

Современные подходы к созданию контрастных препаратов для магнитно-резонансной томографической диагностики

Сорокина К.Н.¹, Тулунов А.А.³, Толстикова Т.Г.⁴, Усов В.Ю.²

Current approaches to development of contrast agents for MRI diagnostics

Sorokina K.N., Tulunov A.A., Tolstikova T.G., Ussov V.Yu.

¹ Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, г. Новосибирск

² Институт «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск

³ Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, г. Новосибирск

⁴ НИИ кардиологии СО РАМН, г. Томск

© Сорокина К.Н., Тулунов А.А., Толстикова Т.Г., Усов В.Ю.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является признанным методом, широко применяющимся для диагностики широкого круга заболеваний. Несмотря на непрерывное совершенствование метода, часто при проведении МРТ возникают показания к использованию контрастных препаратов с целью уточнения диагноза. В обзоре рассмотрены свойства наиболее распространенных классов препаратов макромолекулярных парамагнитных контрастных агентов (препараты на основе Gd(III), Fe(II) и Mn(II)), а также область их применения в диагностике. Приведены сведения о некоторых современных подходах к разработке новых экспериментальных адресных контрастных препаратов, в том числе и на основе антител, наночастиц и дендримеров, а также достижения в их применении для ранней диагностики патологии сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и рассеянного склероза.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, контрастные агенты для МРТ, экспериментальные контрастные препараты.

Magnetic resonance imaging (MRI) is primarily used in medical imaging to visualize the structure and function of the body and essential tool for diagnostics of broad range of pathologies. But still in a growing number of cases there are indications to use contrast agent to delineate areas of interest and for more precise diagnosis definition. In a review the properties and clinical applications of most popular paramagnetic contrast agents based on Gd(III), Fe(II) and Mn(II) are discussed. It is also focused on discussion of modern experimental targeted contrast agents (conjugates of antibodies, nanoparticles and dendrimers) and advances of their application for early diagnostics of most common pathologies: cardiovascular, cancer and Alzheimer diseases.

Key words: magnetic resonance imaging, contrast agents for MRI, experimental contrast agents.

УДК 616-073.755.4:615.012

Роль магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в диагностической практике

Среди всего многообразия диагностических методов в современной медицине отличительной особенностью магнитно-резонансной томографии (МРТ) является ее уникальная возможность многофакторного прижизненного неинвазивного изучения структур человеческого тела. Безопасность, высокая разрешающая способность контрастирования мягких тканей и возможность получения многосрезовых изображений в любой плоскости делают МРТ незаменимым инструментом медицины в целом и приоритетным методом исследования в неврологии и нейрохирургии [8,

49]. Однако значительное количество патологических процессов недостаточно хорошо визуализируются на магнитно-резонансных (МР) изображениях в силу их изоинтенсивности (отсутствия МР-контрастности) по отношению к окружающей непораженной ткани [4, 12]. Кроме того, целью МР-исследования является не только поиск патологической зоны, но и определение ее топографического положения, размеров, структуры, характера васкуляризации и др. Именно поэтому при проведении МРТ часто возникают показания к использованию контрастных агентов, которые позволяют уточнить характер процесса и тем самым сузить круг дифференциального диагноза. В настоящее время наибольшее внимание уделено созданию контрастных агентов, улучшающих визуализацию онкологических и

сердечно-сосудистых заболеваний как наиболее серьезных проблем человечества, а также такой диагностически

и тактически сложной патологии, как рассеянный склероз. В последнем случае активно ведутся работы в области создания новых контрастов для ранней диагностики бета-амилоидных бляшек, возникающих еще до клинических проявлений заболевания.

Несмотря на большое количество препаратов, созданных и прошедших успешные доклинические испытания за рубежом, начиная с конца 80-х гг. прошлого века по настоящее время в качестве контрастных агентов для клинического применения Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) были одобрены лишь некоторые контрастные агенты, такие как магневист (гадопентеновая кислота), гадовист (гадобутрол), примовист (гадоксетовая кислота), омнискан (гадодиамид) и некоторые другие, не представленные на отечественном рынке, продажи от которых ежегодно оцениваются не менее чем в 3 млрд долларов [32]. По прогнозам FDA, в ближайшем будущем ожидается появление новых диагностических препаратов, связанных с активным развитием возможностей МРТ-диагностических агентов для магнитно-резонансной спектроскопии и функциональной МРТ (фМРТ) [30].

Современные контрастные препараты

В настоящее время в диагностической практике широко применяются макромолекулярные парамагнитные контрастные агенты. Данные показывают высокую эффективность контрастов-парамагнетиков в визуализации различного рода патологических процессов, в оценке проницаемости сосудов, миокардиальной перфузии и ангиографии. В то же время, несмотря на свою диагностическую точность и в особенности чрезвычайно высокую чувствительность, все используемые на данный момент в клинике контрастные препараты не являются строго специфичными по отношению к конкретной патологии. В основе этого лежит тот факт, что патофизиологическим механизмом накопления комплексов парамагнитных металлов является их быстрое проникновение через поврежденные гистогематические барьеры [23].

Наряду с этим важнейшими свойствами для разработки контрастных агентов следующего поколения в ближайшей перспективе должны являться:

— низкая токсичность соединений;

— снижение осмолярности, точнее, максимальное приближение осмолярности контрастного препарата к осмолярности плазмы — для всех вновь создаваемых контрастов;

— высокая тканевая специфичность — для препаратов, разрабатываемых для визуализации специфических патологических процессов;

— длительное время циркуляции препарата в сердечно-сосудистой системе — для контрастной МР-ангиографии высокого разрешения;

— максимальная способность воздействовать на МР-сигнал в тканях (т.е. на практике — способность сокращать время релаксации T1 и влиять на релаксивность в визуализируемых тканях).

Основная проблема создания парамагнитных контрастных агентов заключается в поиске оптимального баланса между проявляемыми ими парамагнитными свойствами и токсичностью. Идеальный контраст-парамагнетик должен обладать максимальной релаксивностью при практическом отсутствии токсичности. Ионы Gd(III), Fe(II) и Mn(II), обладая оптимальным по сравнению с другими парамагнитными ионами контрастным усилением, тем не менее имеют высокую токсичность в свободном состоянии (в дозе 10 мг/кг массы тела) [15]. Для снижения токсичности их вводят в состав комплекса, как правило, с такими лигандами, как диэтиленetriаминпентауксусная кислота (ДТПА), этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА), или с их производными [7, 49]. В состав большинства контрастных агентов, применяемых в клинике, входит ион Gd(III), а комплекс последнего с ДТПА является основой препаратов «Магневист» и «Омнискан». В настоящее время применяются новые препараты, например гадовист, обладающий большей молярностью при сравнимой с другими препаратами осмолярностью и доказанной эффективностью в визуализации некоторых патологий [1], а также органоспецифичный препарат «Примовист», предназначенный для диагностики патологии печени [3]. Клинические исследования показали высокую эффективность этих препаратов в отношении различного рода заболеваний. Однако при внутривенном введении контрастных агентов данного типа менее чем в 1% случаев отмечены серьезные побочные эффекты. С осторожностью применяются Gd(III)-содержащие контрастные препараты при наличии аллергии на компоненты препарата, хронических декомпенсированных заболеваниях почек и печени, а также во время беременности (при исследова-

нии на животных отмечены задержки в развитии плода при превышении дозы препарата в несколько раз). Риск аллергической реакции при введении контрастного препарата увеличивается при наличии у пациента астмы, аллергии, анемии, низкого артериального давления, эпилепсии, заболеваний сердца, почек, серповидно-клеточной анемии. Из наиболее частых отмечаемых побочных эффектов следует упомянуть неприятные ощущения в месте введения, головную боль и тошноту [16, 24]. Кроме того, в последнее время неоднократно поднимался вопрос о клинической значимости канальцевой нефропатии, индуцированной парамагнитными комплексами Gd(III) при диагностических МРТ-исследованиях [20].

Помимо Gd(III)-содержащих препаратов, хорошо зарекомендовавших себя в практике, контрастные агенты на основе железа стоят на втором месте в мире по частоте применения. Железо в отличие от гадолиния содержится в большом количестве в организме, но обладает высокой токсичностью в несвязанном виде. Наиболее перспективным в плане контрастирования среди препаратов железа оказалось применение монокристаллических структур суперпарамагнитного оксида железа (SPIO) [35, 51]. Препараты такого типа получили распространение за рубежом в качестве энтеральных контрастных агентов и в настоящее время проходят клинические испытания в группах пациентов с патологией лимфатической системы [40]. На основе SPIO создано много контрастных агентов в основном для органоспецифичной визуализации печени [34]. Отрицательным моментом является то, что концентрация железа, содержащаяся в препарате, очень высока и медленно выводится из организма. Из-за высоких контрастных характеристик SPIO применяются как экспериментальные контрастные агенты в виде конъюгатов с антителами [52], пептидами [29, 36], полисахаридами [56] и липосомами [27], которые позволяют обеспечить высокую специфичность в диагностике (в том числе и ранней) различных заболеваний.

Контрастные препараты на основе марганца при намного меньшей рыночной распространенности показывают в ряде случаев диагностическую эффективность, сравнимую с препаратами на основе гадолиния. В качестве контрастных агентов, предназначенных для визуализации патологии печени и поджелудочной железы, нашли применение комплексы Mn(II)-дипиридоксальдифосфата (тесласкан). При этом их диагностические

характеристики, как правило, превосходят таковые для неспецифических комплексов Gd(III).

Комплексы Mn(II) — ЭДТА и Mn(II) — ДТПА (мангапентетат) обладают показателями контрастирования, и в частности релаксивностью, близкими к характеристикам комплексов Gd(III) [49] и как минимум не уступают им по токсичности. Как и в случае комплексов Gd(III), при внутривенном введении здоровым животным наибольшее контрастирование достигалось в паренхиматозных органах (почки и печень). В доклинических испытаниях была показана низкая токсичность данного соединения, а также эффективность его применения для контрастирования патологических опухолевых процессов, в том числе и метастатических поражений [9, 11]. Кроме того, показана принципиальная возможность модификации Mn(II) — ДТПА фенилпентадекановой кислоты [2] и накопления этого соединения в миокарде экспериментальных животных (кроликов).

В эксперименте Mn(II) показал чрезвычайно высокую эффективность в исследовании широкого круга физиологических и патологических процессов благодаря своей уникальной способности активно транспортироваться внутрь клетки в основном за счет транспортных механизмов Ca(II), с которым сходен Mn(II) [33]. В эксперименте марганец используется для визуализации патологических процессов в сетчатке [19], кинетических и пространственно-анатомических характеристик распространения нервного импульса [50], процессов возбуждения и сокращения в миокарде [54], миокардиальной перфузии [8]. Возник даже термин, объединяющий МР-исследования с использованием Mn(II) — MEMRI (Manganese-Enhanced MRI) [42]. Однако широкого клинического внедрения препаратов на основе марганца пока нет. Причиной этому являются не разрешенные полностью сомнения в клинической нетоксичности марганца, высвобождающегося в процессе биотрансформации из относительно непрочных комплексов и соединений [25]. Однако практика применения контрастного препарата «Тесласкан» для визуализации гепатобилиарной сферы [13] или миокарда [45] говорит за полную клиническую безопасность этого соединения.

К отдельной группе контрастных средств относят перфторкарбонаты, однако из этой группы за рубежом был одобрен для применения лишь один препа-

рат перфторкарбоновых наночастиц, который предназначен для перорального применения [22].

Экспериментальные подходы к разработке новых контрастных препаратов

Как было упомянуто выше, до сих пор для большинства контрастных агентов, применяемых в диагностической практике, не решена проблема специфичности в визуализации патологии. В отличие от них экспериментальные контрастные агенты отличаются своим разнообразием и открывают всю широту возможностей их применения в диагностике. В создании экспериментальных контрастных агентов можно выделить несколько подходов:

- применение разветвленных полимеров (или так называемых дендримеров) [44];
- адресных последовательностей (конъюгаты контрастных веществ с антителами) [4];
- использование наночастиц (а также липосом) и вирусных векторных конструкций [53].

Использование подобных конструкций позволяет повысить локальное содержание контрастного агента и тем самым во много раз усилить сигнал от очага поражения. Уже в настоящее время созданы экспериментальные контрастные агенты на основе Gd(III), включенного в нанотрубки из углерода, которые в эксперименте в 40 раз превосходили по своим визуализационным свойствам лучшие клинические контрастные агенты [47]. С другой стороны, в рутинной диагностической практике такой подход не всегда оправдан, поскольку многократное усиление МР-сигнала в патологической зоне (например, опухоли) не позволяет определить ее структуру, характер кровоснабжения, дифференцировать зоны распада или кровоизлияния.

Успехи современной полимерной химии позволили создать агенты, обладающие лучшим контрастирующим эффектом, чем комплекс Gd(III) — ДТПА. К таким агентам относятся дендримеры, которые состоят из разветвленных молекул с варьируемым числом звеньев. Основным достоинством подобного рода соединений является наличие эффекта снижения дозы при одновременном повышении уровня сигнала от патологической зоны при проникновении агента, необходимого для эффективной визуализации. В испытаниях *in vivo* серии дендримеров с различными молекулярными массами было выявлено, что небольшие соединения, обладая высоким уровнем контрастиро-

вания тканей, быстрее подвергаются экскреции почками, что также повышает их привлекательность в качестве диагностических агентов [55]. Благодаря нарастающему интересу к разработке новых диагностических агентов исследованию свойств именно этого класса соединений уделяется сейчас большое внимание.

В последнее время значительный интерес вызывают перспективы визуализации на молекулярном уровне, связанные с применением адресных последовательностей, представляющих собой аналог *in vivo* иммуноцитохимии или гибридизации *in situ*. Данный подход позволяет вне зависимости от качества изображения определить локализацию патологии при адресации МР-контрастных конъюгатов моноклональных антител к специфическим белкам на поверхности клеток (антигенам), представляющих собой маркеры различных заболеваний. Подобная специфичность позволит не только точно локализовать область поражения и с высокой чувствительностью выявить морфологически менее выраженные ранние стадии процесса (например, рак *in situ*), но также охарактеризовать его на молекулярном уровне и определить факторы, вносящие вклад в патогенез заболевания. Особо важным в данном случае является исследование патологического состояния в динамике и особенно при оценке эффективности схемы лечения. Исследуя динамику экспрессии маркеров на поверхности клеток-мишеней, можно судить о характере опухолевого роста и прогнозировать течение заболевания. Данному направлению в настоящее время уделяется большое внимание в связи с возрастающим интересом к применению нанотехнологий в медицине. Адресные агенты, содержащие большое количество конъюгированного гадолиния, могут быть использованы для визуализации атеросклеротических бляшек, а конъюгаты гадолиния, направленные к рецепторам, — для диагностики солидных опухолей. В качестве подобных агентов в настоящее время используется контрастный агент на основе белка аннексина V, связанного с технецием, который сейчас проходит клинические испытания [18].

Большинство экспериментальных исследований, связанных с разработкой новых контрастных препаратов, посвящено созданию адресных агентов для визуализации онкологических заболеваний, сопровождающихся активным ангиогенезом. Для экспериментальных моделей с использованием маркеров

неопластического ангиогенеза (интегрины $\alpha_v\beta_3$) были достигнуты успехи в специфической визуализации сосудов опухоли с сохранением МР-сигнала через 24 ч после введения [46]. Кроме того, созданы экспериментальные контрастные агенты для диагностики рака молочной железы [14], колоректального рака [39], а также адресных агентов в отношении одной из перспективных мишеней — белка uMUC-1, характерного для множественной миеломы и некоторых В-клеточных неходжкинских лимфом. Здоровые клетки, окружающие опухоль, не экспрессируют данный белок, поэтому их легко отличить от пораженных при введении контрастного агента [38]. В отношении диагностики сердечно-сосудистых заболеваний показана эффективность в применении перфторкарбонов, конъюгированных с антителами к перекрестно-сшитому фибрину, входящему в состав тромбов [57]. Это свойство было использовано в создании экспериментального контрастного препарата EP-2104R, применяемого в 20 раз меньшей дозе, чем стандартные контрастные агенты, — отмечена высокая эффективность в диагностике легочной эмболии [48]. Именно такие белки, находящиеся в высокой концентрации в организме, являются наиболее перспективной мишенью в плане визуализации с применением специфичных агентов.

Следует отметить, что в настоящее время конъюгаты антител с перфторкарбонами позволяют обнаруживать их в концентрации 10^{-12} моль, что является важным для диагностики маркеров, находящихся в небольшом количестве в организме [26]. Ряд работ посвящен использованию контрастных конъюгатов антител, направленных к сосудистым эпитомам, принцип применения которых основан на проникновении в окружающие ткани при нарушении целостности сосудистого русла и обусловливаемого ими длительного эффекта свечения. Это, безусловно, является важным критерием для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при различных патологиях, в том числе и при атеросклерозе [37]. Меньшее количество работ посвящено разработке контрастных препаратов для диагностики рассеянного склероза, однако показано, что бета-амилоидные бляшки эффективно визуализируются с применением путресцин-гадолиниевого амилоид-бета-пептида, вызывающего девятикратное увеличение МР-сигнала в области ее образования [43]. Также не была обделена вниманием проблема использования стволовых клеток в медицине. С применением МРТ стало возможно визуализировать пути миграции клеток в

организме после введения, при их соответствующей модификации контрастным агентом [21, 31].

Интересное применение нашли экспериментальные контрастные агенты, позволяющие определять функциональное состояние нейрональной активности. Принцип их действия основан на связывании суперпарамагнитных частиц агента с катионами $\text{Ca}(\text{II})$, концентрация которых возрастает в цитоплазме нейронов при синаптической передаче возбуждения. Очевидны преимущества подобного подхода по сравнению с использованием функциональной МРТ в связи с избирательной визуализацией функциональной активности неповрежденных нейронов в патологической зоне, а также независимость от погрешностей в определении гемодинамических параметров, на основе которых строится изображение в фМРТ [17].

Создание экспериментальных МР-контрастных препаратов на основе синтетических нитроксильных радикалов, несомненно, является интересной областью для исследований. И хотя с начала 80-х гг. XX в. предпринимались попытки создать препараты на основе нитроксильных радикалов, обладающих стабильностью, высоким уровнем сигнала и низкой токсичностью, к сожалению, данные попытки не увенчались успехом. В последнее время синтезирована новая группа органических парамагнетиков [6, 28], которые являются производными радикалов ряда 2-имидазолинов с имидазол-4-ильными заместителями в боковой цепи. Исследуемые соединения характеризуются высокой растворимостью и кинетической устойчивостью в водных растворах, повышающих их привлекательность в качестве фармакологических препаратов для МРТ-диагностики. Исследование МР-контрастных свойств показало, что при внутривенном способе введения этих соединений не наблюдается заметного увеличения сигнала от нормальных тканей, в то время как усиливается контрастирование области экспериментальной опухоли [5].

Таким образом, МРТ с контрастным усилением постепенно становится реальной альтернативой радионуклидным томографическим технологиям, бывшим до последнего времени монополями в молекулярной визуализации метаболических, рецепторных и клеточных процессов в норме и при различных заболеваниях.

Заключение

Несмотря на то что в современной диагностической практике лидирующую роль занимают металлсо-

держат препараты, будущее контрастных агентов для МРТ открывается в развитии и удешевлении технологий синтеза, а также в создании принципиально новых препаратов для ответов на диагностические вопросы в решении таких проблем, как рассеянный склероз, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Развитие теоретических подходов к моделированию соединений с МР-контрастными свойствами позволяет надеяться, что в ближайшем будущем будет создана практическая альтернатива классическим контрастным препаратам, высокоэффективная в визуализационном плане и без какого-либо негативного влияния на организм пациента.

Литература

1. Алиханов А.А., Шимановский Н.Л. Преимущества применения одномолярного гадолиний-содержащего магнитно-резонансного контрастного средства по сравнению с полумолярными препаратами при диагностике рассеянного склероза // Мед. визуализация. № 5. 2008. С. 73—80.
2. Белянин М.Л., Бородин О.Ю., Филимонов В.Д., Усов В.Ю. Визуализация поглощения миокардом фенилпентадекановой кислоты, меченой Mn(II)-ДТПА, с использованием низкочастотной магнитно-резонансной томографии в эксперименте // Мед. визуализация. 2007. № 2. С. 124—129.
3. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Диагностическая эффективность нового магнитно-резонансного контрастного средства «Примовист» (гадоксетовая кислота) при выявлении первичных и вторичных опухолей печени // Мед. визуализация. 2007. № 6. С. 135—143.
4. Коновалов А.Н., Корниченко В.Н., Пронин И.Н. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии. М.: Кондор-М., 1997. 697 с.
5. Лягушкин А.Ю., Сорокина К.Н., Толстикова Т.Г. и др. Оценка магнитно-резонансных визуализационных свойств новых нитроксильных радикалов на модели лимфомы RLS // Бюл. эксп. биологии и медицины. 2007. Т. 143, № 2. С. 202—206.
6. Овчаренко В.И., Фурсова Е.Ю., Толстикова Т.Г. и др. Имидазол-4-ильные 2-имидазолиновые нитроксильные радикалы — новый класс перспективных контрастных средств для магнитно-резонансной томографии // Докл. АН. 2005. Т. 404, № 1. С. 171—174.
7. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003. 297 с.
8. Тютин Л.А., Рохлин Е.А., Дыскин Г.Д. и др. Использование магнитно-резонансной томографии в изучении центральной нервной системы // Морфология. 1994. Т. 106, № 4. С. 165—168.
9. Усов В.Ю., Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д. Оценка возможностей использования парамагнитного комплекса Mn(II)—EDTA для контрастирования при магнитно-резонансной томографии // Мед. визуализация. 2002. № 4. С. 133—137.
10. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Применение Mn-ДТПА для парамагнитного контрастирования при магнитно-резонансной томографии — результаты доклинических исследований и сравнения с Gd-ДТПА // Мед. визуализация. 2007. № 4. С. 128—133.
11. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Доклинические испытания Mn-этилендиаминтетраацетата в качестве парамагнитного контрастного препарата для МР-томографии // Мед. визуализация. 2006. № 6. С. 134—144.
12. Якобсон М.Г., Подоплелов А.В., Рудых С.Б. Введение в МР-томографию. Новосибирск: СО РАМН. 1991. 271 с.
13. Ahlstrom H., Gehl H.B. Overview of Mn-DPDP as a pancreas-specific contrast agent for MR imaging // Acta Radiol. 1997. V. 38, № 4. С. 660—664.
14. Artemov D., Mori N., Ravi R., Bhujwala Z.M. Magnetic resonance molecular imaging of the HER-2/neu receptor // Cancer Res. 2003. V. 63, № 11. С. 2723—2727.
15. Arvella P. A closer look at amphetamine-induced reverse transport and trafficking of the dopamine and norepinephrine transporters // Prog. Pharmacol. 1979. № 2. P. 69—112.
16. Aslanian V., Lemaiguen H., Bunouf P. et al. Evaluation of the clinical safety of gadodiamide injection, a new nonionic MRI contrast medium for the central nervous system: a European perspective // Neuroradiology. 1996. V. 38, № 6. P. 537—541.
17. Atanasijevic T., Shusteff M., Fam P., Jasanoff A. Calcium-sensitive MRI contrast agents based on superparamagnetic iron oxide nanoparticles and calmodulin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. V. 103, № 40. P. 14707—14712.
18. Blankenberg F.G., Strauss H.W. Noninvasive strategies to image cardiovascular apoptosis // Cardiol. Clin. 2001. V. 19, № 1. P. 165—172.
19. Braun R.D., Gradianu M., Vistisen K.S. et al. Manganese-enhanced MRI of human choroidal melanoma xenografts // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. V. 48, № 3. P. 963—967.
20. Broome D.R., Girguis M.S., Baron P.W. et al. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: why radiologists should be concerned // Am. J. Roentgenol. 2007. V. 188, № 2. P. 586—592.
21. Bulte J.W., Douglas T., Witwer B. et al. Magnetodendrimers allow endosomal magnetic labeling and *in vivo* tracking of stem cells // Nat. Biotechnol. 2001. V. 19, № 12. P. 1141—1147.
22. Cyrus T., Winter P.M., Caruthers S.D. et al. Magnetic resonance nanoparticles for cardiovascular molecular imaging and therapy // Cardiovasc. Ther. 2005. V. 3, № 4. P. 705—715.
23. Ercolani P., Valeri G., Amici F. Dynamic MRI of the breast // Eur. J. Radiol. 1998. V. 27, № 2. P. 265—271.
24. Felix R., Heshiki A., Hosten N., Hricak H. (eds.), *Magnevist*. 2nd ed. Blackwell Wissenschaft, Berlin—Vienna, 1997.
25. Fitsanakis V.A., Zhang N., Ayison M.J. et al. The use of magnetic resonance imaging (MRI) in the study of manganese neurotoxicity // Neurotoxicology. 2006. V. 27, № 5. P. 798—806.
26. Flacke S., Fischer S., Scott M.J. et al. Novel MRI contrast agent for molecular imaging of fibrin: implications for detecting vulnerable plaques // Circulation. 2001. V. 104, № 11. P. 1280—1285.
27. Frank J.A., Miller B.R., Arbab A.S. et al. Characterization of biophysical and metabolic properties of cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and transfection agent for cellular MR imaging // Radiology. 2003. V. 228, № 2. P. 480—487.

28. Fursova E.Yu., Ovcharenko V.I., Romanenko G.V., Tretyakov E.V. Synthesis, structure, and magnetic properties of (6-9)-nuclear Ni(II) trimethylacetates and their heterospin complexes with nitroxides // *Tetrahedron Letters*. 2003. V. 44. № 34, P. 6397—6399.
29. Garden O.A., Reynolds P.R., Yates J. et al. A rapid method for labelling CD4⁺ T cells with ultrasmall paramagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging that preserves proliferative, regulatory and migratory behaviour *in vitro* // *J. Immunol. Methods*. 2006. V. 314, № 1—2. P. 123—133.
30. *Guidance for Industry Medical Imaging Drug and Biological Products Part 1: Conducting Safety Assessments*. Draft Guidance Food and Drug Administration, May (2003).
31. Hauger O., Frost E.E., van Heeswijk R. et al. MR evaluation of the glomerular homing of magnetically labeled mesenchymal stem cells in a rat model of nephropathy // *Radiology*. 2006. V. 238. № 1. P. 200—210.
32. Hsieh A. Mapping pharmaceuticals in tissues using MALDI imaging mass spectrometry // *Drug Discovery & Development*. 2006. № 10. P. 12—16.
33. Hunter D.R., Haworth R.A., Berkoff H.A. Cellular manganese uptake by the isolated perfused rat heart: a probe for the sarcolemma calcium channel // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1981. № 13. P. 823—832.
34. Hyslop W.B., Balci N.C., Semelka R.C. Future horizons in MR imaging // *Magn. Reson. Imaging. Clin. N. Am.* 2005. V. 13, № 2. P. 211—224.
35. Ishiyama K., Motoyama S., Tomura N. et al. Visualization of lymphatic basin from the tumor using magnetic resonance lymphography with superparamagnetic iron oxide in patients with thoracic esophageal cancer // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2006. V. 30, № 2. P. 270—275.
36. Kaufman C.L., Williams M., Ryle L.M. et al. Superparamagnetic iron oxide particles transactivator protein-fluorescein isothiocyanate particle labeling for *in vivo* magnetic resonance imaging detection of cell migration: uptake and durability // *Transplantation*. 2003. V. 76, № 7. P. 1043—1046.
37. Lanza G.M., Abendschein D.R., Hall C.H. et al. *In vivo* molecular imaging of stretch-induced tissue factor in carotid arteries with ligand-targeted nanoparticles // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2000. V. 13, № 6. P. 608—614.
38. Moore A., Medarova Z., Potthast A., Dai G. *In vivo* targeting of underglycosylated MUC-1 tumor antigen using a multimodal imaging probe // *Cancer Res.* 2004. V. 64, № 5. P. 1821—1827.
39. Moore A., Medarova Z., Potthast A., Dai G. *In vivo* imaging of islet transplantation // *J. Surg. Oncol.* 2006. V. 94, № 2. P. 144—148.
40. Nguyen B.C., Stanford W., Thompson B.H. et al. Multicenter clinical trial of ultrasmall superparamagnetic iron oxide in the evaluation of mediastinal lymph nodes in patients with primary lung carcinoma // *J. Magn. Reson. Imaging*. 1999. V. 10, № 3. P. 468—473.
41. Noon W.H., Kong Y., Ma J. Molecular dynamics analysis of a buckyball-antibody complex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99, № 2. P. 6466—6470.
42. Pautler R.G. Biological applications of manganese-enhanced magnetic resonance imaging // *Methods Mol. Med.* 2006. V. 124, № 3. P. 365—386.
43. Poduslo J.F., Wengenack T.M., Curran G.L. et al. Molecular targeting of Alzheimer's amyloid plaques for contrast-enhanced magnetic resonance imaging // *Neurobiol. Dis.* 2002. V. 11, № 2. P. 315—329.
44. Roessler B.J., Bielinska A.U., Janczak K. et al. Substituted beta-cyclodextrins interact with PAMAM dendrimer-DNA complexes and modify transfection efficiency // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001. V. 283, № 1. P. 124—129.
45. Silva A.C., Lee J.H., Aoki I., Koretsky A.P. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI): methodological and practical considerations. // *NMR Biomed.* 2004. V. 17, № 8. P. 532—543.
46. Sipkins D.A., Cheres D.A., Kazemi M.R. et al. Detection of tumor angiogenesis *in vivo* by alphaVbeta3-targeted magnetic resonance imaging // *Nat. Med.* 1998. V. 4, № 5. P. 623—626.
47. Sitharaman B., Kissell K.R., Hartman K.B. et al. Superparamagnetic gadonanotubes are high-performance MRI contrast agents // *Chem. Commun. (Camb.)*. 2005. № 31. P. 3915—3917.
48. Spuentrup E., Katoh M., Wiethoff A.J. et al. Molecular magnetic resonance imaging of pulmonary emboli with a fibrin-specific contrast agent // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005. V. 172, № 4. P. 494—500.
49. Stark D.D., Bradley W.G., *Magnetic resonance imaging*; The C. V. Mosby Company: St. Louis, Washington D.C., Toronto, 1988. P. 161—181.
50. Stieltjes B., Klussmann S., Bock M. et al. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging for *in vivo* assessment of damage and functional improvement following spinal cord injury in mice // *Magn. Reson. Med.* 2006. V. 55, № 5. P. 1124—1131.
51. Tanimoto A., Kuribayashi S. Application of superparamagnetic iron oxide to imaging of hepatocellular carcinoma // *Eur. J. Radiol.* 2006. V. 58, № 2. P. 200—216.
52. Toma A., Otsuji E., Kuriu Y. et al. Monoclonal antibody A7-superparamagnetic iron oxide as contrast agent of MR imaging of rectal carcinoma // *Br. J. Cancer*. 2005. V. 93, № 1. P. 131—136.
53. Toyoda K., Tooyama I., Kato M. et al. Effective magnetic labeling of transplanted cells with HVJ-E for magnetic resonance imaging // *Neuroreport*. 2004. V. 15, № 4. P. 589—593.
54. Wendland M.F. Applications of manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) to imaging of the heart // *NMR Biomed.* 2004. V. 17, № 8. P. 581—594.
55. Winalski C.S., Shortkroff S., Mulkern R.V. et al. Magnetic resonance relaxivity of dendrimer-linked nitroxides // *Magn. Reson. Med.* 2002. V. 48, V. 6. P. 965—972.
56. Wisner E.R., Amparo E.G., Vera D.R. et al. Arabinogalactan-coated superparamagnetic iron oxide: effect of particle size in liver MRI // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1995. V. 19, № 2. P. 211—215.
57. Yu X., Song S.-K., Chen J. et al. High-resolution MRI characterization of human thrombus using a novel fibrin-targeted paramagnetic nanoparticle contrast agent // *Magn Reson Med.* 2000. V. 44, № 6. P. 867—872.

Поступила в редакцию 25.04.2011 г.

Утверждена к печати 20.09.2011 г.

Сорокина К.Н., Тулупов А.А., Толстикова Т.Г., Усов В.Ю. Современные подходы к созданию контрастных препаратов...

Сведения об авторах

К.Н. Сорокина — канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник Института катализа им. Г.К. Борескова СО РАН (г. Новосибирск).

А.А. Тулупов — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник Международного томографического центра СО РАН (г. Новосибирск).

Т.Г. Толстикова — д-р хим. наук, профессор, руководитель лаборатории фармакологических исследований Института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (г. Новосибирск).

В.Ю. Усов — д-р мед. наук, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии СО РАМН (г. Томск).

Для корреспонденции

Усов Владимир Юрьевич, тел. 8 (382-2) 55-71-49, факс: 8 (382-2) 55-50-57; e-mail: ussov1962@yandex.ru