накопление парамагнитного контрастного препарата в области как первичных опухолей, так и метастатических поражений лимфатических узлов, и гематогенных метастазов в головном мозге, позволившее однозначно визуализировать распространенность опухолевого процесса уже при зрительной оценке. При

этом наиболее яркой и интенсивной картина накопления была для метастатических поражений головного мозга, как можно видеть на рис. 1.

Накопление контраста-парамагнетика в лимфогенных метастазах был визуально менее интенсивным, неоднородным по анатомическому распределению, но при этом вполне очевидным, как можно видеть на рис. 2.

Накопление контраста-парамагнетика в области первичной опухоли полностью ее визуализировало. Типичная картина накопления Мп-ДМСА<sub>2</sub> в первичной опухоли рака молочной железы представлена на рис. 3.

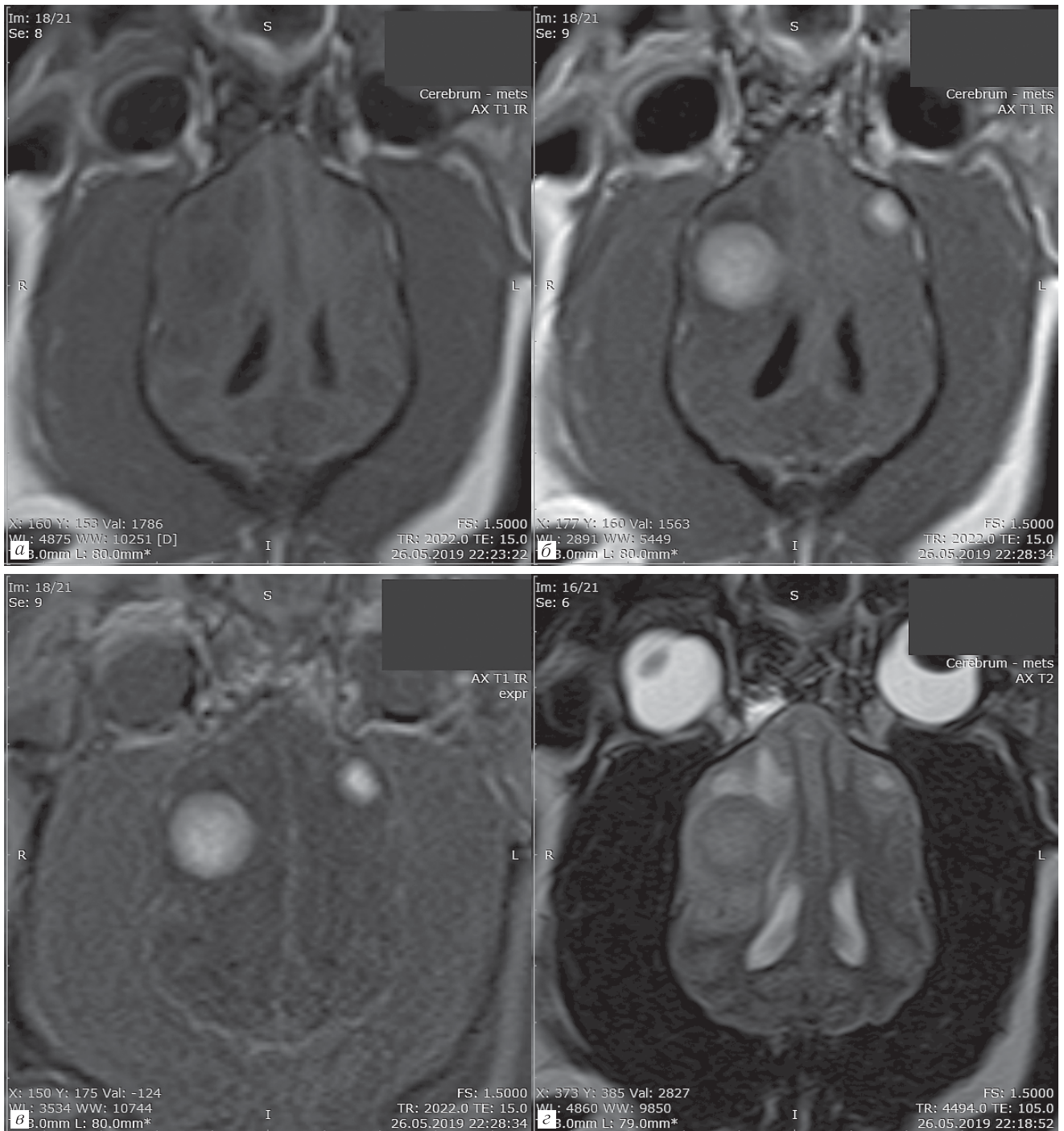
*Количественная оценка органного накопления Мп-ДМСА<sub>2</sub>.* Индексы усиления Т1-взв. изображения МРТ при использовании ПМКУ с Мп-ДМСА<sub>2</sub> представлены в таблице. Они подтверждают картину усиления опухолевых структур при ПМКУ с Мп-ДМСА<sub>2</sub>, наблюдаемую визуально.

Ни в одном случае использования внутривенного ПМКУ с Мп-ДМСА<sub>2</sub> не отмечалось никаких осложнений и побочных действий.

Парамагнитное контрастное усиление является сегодня основным направлением улучшения диагностических возможностей МР-томографии [5, 17]. При этом наиболее перспективным представляется создание парамагнитных контрастных агентов, обладающих органо- и патоспецифичностью. Пока эта задача может считаться удовлетворительно решенной лишь для случая исследований печени — с использованием ПМКУ с препаратом Примовист, обладающим достаточной высокой степенью сродства к печеночной паренхиме. Массово применяемого онкотропного ПМКС пока в рутинной практике еще нет. Попытки создать новое поколение патоспецифичных ПМКС предпринимается с использованием различных нано- и микрочастиц [18], либо с применением Мп(II) в качестве парамагнитного иона [19, 20], поскольку Мп является, в отличие от Gd, биологическим жизненно необходимым и присутствующим в организме в норме микроэлементом [21].

Нельзя не отметить, что входящая наряду с Мп в состав исследованного здесь препарата Сукциманг димеркаптоянтарная кислота (ДМСА) является одним из кинетически и термодинамически стойких и поэтому лучших и эффективных детоксицирующих средств при отравлении солями металлов, под широко известной маркой Сукцимер [22]. К настоящему времени предложены и исследовались в эксперименте в качестве визуализирующих ПМКС такие комплексы Мп(II), как Мп-ЭДТА [23], Мп-ДТПА [19], Мп-ДЦТА [24] Мп-тример ДЦТА [20], комплексы Мп с фталоцианатами [25], Мп-МИБИ [26], Мп-ГМПАО [27].

Комплекс Мп-ДМСА<sub>2</sub>, подобно другим парамагнитным комплексам марганца, показал ранее в эксперименте возможность использования его в каче-

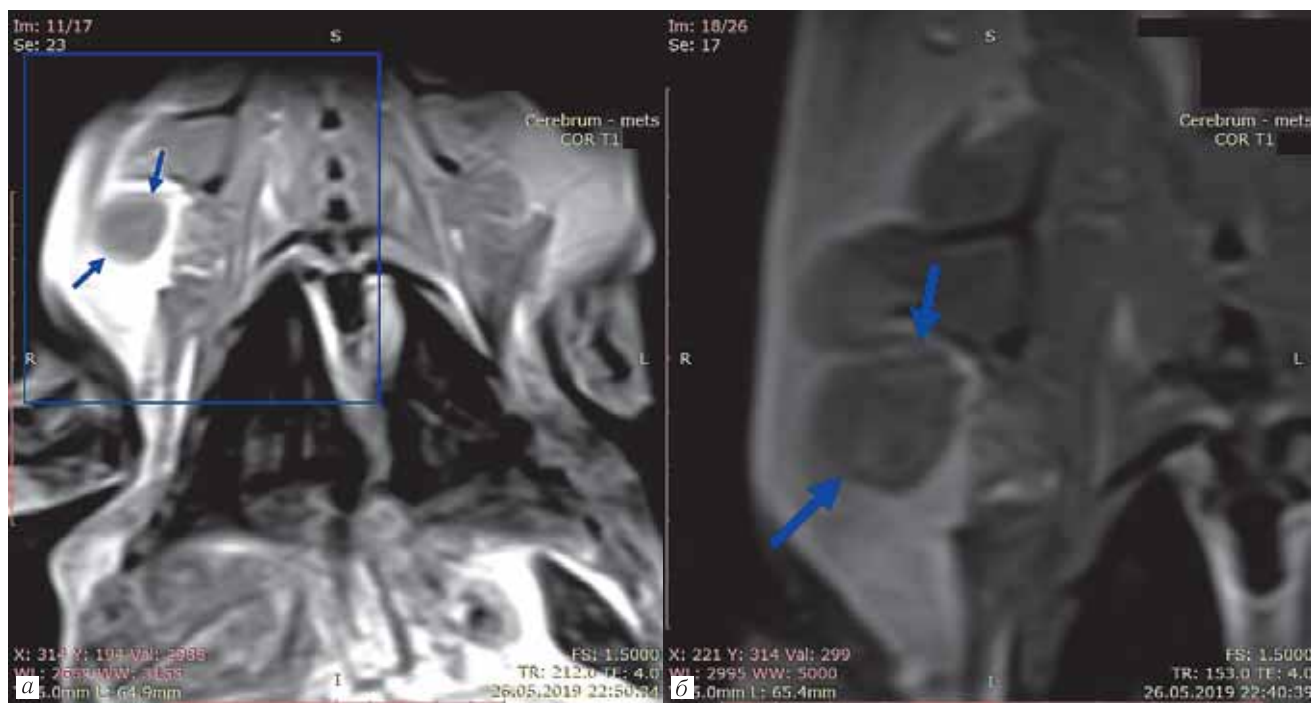


**Рис. 1.** Визуальная картина парамагнитного контрастного усиления метастазов рака молочной железы у собаки (кокер-спаниель, 8 лет, масса тела 14 кг), при МРТ головного мозга с Мп-ДМСА<sub>2</sub>: *a* — МР-томосрез головного мозга в аксиальной плоскости (параллельно основанию мозга) в Т1-взв. спин-эхо режиме, исходно, до введения Мп-ДМСА<sub>2</sub>; *б* — тот же МР-томосрез после ПМКУ с Мп-ДМСА<sub>2</sub>; *в* — разностное изображение — (Т1-взв. МР-Томоскан после ПМКУ с Мп-ДМСА<sub>2</sub>) — (Исходный Т1-взв. МР-Томоскан); *г* — Т2-взв. МР-томосрез на том же уровне

**Fig. 1.** Visual picture of paramagnetic contrast enhancement of metastases of breast cancer in a dog (Cocker spaniel, 8 years old, body weight 14 Kg), when carrying out MRI of the brain with contrast enhancement with Mn-DMSA<sub>2</sub>: *a* — MRI axial slice of brain, parallel to skull base, in T1-weighted SE mode, before injection of Mn-DMSA<sub>2</sub>; *b* — the same level of slice, after paramagnetic enhancement with Mn-DMSA<sub>2</sub>; *v* — subtraction image, as (T1-w. MRI scan after Mn-DMSA<sub>2</sub>) — (Initial pre-contrast T1-w. MRI scan); *г* — T2-weighted SE MRI slice, on the same level

стве ПМКС, причем в первую очередь — для визуализации опухолевых новообразований [13, 14]. По химической пространственной структуре Мп-ДМСА<sub>2</sub> весьма близок к такому радиофармперапа-

рату, как <sup>99m</sup>Tc-ДМСА (Технемек) [14, 28], обладающему доказанно высокой тропностью к опухолевым структурам рака молочной железы [10]. Однако данные о возможности визуализации с помощью



**Рис. 2.** Картина метастатически пораженного лимфатического узла в правосторонней подмышечной области у собаки с раком молочной железы и метастатическим поражением головного мозга и подмышечных лимфоузлов, при МРТ с ПМКВ  $Mn-DMSA_2$ : *a* — фронтальный МР-томосрез в T1-взв. спин-эхо режиме с парамагнитным контрастным усилением. Пораженный лимфатический узел отмечен синими стрелками. Синий прямоугольник — область непосредственно вокруг пораженного узла, представлена в увеличенном виде на рис. 2, *б*, где пораженный лимфатический узел также отмечен стрелками. Можно видеть неоднородное распределение контраста-парамагнетика в толще опухолевой ткани метастаза

**Fig. 2.** Picture of metastatically involved right-side axillar lymph node in a dog with breast cancer and metastases to axillar lymph nodes and brain, when carrying out MRI with  $Mn-DMSA_2$  as paramagnetic contrast agent: *a* — frontal MRI slice in T1-w. SE — mode with paramagnetic enhancement. The involved lymph node is shown with blue arrows. Blue rectangle depicts the area directly around the involved lymph node, which is presented as magnified in figure 2, *б*, where this lymph node is also shown with arrows. Well seen is inhomogeneous distribution of paramagnetic contrast in the tumor tissue of the metastasis

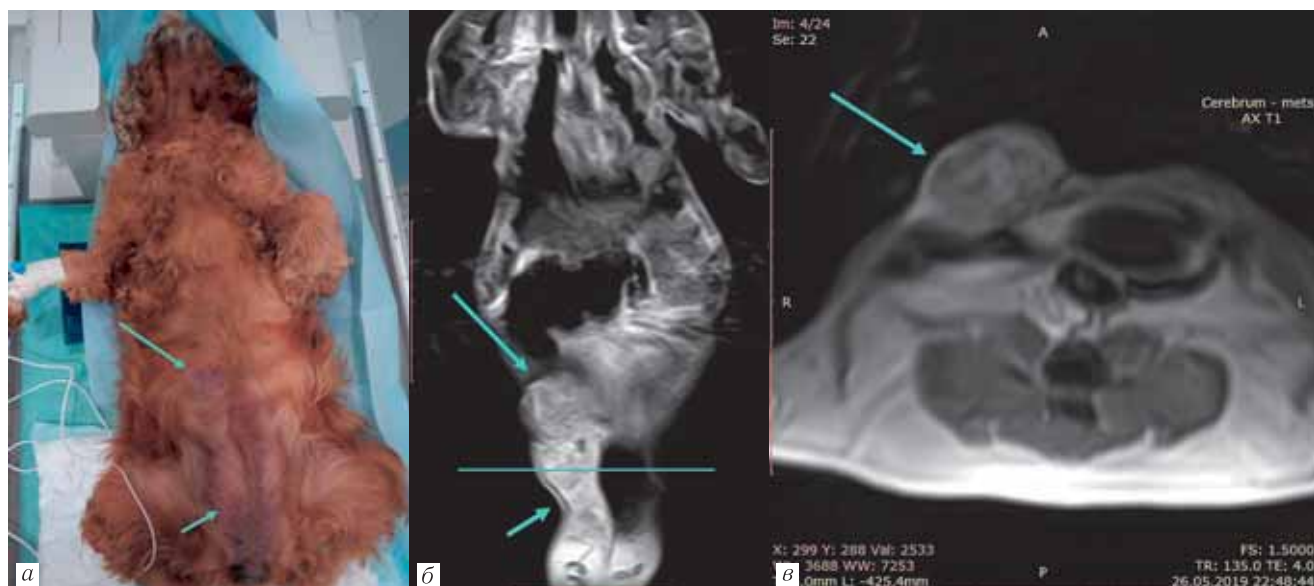
$Mn-DMSA_2$  не только первичных опухолей, но и метастатических поражений при наиболее распространенных онкологических заболеваниях пока еще не получены.

Важнейшим опухолевым поражением у женщин среднего и старшего возраста является рак молочной железы, социальное бремя которого наиболее тяжело [29]. В аспекте экспериментальных исследований эта патология доступна изучению, поскольку у крупных животных, в частности у собак, она встречается часто [15], и, таким образом, рак молочной железы у собак может быть использован в доклиническом изучении визуализирующих свойств вновь разрабатываемых ПМКВ в качестве наиболее близкой к человеческой патологии модели. И поэтому в процессе разработки  $Mn-DMSA_2$  как ПМКВ мы в настоящем исследовании изучили контрастирование метастазов рака молочной железы в головной мозг и лимфатические узлы, и первичной опухоли у собак.

Как можно видеть на рис. 1–3, и из таблицы, для всех локализаций опухолевого процесса,  $Mn-DMSA_2$  в качестве ПМКВ обеспечивал высокую степень контрастирования при МРТ, в особенно-

сти — церебральных метастазов, а также и первичной опухоли. При этом в метастазах более интенсивно визуализировались центральные, и в меньшей степени, но тоже достаточно интенсивно — периферические отделы (рис. 1). Преимущественное накопление контраста-парамагнетика  $Mn-DMSA_2$  в центральных, а не периферических, хорошо кровоснабжаемых, отделах метастазов рака молочной железы, позволяют предполагать механизм поглощения  $Mn-DMSA_2$ , не связанный напрямую с величиной кровотока и нарушением в опухоли гистогематического барьера. С учетом химической структуры  $Mn-DMSA_2$  это наиболее вероятно — связывание с свободными  $-SH$  группами [10, 12].

Химические элементы  $Mn$  и  $Tc$  принадлежат к одной и той же — VII — группе Менделеевской таблицы, и химически, в том числе в отношении свойств комплексообразования, весьма сходны между собой, и также и с  $Re$ . В частности, такие комплексообразователи, первоначально разработанные для мечения  $^{99m}Tc$ , как метоксиизобутилизонитрил (МИБИ) [26], диаминоциклогексантетраацетат (ДЦТА) [24], гексаметилпропиленаминоксим (ГМПАО) [27] форми-



**Рис. 3.** Картина парамагнитного контрастного усиления первичной опухоли рака молочной железы у собаки, с метастазированием в головной мозг, при МРТ с ПМКУ Мп-ДМСА<sub>2</sub>: *а* — наружный внешний вид протяженной опухоли правосторонней молочной железы у собаки. Собака в момент МР-томографического исследования, спящая в условиях поверхностного наркоза пропофолом. Верхний и нижний края опухоли отмечены на фото стрелками; *б* — фронтальный томосрез тела животного с захватом опухоли молочной железы при ПМКУ с Мп-ДМСА<sub>2</sub>, при этом края опухоли отмечены стрелками аналогично рис. 3, *а*. Горизонтальная линия — уровень аксиального томосреза, представленного на рис. 3, *в*; *в* — аксиальный срез, уровень которого отмечен на рис. 3, *б*. Опухоль указана стрелкой по наружной — переднебоковой — поверхности. Хорошо видно интенсивное неоднородное накопление парамагнетика в опухоли

**Fig. 3.** Picture of paramagnetic contrast enhancement of the primary tumor of breast cancer in a dog, when carrying out MRI with contrast enhancement using Mn-DMSA<sub>2</sub>: *a* — external view of an extensive tumor of the right-sided breast in the dog. The dog at the time of MRI studies does sleep under anesthesia with propofol. The upper and lower edges of the tumor are marked with arrows in the photo. B-frontal slice of the animal body involving the breast tumor enhanced with Mn-DMSA<sub>2</sub>, with the edges of the tumor marked with arrows similar to Fig. 3, *a*. The horizontal line is the level of the axial MRI slice section shown below in Fig. 3, *v*. B-axial slice, the level of which is shown in Fig. 3, *b*. The tumor indicated by the arrow at the outer anterolateral surface. The intensive heterogeneous accumulation of Mn-DMSA<sub>2</sub> to the tumor is clearly visible

Таблица

**Показатели индекса усиления опухолевых структур для T1-взв. изображения МРТ у собак с раком молочной железы, при внутривенном парамагнитном контрастировании Мп-ДМСА<sub>2</sub>**

Table

**Index of enhancement of tumor structures on T1-w. Images of MRI study in dogs with breast cancer, after intravenous paramagnetic contrast enhancement with Mn-DMSA<sub>2</sub>**

Анатомический регион Anatomic region	Индекс усиления T1-взв. МРТ Index of enhancement of T1-w. MRI
Первичная опухоль (n=7) Primary tumor	1,52±0,19 (1,35; 1,83)
Метастазы в лимфатические узлы (n=12) Metastases to lymph nodes	1,37±0,14 (1,12; 1,64)
Метастазы в головной мозг — периферическая зона (n=11) Metastases to the brain — peripheral zone	1,48±0,15 (1,29; 2,37)
Метастазы в головной мозг — центральная зона (n=11) Metastases to the brain — central zone	2,76±0,12 (1,48; 3,21)

руют с Мп(II) устойчивые комплексные соединения, эффективные в качестве ПМКС. Мп-ДМСА<sub>2</sub> подтверждает эту практически полезную закономерность. Это тем более важно практически, что ДМСА образует также устойчивый комплекс с <sup>188</sup>Re [30], который рассматривается как один из перспективных

терапевтических радиофармпрепаратов [31]. Вполне можно представить, что МРТ с контрастированием Мп-ДМСА<sub>2</sub> послужит в перспективе планированию радиотерапии с <sup>188</sup>Re-ДМСА.

Нет больших сомнений в том, что и другие комплексообразователи, используемые сегодня в соединения

с  $^{99m}\text{Tc}$  в качестве радиофармпрепаратов, послужат в комплексе с  $\text{Mn(II)}$  как парамагнитные контрасты с неизменными биохимическими и патофизиологическими свойствами, но с возможностью МРТ-визуализации, вместо ОФЭКТ или планарной скintiграфии. В аспекте визуализации опухолей здесь представляли бы интерес комплексы  $\text{Mn(II)}$  с гепатотропными фитатами, с производными глюкозы, такими как 5-Тио-D-глюкоза, 1-Тио-D-глюкоза, или этилендицистеин-дезоксиглюкоза, связывающимися  $^{99m}\text{Tc}$ , хотя и далеки структурно, конформационно и биокинетически от собственно глюкозы [32]. В настоящее время ведется исследование ряда таких комплексов.

Однако уже сегодня можно осторожно рассчитывать на практическую возможность создания на основе комплексов  $\text{Mn(II)}$  парамагнитных контрастных средств с повышенной тропностью к опухолям.

**Заключение.** По данным исследований у животных, комплекс  $\text{Mn-DMSA}_2$  представляет собой перспективный парамагнитный контрастный препарат для онкологических исследований, пригодный для выявления как первичной опухоли, так и метастатических лимфогенных и гематогенных поражений при раке молочной железы, и заслуживающий дальнейшего детального изучения для возможного последующего внедрения в клинику.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Терновой С.К., Абдураимов А.Б., Кучук П.В. Диагностика церебральных метастазов рака молочной железы // *Лучевая диагностика и терапия*. 2011. Т. 1, № 2. С. 47–54. [Ternovoy S.K., Abduraimov A.B., Kuchuk P.V. Diagnosis of cerebral metastases of breast cancer. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2011, Vol. 1(2), pp. 47–54. (In Russ.).]
- Бондарь Г.В., Седakov И.Е., Смирнов В.Н., Поминчук Д.В., Кульков С.К. Значение маркеров прогноза опухоли в персонализации лечения больных раком молочной железы // *Новообразование*. 2012. № 1–2. С. 319–325. [Bondar G.V., Sedakov I.E., Smirnov V.N., Pominchuk D.V., Kulkov S.K. Role of Markers of Tumor Prognosis in personalization of treatment of patients with breast cancer. *Neoplasma*, 2012, No. 1–2, pp. 319–325. (In Russ.).]
- Асланиди И.П., Мухортова О.В., Шурупова И.В., Деревянок Е.П., Екаева И.В., Шавладзе З.Н. Диагностика отдаленных метастазов рака молочной железы при проведении позитронно-эмиссионной томографии. Бюллетень НИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН // *Сердечно-сосудистые заболевания*. 2011. № 12 (1). С. 95–101. [Aslanidi I.P., Muhortova O.V., Shurupova I.V., Derevyanko E.P., Ekaeva I.V., Shavlazde Z.N. Diagnosis of distant metastases of breast cancer when performing positron-emission tomography. Bulletin NCSH im. A.N. Bakuleva RAMN. *Cardiovascular diseases*, 2011, Vol. 12, No. 1, pp. 95–101 (In Russ.).]
- Бывальцев В.А., Степанов И.А., Кичигин А.И., Каныгин В.В., Ступак В.В. Роль диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике и прогнозировании выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг // *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2017. Т. 72. № 6. С. 442–449. [Byvaltsev V.A., Stepanov I.A., Kichigin A.I., Kanygin V.V., Stupak V.V. Role of diffusion-weighted magnetic resonance tomography in differential diagnosis and survival prognosis of patients with metastases to the brain. *Vestnik Rossiyskoi Akademii medicinskih nauk*, 2017, Vol. 72, No. 6, pp. 442–449 (In Russ.).]
- Шимановский Н.Л. 20 лет клинического применения магнитно-резонансных контрастных средств // *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2009. Т. 3. № 1. С. 5–13. [Shimanovskii N.L. 20 years of clinical use of magnetic resonance contrast agents. *Diagnostic and I intervention radiology*, 2009, Vol. 3, No. 1, pp. 5–13 (In Russ.).]
- Трофимова Т.Н., Шимановский Н.Л. Новые возможности улучшения дифференциальной диагностики инсульта и опухолей головного мозга с помощью МРТ с контрастным усилением гадолинием // *Лучевая диагностика и терапия*. 2016. Т. 2. № 7. С. 93–109. [Trophimova T.N., Shimanovskii N.L. New opportunities to improve the differential diagnosis of stroke and brain tumors by MRI with contrast enhancement with Gadovist. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2016, Vol. 2, No. 7, pp. 93–109 (In Russ.).]
- Кулаков В.Н., Липенгольц А.А., Григорьева Е.Ю., Семейкин А.В., Абакумов М.А., Караханов Э.А., Максимов А.Б., Шимановский Н.Л. МРТ-визуализация опухолей с контрастным усилением гадопентетоевой кислоты, соединенной с циклодекстрином сложной эфирной связью // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2016. № 4. С. 36–42. [Kulakov V.N., Lipengolts A.A., Grigorieva E.Yu., Semeikin A.V., Abakumov M.A., Karakhanov E.A., Maximov A.B., Shimanovsky N.L. Contrast-enhanced MRI of tumors using gadopentetic acid linked to cyclodextrin by an ester bond. *Bulletin of Russian State Medical University*, 2016, No. 4, pp. 36–42 (In Russ.).]
- Kashyap R., Babbar A., Sahai I., Prakash R., Soni N.L., Chauhan U.P. Tc-99m(V) DMSA imaging. A new approach to studying metastases from breast carcinoma // *Clin. Nucl. Med.* 1992. Feb; Vol. 17, No. 2. P. 119–122.
- Ambrus E., Rajtár M., Ormándi K., Séra T., Tószegi A., Láng J., Pávics L., Csermay L. Value of  $^{99m}\text{Tc}$  MIBI and  $^{99m}\text{Tc(V)}$  DMSA scintigraphy in evaluation of breast mass lesions // *Anticancer Res.* 1997. Vol. 17, No 3B. P. 1599–1605.
- Солядинникова О.И., Скляр С.Ю., Войт Н.Ю., Джуца Д.О., Шмаков Ю.Г. Алгоритм применения маммосцинтиграфии в комплексной диагностике рака молочной железы // *Український радіологічний журнал*. 2010. Т. 18. № 3. С. 326–330. [Solodyannikova O.I., Sklyar S.Yu., Voit N.Yu., Dzhuzha D.O., Shmakov Yu.G. Algorithm of use of mammoscintigraphy in complex diagnosis of breast cancer. *Ukrainian journal of radiology*, 2010, Vol. 18, No. 3, pp. 326–330 (In Russ.).]
- Банов С.М., Попов С.С., Вартанян К.Ф., Редкин А.Н., Уколова Е.А. Корреляционный анализ диагностических возможностей маммосцинтиграфии при раке молочной железы // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. Т. 17. № 2. С. 243–244. [Banov S.M., Popov S.S., Vartanyan K.F., Redkin A.N., Ukolova E.A. Correlation analysis of diagnostic possibilities of mammoscintigraphy in breast cancer. *Bulletin of the new medical technologies*, 2010, Vol. 17, No. 2, pp. 243–244 (In Russ.).]
- Al-Saeedi F.J., Mathew P.M., Luqmani Y.A. Assessment of tracer  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA uptake as a measure of tumor cell proliferation in vitro // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 1. e54361. DOI: 10.1371/journal.pone.0054361.
- Усов В.Ю., Филимонов В.Д., Белянин М.Л., Безлепкин А.И., Лучич М.А., Коваленко А.Ю., Роговская Ю.В., Шимановский Н.Л. Получение, квантово-химический анализ и доклиническая in vivo оценка МРТ-визуализирующих свойств парамагнитного комплекса марганца с 2,3-димеркаптоянтарной кислотой (сукциманга) // *Медицинская визуализация*. 2019. Т. 3. С. 133–143. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-133-143>. [Ussov W.Y., Filimonov V.D., Belyanin M.L., Bezlepkin A.I., Lucic M.A., Kovalenko A.Y., Rogovskaya Y.V., Shimanovskiy N.L. 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, No. 3, pp. 133–143 (In Russ.). DOI: 10.24835/1607-0763-2019-3-133-143.
- Ussov W.Yu., Belyanin M.L., Kovalenko A.Yu., Bezlepkin A.I., Filimonov V.D., Shimanovsky N.L. Evaluation of manganese dimercaptosuccinate (Mn-DMSA<sub>2</sub>) complex as contrast agent for paramagnetic enhancement in MRI studies of malignant fibroepithelial tumors in animals // *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2017. No. 7. P. 108–116. DOI: 10.21569/2222-7415-2017-7-4-108-116.
- Герасименко И.И., Разин А.П., Карташов С.Н., Ермаков А.М., Кульпинова Е.П. Возможности цитологического метода в предоперационной диагностике рака молочной железы у собак // *Ветеринария Кубани*. 2008. № 2. С. 32–34. [Gerasimenko I.I., Razin A.P., Kartashov S.N., Ermakov A.M., Kulpinova E.P. Possibilities of cytologic method in pre-operation diagnosis of breast cancer in dogs. *Veterinary of Kuban Region*. 2008, No. 2, pp. 32–34 (In Russ.).]
- Бусев А.И. *Синтез новых органических реагентов для неорганического анализа*. М.: Изд-во МГУ, 1972. С. 116–118. [Busev A.I. *Synthesis of new organic reagents for non-organic analysis*. Moscow: MSU Publ. 1972, pp. 116–118 (In Russ.).]
- Панов В.О., Шимановский Н.Л. Диагностическая эффективность и безопасность макроциклических гадолиний-содержащих магнитно-резонансных контрастных средств // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017. Т. 98, № 3. С. 159–166. [Panov V.O., Shimanovskiy N.L. The diagnostic efficacy and safety of macrocyclic gadolinium-based magnetic resonance contrast agents. *Russian Journal of Radiology*, 2017, No. 98, No. 3, pp. 159–166 (In Russ.). DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-3-159-166.
- Шимановский Н.Л., Науменко В.Ю., Аколджанов А.Г., Панов В.О., Резников И.И., Учеваткин А.А., Сергеев А.И. Получение устойчивого кол-

- лоидного раствора на основе наночастиц сложного оксида железа для создания магнитно-резонансного контрастного средства // *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2011. № 2. С. 62–67. [Shimanovskii N.L., Naumenko V.Yu., Akopdzhanov A.G., Panov V.O., Reznikov I.I., Uchevatkin A.A., Sergeev A.I. Production of stable colloid solution of iron nanoparticles for obtaining of magnetic resonance contrast agent. *Proceedings of Russian State Medical University*, 2011, No. 2, pp. 62–67 (In Russ.).]
19. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Првулович М., Бородин О.Ю., Филимонов В.Д. Непосредственное клиническое сравнение визуализационных возможностей комплексов диэтиленetriаминпентауксусной кислоты с Mn(II) и Gd(III) при магнитно-резонансной томографии глиальных и менингеальных опухолей мозга // *Медицинская визуализация*. 2007. № 5. С. 122–129. [Usov V.Yu., Belyanin M.L., Prvulovich M., Borodin O.Yu., Filimonov V.D. Direct Comparison of Contrast Enhancement with Mn(II)-DTPA and Gd(III)-DTPA in MR-imaging of Intra- and Extraaxial Brain Tumors. *Medical Visualization*, 2007, No. 5, pp. 122–129 (In Russ.).]
  20. Brandt M.R., Vanasschen C., Ermert J., Coenen H.H., Neumaier B. 52g/55Mn-Labelled CDTA-based trimeric complexes as novel bimodal PET/MR probes with high relaxivity // *Dalton Trans*. 2019. Feb. 26; Vol. 48, No. 9. P. 3003–3008. DOI: 10.1039/c8dt04996c.
  21. Skalnaya M.G., Skalny A.V. *Essential trace elements in human health: a physician's view*. Tomsk: Tomsk State University Publ. House, 2018. 218 p.
  22. Van Eijkeren J.C., Olie J.D., Bradberry S.M., Vale J.A., de Vries I., Clewell H.J. 3<sup>rd</sup>, Meulenbelt J., Hunault C.C. Modeling the effect of succimer (DMSA; dimercaptosuccinic acid) chelation therapy in patients poisoned by lead // *Clin. Toxicol (Phila)*. 2017. Vol. 55, No. 2. P. 133–141. DOI: 10.1080/15563650.2016.1263855.
  23. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю., Карпова Г.В., Свиридов И.Н., Безлепкин А.И., Федоренко Е.В., Гусев В.П., Филимонов В.Д. Доклинические испытания Mn-этилендиаминтетраацетата в качестве парамагнитного контрастного препарата для МР-томографии // *Медицинская визуализация*. 2006. № 6. С. 134–144. [Usov V.Yu., Belyanin M.L., Borodin O.Yu., Karпова G.V., Sviridov I.N., Bezlepkin A.I., Fedorenko E.V., Gusev V.P., Filimonov V.D. Preclinical Trial of Mn-EDTA as Paramagnetic Contrast Agent for MRI. *Medical Visualization*, 2006, No. 6, pp. 134–144 (In Russ.).]
  24. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Безлепкин А.И., Чуринов А.А., Дубская Т.Ю., Ветoshкина Т.Л., Филимонов В.Д. Исследование комплекса Mn-транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетраацетата (цикломанга) в качестве парамагнитного контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2013. Т. 76. № 10. С. 32–38. [Usov V. Yu., Belyanin M.L., Bezlepkin A.I., Churin A.A., Dubskaya T. Yu., Vetoshkina T.L., Filimonov V.D. Evaluation of Manganese-trans-1,2-Diaminocyclohexane-N,N,N',N'-tetraacetate Complex (Cyclomang) as Paramagnetic Contrast Agent for Magnetic Resonance Imaging. *Experimental and clinical pharmacology*, 2013, Vol. 76, No. 10, pp. 32–38 (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-10-32-38.
  25. Meerovich И.Г., Гуляев М.В., Meerovich Г.А., Белов М.С., Деркачёва В.М., Долотова О.В., Лощёнов В.Б., Барышников А.Ю., Пирогов Ю.А. Исследование контрастных агентов на основе производных фталоцианинов для магнитно-резонансной томографии // *Российский химический журнал*. 2013. Т. 57. № 2. С. 110–114. [Meerovich I.G., Gulyaev M.B., Meerovich G.A., Belov M.S., Derkacheva V.M., Dolotova O.V., Loshchenov V.B., Baryshnikov A.Yu., Pirogov Yu.A. Study of contrast agents, based on derivatives of phthalocyanes, for magnetic resonance tomography. *Russian chemical journal*, 2013, Vol. 57, No. 2, pp. 110–114 (In Russ.).]
  26. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Кодица Г.Е., Афанасьев С.А., Безлепкин А.И., Гуляев В.М., Шимановский Н.Л. МР-томография миокарда с парамагнитным контрастным усилением Mn-метоксиизобутилонитрилом (Mn-MIBI) в эксперименте // *И*. 2016. № 1. С. 31–38. [Usov V.Y., Belyanin M.L., Kodina G.E., Afanasyev S.A., Bezlepkin A.I., Gulyaev V.M., Shimanovsky N.L. Myocardial MRI Using Paramagnetic Contrast Enhancement with Manganese-Metoxisobutylisocyanide (Mn-MIBI) in Animals. *Medical Visualization*. 2016, Vol. 1, pp. 31–38 (In Russ.).]
  27. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Данилец М.Г., Мильто И.В., Веснина Ж.В., Зоркальцев М.А., Лучич М.А., Шимановский Н.Л. Теоретическое обоснование и экспериментальное исследование комплекса Mn(II) с гексаметилпропиленаминоксимом в качестве парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований // *Лучевая диагностика и терапия*. 2019. Т. 2. № 10. С. 42–49. [Usov W.Yu., Belyanin M.L., Filimonov V.D., Danilets M.G., Miltov I.V., Vesnina Zh. V., Zorkaltsev M.A., Lucic M.A., Shimanovskii N.L. Theoretical basis and experimental study of complex of Manganese (II) with hexamethylpropilenamine-oxime as paramagnetic contrast agent for MR-imaging of malignant tumors. *Diagnostic radiology and radiotherapy*, 2019, Vol. 2, No. 10, pp. 42–49 (In Russ.). DOI: 10.22328/2079–5343–2019–10–2-42–49.
  28. Hernández-Valdés D., Blanco-González A., García-Fleitas A., Rodríguez-Riera Z., Meola G., Alberto R., Jáuregui-Haza U. Insight into the structure and stability of Tc and Re DMSA complexes: A computational study // *J. Mol. Graph. Model*. 2017. Vol. 71. P. 167–175. DOI: 10.1016/j.jmgm.2016.11.014.
  29. Романенков Н.С., Хижя В.В., Мовчан К.Н., Морозов Ю.М., Гедгафов Р.М., Слободкина А.В. Медико-статистические характеристики рака молочной железы у жительниц Санкт-Петербурга // *Исследования и практика в медицине*. 2019. Т. 6. № 2. С. 32–39. [Romanenkov N.S., Hizha V.V., Movchan K.N., Morozov U.M., Gedgafov R.M., Slobodkina A.S. Medical and statistical characteristics of breast cancer in St. Petersburg female residents. *Research in Practical Medicine Journal*, 2019, Vol. 6, No. 2, pp. 32–39. (In Russ.). DOI: 10.17709/2409–2231–2019–6–2–3.
  30. Blower P.J., Kettle A.G., O'Doherty M.J., Coakley A.J., Knapp F.F.Jr. (99m)Tc(V)DMSA quantitatively predicts (188)Re(V)DMSA distribution in patients with prostate cancer metastatic to bone // *Eur. J. Nucl. Med.* 2000. Sep; Vol. 27, No. 9. P. 1405–1459. DOI: 10.1007/s002590000307.
  31. Djokić D., Janković D., Nikolić N., Cui J., Gao T., Gao Y., Zeng W. Nuclear Imaging of Glucose Metabolism: Beyond 18F-FDG // *Contrast Media Mol. Imaging*. 2019. 2019. 7954854. DOI: 10.1155/2019/7954854.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 22.01.2020 г.

#### Сведения об авторах:

**Усов Владимир Юрьевич** — профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634012, Томск, Томская обл., Киевская ул., д. 111А; e-mail: ussov1962@yandex.ru; SPIN: 1299–2074; ORCID: 0000–0002–7352–6068;

**Безлепкин Александр Иванович** — директор ООО Ветеринарная Клиника «Айболит», Томск; e-mail: A\_I\_Bezlepkin@yandex.ru; SPIN: 6094–2016; ORCID: 0000–0002–7399–9746;

**Коваленко Анастасия Юрьевна** — аспирант отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; 634012, Томск, Томская обл., Киевская ул., д. 111А; e-mail: nastenka13.06@mail.ru; SPIN 6404–6443; ORCID: 0000–0002–1195–5369;

**Белянин Максим Львович** — доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии и биотехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 30; e-mail: m\_belyanin@mail.ru; SPIN 3473–2014; ORCID: 0000–0002–4871–3283;

**Лучич Милош** — профессор, доктор медицинских наук, врач отделения МРТ, Центар за Имиджинг Диагностику, Институт у Сремской Каменници, Нови Сад, Сербия; e-mail: milos.a.lucic@gmail.com; ORCID: 0000–0003–2310–9634;

**Филимонов Виктор Дмитриевич** — профессор, доктор химических наук, профессор кафедры органической химии и биотехнологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 30; e-mail: filimonov@tpu.ru; SPIN 4871–3283; ORCID: 0000–0003–4729–8871;

**Шимановский Николай Львович** — профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии им. академика П. В. Сергеева федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: shimannn@yandex.ru; SPIN 5232–8230; ORCID:0000–0001–6927–7727.