

УДК 618.3-008.6-092.9:599.323.4-053.2:616.89-007:615.214

## ПРИМЕНЕНИЕ Mn(II)-ТРАНС-1,2-ДИАМИНОЦИКЛОГЕКСАН-N,N,N',N'-ТЕТРААЦЕТАТА ДЛЯ ПАРАМАГНИТНОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА У СОБАК

Усов В.Ю.<sup>1</sup>, Безлепкин А.И.<sup>1</sup>, Бородин О.Ю.<sup>1,2</sup>, Белянин М.Л.<sup>3</sup>, Филимонов В.Д.<sup>3</sup><sup>1</sup> НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Выполнено экспериментальное исследование возможностей нового оригинального отечественного парамагнетика Mn-ДЦТА (0,5 моль раствора комплекса марганца (II) с транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислотой, зарегистрированное название «Цикломанг») для контрастированной магнитно-резонансной томографической визуализации опухолей головного мозга в эксперименте.

**Материал и методы.** В исследование включены 12 собак с выявленными в ходе ветеринарного обследования менингеальными опухолями головного мозга. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга срезами по 3–5 мм выполнялась в аксиальных, фронтальных и сагиттальных плоскостях, в T1-взвешенном режиме, с использованием параметров TR = 400–500 мс, TE = 15–20 мс, при введении парамагнетика в стандартной дозировке 1 ммоль на 10 кг массы тела животного. По данным количественной обработки T1-взв. изображений до введения парамагнетика и спустя 5–9 мин после него рассчитывался индекс усиления (ИУ).

**Результаты.** Во всех случаях достигалась уверенная визуализация опухолевого поражения головного мозга, с высокоинтенсивным контрастированием его за счет накопления в опухоли Mn-ДЦТА. При количественной оценке накопления парамагнетика в опухоли ИУ в T1-взв. режиме составил  $1,67 \pm 0,23$  для центральных отделов опухоли и  $2,08 \pm 0,22$  – для периферических. В нормальных тканях поглощения парамагнетика Mn-ДЦТА не отмечалось. Введение парамагнетика собакам не сопровождалось какими-либо патологическими или физиологическими реакциями.

**Заключение.** Таким образом, Mn-ДЦТА обеспечивает контрастированную МРТ-визуализацию менингеальных опухолей головного мозга и может рассматриваться как перспективный парамагнитный контраст для клинической визуализации в МРТ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** МРТ, парамагнитное контрастирование, Mn-ДЦТА.

### Введение

Применение парамагнитных контрастных препаратов представляет собой одно из наиболее быстро развивающихся направлений магнитно-резонансной томографической диагностики. Наряду с использованием классических контрастов – парамагнетиков, таких как магневист, омнискан и оптимарк, давно и надежно зарекомендовавших себя как безопасные высококонтрастные препараты [1], и оригинальных

высокоэффективных новых разработок – в частности отечественного препарата «Дипентаст» [2] – делаются попытки внедрить препараты на основе Gd, не обеспечивающие эффективного контрастирования и не обладающие достаточной кинетической и термодинамической устойчивостью [3].

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

✉ Усов Владимир Юрьевич, тел. 8 (3822) 55-43-74; 8-903-951-2676; e-mail: mritomsk@yandex.ru

Поэтому представляет безусловный интерес создание парамагнитных контрастных препаратов, с одной стороны – высокорелаксивных, т.е. обеспечивающих интенсивное контрастирование уже при малых их концентрациях в тканях, а с другой – свободных от риска высвобождения гадолиния – т.е. использующих другие парамагнитные комплексоны. В качестве таких еще в 1987 г. в классической работе D. Fornasiero и соавт. были предложены Mn и Fe [5]. Однако на фоне широкого применения соединений Gd комплексы других парамагнетиков заметного распространения не получили. Тем не менее уже в 21-м столетии в качестве безопасного и высокорелаксивного парамагнетика в первую очередь показал себя такой комплекс марганца, как Mn-транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N',N''-тетраацетат (цикломанг, Mn-ДЦТА) [6]. Однако эффективность визуализации различных патологических поражений мозга с использованием Mn-ДЦТА остается пока практически неизученной даже в эксперименте.

Цель – в ходе доклинического исследования Mn-ДЦТА в качестве контраста-парамагнетика изучить характеристики аккумуляции препарата в менингеальных опухолях головного мозга у собак.

## Материал и методы

Препарат Mn-ДЦТА (цикломанг, 0,5-молярный раствор комплекса  $Mn^{2+}$ -транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N',N''-тетраакусной кислоты) был синтезирован по оригинальной нанопорошковой методике в один этап [7] из исходных компонент оксида марганца (II) и  $NaH_2DЦТА$  на кафедре органической химии химико-технологического факультета Томского политехнического университета с получением 0,5-молярного раствора Mn-ДЦТА при отсутствии определяемых концентраций свободного марганца, без токсических примесей и при небольшом избыточном количестве свободного ДЦТА (до 0,55%), при pH готового раствора фармацевтической формы в пределах 6,7–7,4. Растворы Mn-ДЦТА автоклавировались при температуре 140 °С и фильтровались через мембранные микрофильтры «Millipore» (США) (размер пор до 0,22 мкм) с получением стерильного раствора для внутривенного введения. Признаков наличия микробиологических загрязнений выявлено не было. Препарат помещался в стандартные флаконы по 10 и 20 мл под резиновой пробкой с закатыванием и повторным автоклавированием в течение 1 ч, и использовался как для физико-химических исследований, так и для МРТ-исследований животных. Лекарственная форма цикломанга – прозрачная с слабо-желтым оттенком жидкость без осадка (при показателе pH 6,4–7,4). Незначительный избыток комплексообразо-

вателя от 0,25 до 0,6% имелся во всех сериях изготовленного препарата.

Оценку возможности использования Mn-ДЦТА для визуализации патологических процессов проводили в ходе ветеринарно-клинического обследования 12 собак (масса тела 10–45 кг) с опухолевыми поражениями (менингеомами) головного мозга, заподозренными и выявленными у них как амбулаторных пациентов ветеринарной клиники. Диагноз опухолевого поражения был подтвержден на основании гистологического исследования у 10 животных. Данное исследование, как отмечено выше, имело своей целью изучение накопления

Mn-ДЦТА в менингеомах как такового, предполагая оценку диагностических показателей – чувствительности и специфичности препарата лишь на будущих этапах. Поэтому собаки с менингеомами для данного исследования отбирались по результатам первичного не-контрастированного МРТ-сканирования. В качестве контрольной группы были обследованы 9 собак без каких-либо опухолевых поражений центральной нервной системы (ЦНС), которым исследование выполнялось при рецидивирующем или однократном судорожном синдроме, по подозрению в наличии опухоли или травмы мозга. Однако по результатам МРТ-исследования этот диагноз был безусловно отвергнут, а МР-томограмма расценивалась как нормальная.

Перед проведением исследования животные наркотизировались с помощью капельной инфузии раствора рекофола (до 15 мл/ч). Раствор Mn-ДЦТА вводился внутривенно в дозе 2 мл/10 кг массы тела, эквивалентной общепринятым для препаратов на основе комплексов Gd. Использовался T1-взвешенный спин-эхо режим (TR = 400 мс; TE = 15,0/1 мс, толщина среза SL = 5,0, в матрицу 256 × 256) до введения парамагнетика и спустя 10–15 мин после него.

Оценка контрастирующего эффекта Mn-ДЦТА осуществлялась по величине индекса усиления (ИУ) T1-взвешенного спин-эхо изображения, который рассчитывался как отношение интенсивностей T1-взвешенного изображения:

$$ИУ = \frac{Инт. T1-взв. МРТ_{после Mn-ДЦТА}}{Инт. T1-взв. МРТ_{исходная}}$$

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

До исследования и в ходе контрастированной МРТ (на 20, 45 и 120-й мин) у собак брались пробы венозной крови для оценки уровня свободного Mn в плазме крови. Содержание марганца в цельной крови определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ELAN DRC II, производства PerkinElmer Sciex Corp., США) в условиях масс-спектрометрической лаборатории Томского политехнического университета.

Статистический анализ выполнялся с расчетом *U*-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, а также *t*-критерия Стьюдента для парных выборок. Данные представлялись при этом как среднее и ошибка среднего ( $M \pm \sigma$ ). Предварительная оценка показала нормальный характер распределения индивидуальных значений.

## Результаты

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

$$[Mn](t) = [Mn]_{0} + 86,95 \exp(-t/15,85),$$

где  $[Mn]_{0} = (3,4 \pm 0,4)$  мкмоль/л – исходный уровень содержания марганца в крови собак.

При измерении на 20-й мин отмечалось выраженное увеличение уровня Mn в крови животных до 27,0–29,5 мкмоль/л, которое к 120-й мин снижалось до  $(3,9 \pm 0,6)$  мкмоль/л, статистически недостоверно выше исходного в  $(3,4 \pm 0,4)$  мкмоль/л. При анализе временной динамики уровня Mn в плазме можно видеть, что она примерно укладывается в экспоненциальную кривую с показателем  $t_{1/2} = 10,7$  мин, что типично для клиренса

полидентатных комплексов металлов, распределяющихся в плазме крови и выводимых почками с клубочковой фильтрацией. Разница между уровнями марганца в крови до инъекции и после нее на 120-й мин составляла 0,59 мкмоль/л. Вероятно, эта величина характеризует высвобождение марганца из комплекса в крови за счет трансметаллирования. Если относить указанную величину прироста целиком на счет марганца, высвободившегося из состава комплекса за счет реакций трансметаллирования с другими ионами плазмы, то, с учетом введения препарата в дозе 1 ммоль/10 кг массы тела, доля высвобождения металла из комплекса в крови собак составляет 0,045% от общей введенной дозы.

**Визуализационные свойства *in vivo* у собак с опухолями головного мозга.** Высокая релаксивность, устойчивость в биологических средах и нетоксичность цикломанга позволили предполагать, что это соединение может быть применено для контрастированной МР-томографической диагностики *in vivo*, в частности при опухолях головного мозга. При введении цикломанга собакам с менингиомами головного мозга статистически значимое накопление парамагнетика происходило в области жизнеспособной ткани опухоли, где сочеталось наличие опухолевого кровотока с поврежденным гистогематическим барьером (рис. 1). При этом усиление изображения отмечалось только в зонах опухолевой ткани (в среднем по опухоли ИУ =  $1,75 \pm 0,19$ ,  $p < 0,05$ ) и в области гипофиза (ИУ =  $1,47 \pm 0,14$ ,  $p < 0,05$ ), в котором накопление парамагнетиков отмечается и в норме. При топической количественной оценке накопления парамагнетика в опухоли индекс усиления в T1-взв. режиме составил для центральных отделов статистически значимо меньшую величину, чем для периферических (табл. 1).

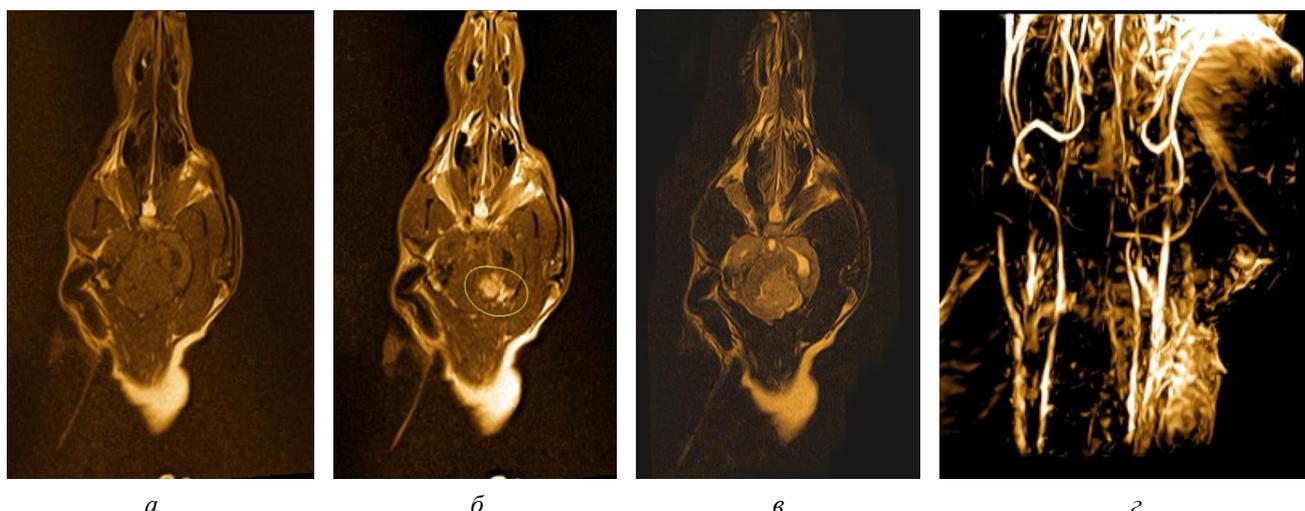


Рис. 1. Картина контрастирования с помощью Mn-ДЦТА *in vivo* у беспородной собаки (масса тела 12 кг) с повторными судорожными приступами, нарушениями равновесия, походки и слуха на левое ухо. МРТ в T1-взв. режиме до и после введения Mn-ДЦТА при TR = 480 мс, TE = 15 мс: а – исходный неконтрастированный срез параллельно основанию черепа на уровне мостомозжечковых углов; б – срез на том же

уровне спустя 15 мин после введения 2,5 мл 0,5-молярного раствора Mn-ДЦТА. Ясно визуализируется опухолевое накопление парамагнетика в области менингеомы мозжечкового угла слева, выделено маркером – эллипсом. Индекс усиления интенсивности 1,82;  $\sigma$  – срез на том же уровне в T2-взвешенном режиме;  $\sigma$  – МР-ангиограмма головного мозга после введения Mn-ДЦТА

Таблица 1

**Индекс усиления T1-взвешенного изображения МРТ головного мозга у собак с опухолевыми поражениями мозга при введении цикломанга ( $M \pm \sigma$ )**

Анатомическая область	Индекс усиления T1-взв. МРТ	
	Собаки с менингеомами ( $n = 12$ )	Контрольная группа животных ( $n = 9$ )
Периферические отделы опухоли	$2,08 \pm 0,23$ $p < 0,001$	–
Центральная область опухоли	$1,72 \pm 0,18$ $p < 0,001$	–
Кора теменной области	$1,02 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$1,01 \pm 0,02$
Белое вещество теменной области	$0,99 \pm 0,03$ $p > 0,05$	$1,00 \pm 0,02$
Базальные ядра	$1,04 \pm 0,06$ $p > 0,05$	$1,00 \pm 0,04$
Гипофиз	$1,42 \pm 0,12$ $p < 0,005$	$1,43 \pm 0,08$

Примечание.  $p$  – достоверность различия по сравнению со значениями в контрольной группе.

Накопления препарата в неповрежденной ткани мозга (за пределами гипофиза) не происходило. Внутренние органы – печень, скелетные мышцы, легкие, миокард не изменяли интенсивности T1-взвешенного изображения при введении цикломанга в дозировке 0,1 ммоль/кг массы тела. Интенсивность изображения почек усиливалась значительно ( $IY = 1,68 \pm 0,12$ ,  $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

Необходимость разработки общедоступных контрастных препаратов для МРТ сегодня не вызывает сомнения, поскольку их применение резко повышает эффективность диагностических процедур и улучшает планирование последующего лечения [8]. До сих пор создание новых препаратов для клинической МРТ основывается на синтезе комплексов  $Gd^{3+}$ , как наиболее сильного парамагнетика [9]. Магневист, а затем и омнискан, оптимарк, вьюгам [1, 10] поистине составили эпоху в современном развитии лучевой диагностики.

Однако поскольку гадолиний является в свободном виде токсичным ксенобиотиком, даже незначительное высвобождение его в плазме из комплексов под конкурентным воздействием цинка, кальция, других двухвалентных ионов приводит к тяжелым осложнениям в виде интерстициального фиброза почек и потенциально смертельных поражений соединительной ткани, в особенности у пациентов с хронической

почечной недостаточностью [4]. Кроме того, токсичность свободного Gd ограничивает создание принципиально новых диагностических соединений для частных патологических процессов, абсолютно запрещающая высвобождение из них Gd. Напротив, для  $Mn^{2+}$ , входящего в число микроэлементов организма, в пределах его физиологической концентрации в плазме некоторое высвобождение из комплекса может быть приемлемо. Это вызывает необходимость поиска и практического испытания марганцевых контрастов-парамагнетиков для МРТ.

Ранее как *in vitro*, так и *in vivo* был исследован комплекс Mn-ДТПА [11]. Это соединение оказалось не уступающим по визуализирующим свойствам существующим комплексам гадолиния в эксперименте [11] и практически доказало возможность получения комплексов Mn с более высокой релаксивностью. По результатам вычислительного квантовохимического моделирования структуры расположения молекул воды в окружении комплекса комплексон-парамагнетик и процессов релаксации при T1-взвешенных последовательностях МРТ (при временах повторения 300–900 мс и временах эхо 15–50 мс) в качестве такого препарата был предложен комплекс Mn(II) с представленным здесь полиацетатным производным циклогексана – транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетрауксусной кислотой – Mn-ДЦТА [6].

В 2012 г. F. Kalman и G. Tircsó опубликовали детальное исследование устойчивости комплексов Mn в водных средах, а также их трансметаллирования при избытке меди и кобальта [12], в котором подтвердили, что даже при нефизиологически высоких концентрациях ионов-антагонистов марганца, устойчивость комплексов Mn-ААЗТА и Mn-ДЦТА в физиологических средах достаточна для того, чтобы оставаться нетоксичными. Наши исследования содержания  $Mn^{2+}$  в крови после однократного введения диагностической дозы показывают, что высвобождение его из комплекса с ДЦТА составляет около  $4,5 \cdot 10^{-2}\%$ . В клинических условиях это является залогом безопасности любых необходимых режимов контрастирования.

Накопление препарата *in vivo* соответствовало типичной кинетике гидрофильных контрастов – маркеров проницаемости гистогематических барьеров. В частности, паренхиматозные органы с интактным гистогематическим барьером не накапливали препарат в заметной степени. Почки, фильтрующие Mn-ДЦТА

норме, за счет этого выражено контрастировались при введении обычных диагностических доз препарата.

При опухоли головного мозга у собак препарат с высокой интенсивностью за счет фильтрации и экстравазации накапливается в зонах расположения жизнеспособной перфузируемой опухолевой ткани. При этом аккумуляция соответствовала распределению кровотока в опухоли и была в периферических отделах менингиом несколько выше, чем в центральных. Величина спинрешеточной релаксивности  $R1 = 3,68 \text{ ммоль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  в водных средах [6], вероятно, позволит также осуществлять на МР-томографах с высокой скоростью нарастания градиентов полноценные МР-аниографические исследования (см. рис. 1,2) [13].

## Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что Мп-ДЦТА обладает контрастирующей способностью при МРТ опухолей головного мозга в эксперименте и может рассматриваться в качестве парамагнитного контрастного препарата для клинических исследований.

## Литература

1. Шимановский Н.Л. 20 лет клинического применения магнитно-резонансных контрастных средств // Диагностическая и интервенционная радиология. 2009. Т. 3 (1). С. 5–15.
2. Сергеев П.В., Панов В.О., Волобуев А.И., Шимановский Н.Л. Новые технологии в диагностике опухолевых образований молочной железы с использованием магнитно-резонансных контрастных средств // Мед. визуализация. 2005. № 3. С. 104–110.
3. Нам И.Ф., Яновский В.А., Шипунов Я.А. Современные тенденции создания контрастных средств для магнитно-резонансной томографии // Сиб. мед. журн. (Томск). 2012. Т. 27, вып. 3. С. 134–137.
4. Perazella M.A. Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis // Curr. Drug. Saf. 2008. V. 3 (1). P. 67–75.
5. Fornasiero D., Bellen J.C., Baker R.J., Chatterton B.E. Paramagnetic complexes of manganese (II), iron (III) and gadolinium (III) as contrast agents for magnetic resonance imaging. The influence of stability constants on the biodistribution of radioactive aminopolycarboxylate complexes // Invest Radiol. 1987. 22 (4). P. 322–327.
6. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Получение и доклиническое исследование комплекса Мп-транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетраацетата (Цикломанга) как парамагнитного контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии // Мед. визуализация. 2009. № 5. С. 121–132.
7. Белянин М.Л., Федущак Т.Ф., Филлимонов В.Д. и др. Твердофазное нанодисперсное получение и оценка свойств комплекса марганца с диэтилентриаминпентауксусной кислотой как контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии // Сиб. мед. журн. (Томск). 2008. № 2. С. 34–37.
8. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Роль и эффективность применения одномолярного гадолиний-содержащего контрастного средства для магнитно-резонансной ангиографии. Мед. визуализация. 2007. № 4. С. 126–132.
9. McRobbie D., Moore E.A., Graves M.J., Prince M. MRI from picture to proton. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
10. The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging. 2nd ed. / eds. by L. Helm, A.E. Merbach, E. Troth. J. Wiley. 2013. 496 p.
11. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Применение Мп-диэтилентриаминпентаацетата (ДТПА) для парамагнитного контрастирования при МРТ – результаты доклинических исследований и сравнения с Gd-ДТПА // Мед. визуализация. 2008. № 4. С. 134–142.
12. Kalman F.K., Tircsó G. Kinetic inertness of the Mn<sup>2+</sup> complexes formed with AAZTA and some open-chain EDTA derivatives // Inorg. Chem. 2012. 51 (19). P. 10065–10067. doi: 10.1021/ic300832e.
13. Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Семичев Е.В. и др. Доклинический сравнительный анализ контрастированной МР-ангиографии с гадолиниевыми и марганец-содержащими парамагнитными комплексными соединениями // Лучевая диагностика и терапия. 2011. 1 (2). С. 43–51.

Поступила в редакцию 16.02.2014 г.

Утверждена к печати 07.05.2014 г.

**Усов Владимир Юрьевич** (✉) – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**Безлепки Александр Иванович** – мл. науч. сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**Бородин Олег Юрьевич** – канд. мед. наук, зав. кабинетом МРТ клиник СибГМУ (г. Томск), ст. науч. сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

**Белянин Максим Львович** – канд. хим. наук, доцент кафедры органической химии и биологически активных веществ НИ ТПУ (г. Томск).

**Филлимонов Виктор Дмитриевич** – д-р хим. наук, профессор, зав. кафедрой органической химии и биологически активных веществ НИ ТПУ (г. Томск).

## EXPERIMENTAL EVALUATION OF MN(II)-TRANS-1,2-DIAMINOCYCLOHEXANE-N,N,N',N'-TETRAACETATE AS PARAMAGNETIC CONTRAST AGENT FOR ENHANCEMENT OF CEREBRAL MENINGEOMAS IN DOGS

Ussov V.Yu.<sup>1</sup>, Bezlepkin A.I.<sup>1</sup>, Borodin O.Yu.<sup>1,2</sup>, Belyanin M.L.<sup>3</sup>, Filimonov V.D.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

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

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

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

**Results.** In all cases the sure enhancement with clear visualization of cerebral tumor was obtained due to highly intensive uptake of Mn-DCTA to the tumor tissue. When evaluated quantitatively the uptake of Mn-DCTA to the tumor gave the index of enhancement in T1-weighted spin-echo mode as high as  $IE = 1,72 \pm 0,18$  for the central parts of tumor and  $IE = 2,08 \pm 0,23$  for the peripheral ones, where as in control animals it was far below these values. Intravenous injection of Mn-DCTA to dogs with cerebral tumors did not induce any detectable pathologic or even physiologic effects.

**Conclusion.** Henceforth we conclude the Mn-DCTA provides highly available methodologically simple imaging of cerebral meningeomas and can be thought out as promising paramagnetic agent for clinical magnetic resonance imaging in humans.

**KEY WORDS:** MRI, paramagnetic contrast enhancement, Mn-DCTA.

*Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 63–69*

### References

1. Shimanovsky N.L. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 2009, vol. 3 (1), pp. 5–15 (in Russian).
2. Sergeyev P.V., Panov V.O., Volobuyev A.I., Shimanovsky N.L. *Meditsinskaya Vizualizatsiya*, 2005, no. 3, pp. 104–110 (in Russian).
3. Nam I.F., Yanovsky V.A., Shipunov Ya.A. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 2012, vol. 27, iss. 3, pp. 134–137 (in Russian).
4. Perazella M.A. Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. *Curr. Drug. Saf.*, 2008, vol. 3 (1), pp. 67–75.
5. Fornasiero D., Bellen J.C., Baker R.J., Chatterton B.E. Paramagnetic complexes of manganese (II), iron (III) and gadolinium (III) as contrast agents for magnetic resonance imaging. The influence of stability constants on the biodistribution of radioactive aminopolycarboxylate complexes. *Invest Radiol.*, 1987, 22 (4), pp. 322–327.
6. Ussov V.Yu., Belyanin M.L., Borodin O.Yu. et al. *Meditsinskaya Vizualizatsiya*, 2009, no. 5, pp. 121–132 (in Russian).
7. Belyanin M.L., Feduschak T.F., Filimonov V.D. et al. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 2008, no. 2, pp. 34–37 (in Russian).
8. Karmazanovsky G.G., Shimanovsky N.L. *Meditsinskaya Vizualizatsiya*, 2007, no. 4, pp. 126–132 (in Russian).
9. McRobbie D., Moore E.A., Graves M.J., Prince M. *MRI*

- from picture to proton*. Cambridge: Cambridge University Press, 2004.
10. *The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging*. 2nd ed. Eds. by L. Helm, A.E. Merbach, E. Troth. J. Wiley, 2013. 496 p.
11. Ussov V.Yu., Belyanin M.L., Borodin O.Yu. et al. *Meditsinskaya Vizualizatsiya*, 2008, no. 4, pp. 134–142 (in Russian).
12. Kalman F.K., Tircsó G. Kinetic inertness of the Mn<sup>2+</sup> complexes formed with AAZTA and some open-chain EDTA derivatives. *Inorg. Chem.*, 2012. 51 (19). P. 10065–10067. doi: 10.1021/ic300832e.
13. Borodin O.Yu., Belyanin M.L., Semichev Ye.V. et al. Pre-clinical comparative analysis of the contrasting MR-angiography with gadolinium and manganese-containing paramagnetic complex compounds. *Radiology and Therapy (Luchevaya diagnostika b terapiya)*, 2011, 1 (2), pp. 43–51 in Russian).

**Ussov Vladimir Yu.** (✉), Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Bezlepkin Aleksandr I.**, Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russian Federation.

**Borodin Oleg Yu.**, Institute of Cardiology, Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

**Belyanin Maksim L.**, National Research Tomsk polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.

**Filimonov Viktor D.**, National Research Tomsk polytechnic University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Ussov Vladimir Yu.**, Ph. +7 (3822) 55-43-74; +7-903-951-2676; e-mail: mritomsk@yandex.ru

### Уважаемые рекламодатели!

На страницах журнала можно разместить рекламу о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, информацию о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем вас разместить информацию о деятельности вашего учреждения на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

#### Тарифы на размещение рекламного материала

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб.	Полноцветная печать, руб.
1/1 210 × 280 мм (A4)	4000	10000
1/2	2500	7500
1/4	1500	5000
1/8	1000	2500
1/16	800	1000
Текстовая реклама	50 руб. за 1 кв. см	

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%.