

В.Ю. Усов¹, М.Л. Белянин², А.И. Безлекин³, О.Ю. Бородин⁴,
С.М. Минин¹, Е. Кобелев¹, Ю.Б. Лишманов², А.М. Чернявский¹, Н.Л. Шимановский⁵

ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПЛЕКСА МН(II) С ГЛЮКАРОВОЙ КИСЛОТОЙ КАК ОНКОТРОПНОГО ПАРАМАГНИТНОГО КОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МР-ТОМОГРАФИЧЕСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

¹ Национальный медицинский исследовательский центр НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

³ ООО Ветеринарная клиника «Алдан-Вет», Томск

⁴ Томский областной онкологический диспансер, Томск

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Усов, e-mail: ussov1962@yandex.ru, usov_v@meshalkin.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Поскольку в настоящее время селективные препараты для парамагнитного контрастного усиления (ПМКУ) при МРТ в онкологической клинике отсутствуют как таковые, мы попытались получить селективно-онкотропное парамагнитное контрастное средство (ПМКС) – соединение марганца Mn(II) с глюкаровой кислотой, которое ранее применялось в комплексе с 99m Tc для ОФЭКТ рака молочной железы (РМЖ), и оценить на материале исследований у животных возможность использования Mn(II)-глюкарата (Глюкаромант) как онкотропного ПМКС при РМЖ.

Материал и методы: Синтез глюкаровой кислоты осуществлялся по модифицированной методике окислением D-глюкозы сильной азотной кислотой. Раствор D-глюкаровой кислоты использовался для получения глюкарата марганца путем соединения с оксидом или карбонатом марганца при избытке глюкарата в растворе, поскольку один атом марганца формирует комплекс с двумя молекулами глюкаровой кислоты.

Инъекционный раствор полученного Mn(II)-глюкарата доводился до pH=6,4–7,2 и стерилизовался путем микрофильтрации через фильтры Millipore с размером пор 0,22 мкм. Показатели токсичности LD₁₀, LD₅₀, LD₉₀ (мл/кг) определяли на лабораторных белых мышах. МРТ-исследование *in vivo* опухолевого накопления Mn(II)-глюкарата проводили у ветеринарных пациентов – кошках ($n = 9$) с выявленным раком молочной железы, которым МРТ тела выполнялось для уточнения диагноза и оценки распространенности РМЖ, и 4 кошках с злокачественными опухолями области шеи и подчелюстной области (слюнных желез). Сканирование выполнялось на аппаратах Toshiba Titan Vantage (Canon Medical) и Magnetom Open (Siemens Medical), с последующей обработкой ПО Radian (<https://www.radianviewer.com>).

Результаты: В инъекционном растворе Mn(II)-глюкарата 0,5 М свободный марганец отсутствовал в обнаружимых количествах, избыток глюкаровой кислоты (обладает антинекротическим действием) составлял до 2–2,5 %. Осмоляльность 1550 ± 39 мОсмоль/(кг H₂O), вязкость $2,85 \pm 0,15$ мПа·с при 37 °C. При хранении в течение 6 мес высвобождения марганца из комплекса не отмечалось. Константа термодинамической устойчивости составила 17,6–17,9. Для инъекционного препарата «Mn(II)-глюкарат, 0,5М, водный р-р», показатели летальности при однократном введении у мышей составили соответственно: LD₁₀=6,8 ± 5,0 мл/кг, LD₅₀=15,1 ± 4,7 мл/кг, LD₉₀=37,5 ± 23,8 мл/кг.

При введении Mn(II)-глюкарата как лабораторным мышам, так и кошкам с РМЖ не отмечалось достоверных изменений картины крови и каких либо побочных эффектов. Препарят высоконентенсивно акумулировался в первичной опухоли и метастазах. Индекс усиления составил для T₁-ВИ $1,78 \pm 0,082$ ($p < 0,02$) для первичной опухоли и $1,49 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) – для лимфогенных метастазов.

Заключение: Mn(II)-глюкарат представляет собой оригинальное парамагнитное контрастное средство с высокой устойчивостью, нетоксичное, обеспечивающее *in vivo* интенсивную МРТ-визуализацию опухолевых структур, в частности при раке молочной железы.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, парамагнитное контрастное усиление, Mn(II)-глюкарат, Глюкаромант, рак молочной железы, мыши, кошки

Для цитирования: Усов В.Ю., Белянин М.Л., Безлекин А.И., Бородин О.Ю., Минин С.М., Кобелев Е., Лишманов Ю.Б., Чернявский А.М., Шимановский Н.Л. Доклиническое исследование комплекса Mn(II) с глюкаровой кислотой как онкотропного парамагнитного контрастного препарата для МР-томографической визуализации злокачественных новообразований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 5. С. 95–103. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-95-103

W.Yu. Usov¹, M.L. Belyanin², A.I. Bezlepkin³, O.Y. Borodin⁴,
S.M. Minin¹, E. Kobelev¹, Yu.B. Lishmanov², A.M. Chernyavsky¹, N.L. Shimanovsky⁵

Preclinical Study of the Mn(II) Complex with Glucaric Acid as an Oncotropic Paramagnetic Contrast Agent for MR Imaging of Malignant Tumors

¹ E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

³ Aldan-Vet Veterinary Clinic LLC, Tomsk, Russia

⁴ Tomsk Regional Oncological Dispensary, Tomsk, Russia

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

Contact person: W.Yu. Usov, e-mail: ussov1962@yandex.ru, usov_v@meshalkin.ru

SUMMARY

Purpose: Since currently there are no selective drugs for paramagnetic contrast enhancement (PMC) in MRI in the oncology clinic as such, we tried to obtain a selective oncotropic paramagnetic contrast agent (PMCA) – Mn(II) manganese compound with glucaric acid (used in combination with ^{99m}Tc for breast cancer (breast cancer), and to evaluate on the basis of animal studies the possibility of using Mn(II)-glucarate (Glucaromang) as an oncotropic PMCA in breast cancer.

Material and methods: The synthesis of glucaric acid was carried out by a modified method by oxidation of D-glucose with strong nitric acid. A solution of D-glucaric acid was used to produce manganese glucarate by combining with manganese oxide or carbonate with an excess of glucarate in solution, since one manganese atom forms a complex with two glucaric acid molecules. The injection solution of the obtained Mn(II)-glucarate was adjusted to pH = 6.4–7.2 and sterilized by microfiltration through Millipore filters with a pore size of 0.22 μm . The toxicity indices LD₁₀, LD₅₀, LD₉₀ (ml/kg) were determined in laboratory white mice. An *in vivo* MRI study of the tumor accumulation of Mn(II)-glucarate was performed in veterinary patients – cats ($n = 9$) with diagnosed breast cancer, who underwent body MRI to clarify the diagnosis and assess the extent of breast cancer, and 4 cats with malignant tumors of the neck and submandibular region (salivary glands). Scanning was performed using Toshiba Titan Vantage (Canon Medical) and Magnetom Open (Siemens Medical), with subsequent processing by Radiant (<https://www.radiantviewer.com>).

Results: In the injection solution of Mn(II)-glucarate 0.5 M, free manganese was absent in detectable amounts, the excess of glucaric acid (has an antineoproliferative effect) was up to 2–2.5 %. Osmolality 1550 \pm 39 mOsmol/(kg H₂O), viscosity 2.85 \pm 0.15 MPa·s, at 37 °C. When stored for 6 months, there was no release of manganese from the complex. The thermodynamic stability constant was 17.6–17.9. For the injection drug «Mn(II)-glucarate, 0.5M, aqueous solution», the mortality rates for single administration in mice were, respectively: LD₁₀ = 6.8 \pm 5.0 ml/kg, LD₅₀ = 15.1 \pm 4.7 ml/kg, LD₉₀ = 37.5 \pm 23.8 ml/kg . When administered Mn(II)-glucarate as laboratory mice and cats with breast cancer did not show significant changes in the blood pattern and any side effects. The drug accumulated intensively in the primary tumor and metastases. The index of enhancement for T₁-WI was 1.78 \pm 0.082 ($p < 0.02$) for the primary tumor and 1.49 \pm 0.09 ($p < 0.05$) for lymphogenic metastases.

Conclusion: Mn-glucarate is an original paramagnetic contrast agent, highly stable, non-toxic, providing *in vivo* intensive MRI imaging of tumor structures, in particular in breast cancer.

Keywords: magnetic resonance imaging, paramagnetic contrast enhancement, Mn(II)-glucarate, Glucaromang, breast cancer, mice, cats

For citation: Usov WYu, Belyanin ML, Bezlepkin AI, Borodin OY, Minin SM, Kobelev E, Lishmanov YuB, Chernyavsky AM, Shimanovsky NL. Preclinical Study of the Mn(II) Complex with Glucaric Acid as an Oncotropic Paramagnetic Contrast Agent for MR Imaging of Malignant Tumors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(5):95–103. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-5-95-103

Введение

Расширение возможностей современной магнитно-резонансной томографической диагностики сегодня определяется как совершенствованием технической базы современных МРТ-сканеров, так и созданием новых контрастирующих препаратов для визуализации патологических процессов и заболеваний [1]. При этом существенно, что до последнего времени новые контрасты – парамагнетики представляли собой неспецифические маркеры повышенной проницаемости гисто-гематических барьеров, не обладая специфичностью к определенным опухолевым, воспалительным процессам или атеросклерозу [2]. Исключением явилось в последнее время лишь гепатоспецифичное соединение гадолиния с гадоксетовой кислотой, селективность накопления которого в паренхиме печени является убедительно доказанной [3]. Однако специфические онкотропные парамагнитные контрастные препараты пока в практике клинической МРТ отсутствуют. Это в заметной степени вызвано тем, что для использования в качестве парамагнетика такого элемента, как гадолиний, обладающего наиболее выраженными парамагнитными эффектами, приходится непременно связывать его с комплексообразователями – дитиопентауксусной кислотой (ДТПА) или ее аналогами, поскольку в свободном состоянии Gd(III) весьма токсичен [4].

Совершенно в противоположном и более благоприятном положении в отношении наличного спектра органо- и патоспецифических препаратов находится радионуклидная томографическая диагностика, и в первую очередь – методы однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), в которой для основного диагностического радионуклида ^{99m}Tc создан весьма широкий ряд именно патофизиологически специфичных препаратов. По счастью, близким химическим аналогом технеция и его соседом по VII столбцу таблицы Менделеева является марганец, обладающий сильными, лишь на 12–15 % уступающими гадолинию, парамагнит-

ными свойствами, и в то же время – важный биологический микроэлемент [5], близкий к ^{99m}Tc по свойствам формирования координационных соединений. Поэтому представляется возможным попытаться создать органо- и патоспецифические соединения – парамагнетики для контрастирования в диагностической МР-томографии на основе применения именно комплексов марганца (II), используя их вместо ^{99m}Tc в технекиевых радиофармпрепаратах и превратив их таким образом в парамагнетики. Этот подход оказался успешным и позволил в эксперименте получить парамагнитные комплексы для визуализации миокарда – Mn(II)-метоксиизобутилизонитрил (Mn(II)-МИБИ [6], и печеночной паренхимы – Mn(II)-ДТПА-ГДОФ [7], опухолей и метастатических поражений ЦНС – Mn(II)-ДМСА [8].

Такие соединения, как комплексы ^{99m}Tc с глюкогептоновой, глюкаровой и другими альдаровыми кислотами – продуктами окисления глюкозы, обладают высоким сродством к опухолям и позволяют визуализировать их даже в случае новообразований размерами 10 мм и менее [9]. Поэтому мы попытались продолжить «изотопный» подход к созданию новых парамагнитных контрастных препаратов, и в частности создать и оценить в эксперименте парамагнетик для визуализации первичной опухоли и метастазов рака молочной железы и других высокозлокачественных новообразований на основе комплекса Mn(II) с глюкаровой кислотой, структурно весьма близкого ^{99m}Tc -глюкарата (рис. 1).

Материал и методы

Методика синтеза парамагнетика

Синтез глюкаровой кислоты осуществлялся следующим образом [10–12]. В фарфоровой чашке емкостью 0,5 л смешивали 54 г D-глюкозы с 320 мл 25 %-ной азотной кислоты (d=1,15). Раствор нагревали на кипящей водяной бане при непрерывном перемешивании стеклянной палочкой. Реакционную смесь нагревали под тягой

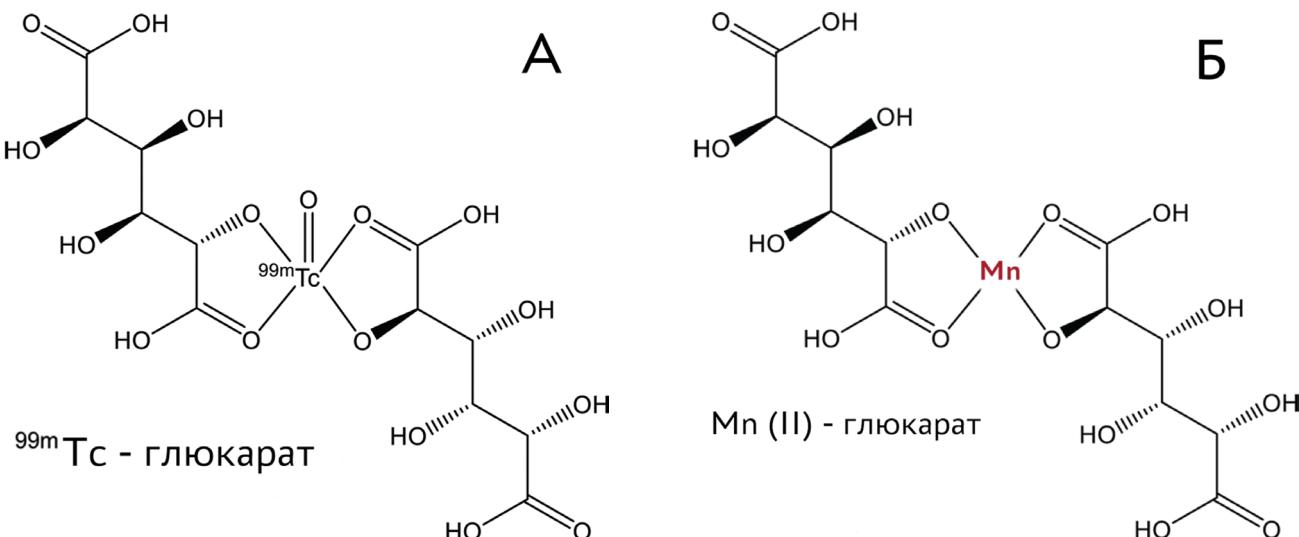


Рис. 1. Структурная формула Mn(II) – глюкарата (Б) в сравнении с глюкаратором технеция-99m (А). Структурные химические формулы комплексов глюкаровой кислоты с ^{99m}Tc -пертехнетатом и Mn(II). Mn(II), ^{99m}Tc формируют, в силу имеющихся доступных химических связей комплексы с двумя хелатирующими молекулами глюкаровой кислоты

Fig. 1. The structural formula of Mn(II) – glucarate (Б) in comparison with Technetium-99m glucarate (А). The structural chemical formulas of glucaric acid complexes with ^{99m}Tc pertechnetate and Mn(II). Mn(II), ^{99m}Tc form complexes with two chelating molecules of glucaric acid due to the available chemical bonds

до прекращения выделения окислов азота, после чего раствор упаривали до образования сиропа, окрашенного в желтовато-коричневый цвет. Полученную сиропообразную массу растворяли в небольшом количестве воды (10 мл) и, продолжая нагревание на водяной бане, постепенно нейтрализовали растертым углекислым калием до щелочной реакции на лакмус. При этом образовывалась хорошо растворимая в воде средняя калиевая соль сахарной кислоты, которую переводили в кислую соль путем обработки уксусной кислотой. Для этого к охлажденному раствору при помешивании добавляли по каплям ледяную уксусную кислоту до тех пор, пока проба хорошо перемешанного раствора не приобретала запаха уксусной кислоты. Полученную смесь оставляли стоять при комнатной температуре в течение 36–48 ч, после чего выпавшие кристаллы монокалиевой соли сахарной кислоты отфильтровывали на воронке Бюхнера и промывали несколькими миллилитрами ледяной воды. Полученный осадок, окрашенный в светло-коричневый цвет, растворяли в небольшом количестве горячей воды (35–40 мл), кипятили в течение 5 мин с 0,5 г активированного угля, фильтровали и фильтрат охлаждали. При охлаждении из фильтрата выпадала малорастворимая в воде чистая монокалиевая соль сахарной кислоты (глюкарат калия), которую отфильтровывали, промывали спиртом и высушивали. Выход составлял 20–22 г.

Определение подлинности проводили по реакции на остаток сахарной кислоты и калий. В пробирку размером 22×3 см с отшлифованной пробкой помещали 1–3 мг вещества, растворяли в 5 мл воды. Раствор окисляли 0,25 М йодатом натрия (NaIO_4). Смесь нагревали 30 мин при 100 °C, охлаждали и добавляли 0,2 мл этиленгликоля. Полученный раствор титровали 0,01 Н гидроокисью натрия (NaOH). Индикатор – метиловый красный. В этих же условиях проводили холостой опыт (без соли сахарной кислоты). Молекула сахарной кислоты при окислении образовывала 6 молекул муравьиной кислоты. Раствор вещества (1:50) давал характерную реакцию на калий (ГФХ, С. 744).

Чистота синтезированного глюкарата калия составляет более 99 %. Формула $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_8\text{K}$. Молекулярная масса 248,24. Точка плавления 188 °C (разложение).

Собственно комплекс Mn(II)-глюкарат (структурная формула см. выше рис. 1) получается из оксида или карбоната марганца(II) и глюкаровой кислоты или глюкарата калия (ч.д.а. или х.ч.), с их смешением в молярных количествах в соотношении 1:2, предпочтительно в виде нанопорошков с частицами 70–80 нм, с добавлением следовых количеств воды, диспергированием и перемешиванием в шаровой мельнице в течение 20–30 мин, далее с растворением в физиологическом растворе и получением в итоге 0,5 М раствора Mn(II)-глюкарата, при pH 6,2–7,8, с последующим определением физико-химических характеристик полученного препарата.

При этом избыток глюкаровой кислоты в растворе составлял 2,0–2,5 %. Непосредственно перед введением инъекционный раствор стерилизовался фильтрацией через микрофильтры типа Millipore с размерами пор 0,22 мкм.

Обследованные животные

Были изучены основные токсикологические свойства по показателям летальности LD_{10} (мл/кг), LD_{50} (мл/кг), LD_{90} (мл/кг) у лабораторных мышей для глюкарата Mn(II) в физиологическом растворе, и также при сочетании с 0,5 М маглюмином (97,5 мг/мл), с 5 % раствором глюкозы, и с 5 % раствором поливинилпирролидона.

Возможности МР-томографической визуализации опухолей были изучены у 9 кошек – амбулаторных ветеринарных пациентов (масса тела $4\ 250 \pm 235$ г, возраст $5,2 \pm 1,1$ года), с установленным диагнозом или с подозрением на рак молочной железы, а также у 4 кошек с злокачественными опухолями шеи или подчелюстной области. Всем им были проведены МР-томографические исследования всего тела с парамагнитным контрастным усилением Mn(II)-глюкарата. Контрольной группой послужили 7 условно здоровых кошек того же веса и возраста (масса тела $4\ 550 \pm 290$ г, возраст $6,1 \pm 1,0$ лет). Животные наркотизировались для обеспечения их неподвижности, находясь на спонтанном дыхании. Для этого внутримышечно вводили золетил-100, в дозе 2 мг/100 г массы тела животного. Исследуемый парамагнитик Mn(II)-глюкарарат в дозе 0,1 ммоль/кг вводили в бедренную вену через периферический катетер 29G.

Исследование органного накопления соединения проводилось на высокопольном МР-томографическом сканере Toshiba Vantage Titan с магнитной индукцией 1,5 Тл. Измерение выполнялось непрерывно, кадрами длительностью 1–2 мин, 60 мин с момента введения контрастного вещества в течение. Во всех случаях порядок проведения полностью соответствовал всем требованиям ветеринарных диагностических исследований, а также Хельсинкской декларации [13]. Кроме визуального анализа, для всех исследованных анатомических локализаций накопление Mn(II)-глюкарата оценивалось по показателю индекса усиления (ИУ), как соотношение интенсивностей МР-сигнала T_1 -ВИ при контрастировании и исходной:

$$\text{Индекс Усиления} = \frac{(\text{Интенсивность } T_1\text{-ВИ})_{\text{КОНТРАСТ}}}{(\text{Интенсивность } T_1\text{-ВИ})_{\text{ИСХОДНАЯ}}}$$

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Origin 6.1 (OriginLab, Texas).

Результаты

Исследование доксичности

В инъекционном растворе Mn(II)-глюкарата 0,5 М свободный марганец отсутствовал в обнаружимых количествах, избыток глюкаровой кислоты, которая в свободном виде обладает антинеопролиферативным действием [14], составлял до 2–2,5 %. Содержание свободного марганца при этом было ниже порога детектирования при ВЭЖХ. Содержание свободного глюкарата составляло до 2,5 %, при pH 6,2–7,8. Релаксивность Mn(II)-глюкарата $R_1 = 4,1 \text{ 1/(с·мМ)}$, осмоляльность $1550 \pm 39 \text{ мОсмоль/ (кг H}_2\text{O)}$, при 37 °C, и вязкость $2,85 \pm 0,15 \text{ мПа·с}$, при 37 °C. При хранении в течение 6 мес высвобождения марганца из комплекса не отмечалось. Константа термодинамической устойчивости составила 17,6–17,9. Показатели острой токсичности при однократном введении представлены в табл. 1.

Таблица 1
Параметры острой токсичности Mn-глюкарата при однократном внутривенном введении лабораторным мышам в стерильном водном растворе,
как среднее \pm среднеквадратичное отклонение

Parameters of acute toxicity of Mn-glucarate, in sterile aqueous solution with a single intravenous injection to laboratory mice, as an average \pm standard deviation

| Препарат | LD ₁₀ , мл/кг | LD ₅₀ , мл/кг | LD ₉₀ , мл/кг |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Mn-глюкарат, 0,5 М, водный р-р | $6,8 \pm 5,0$ | $15,1 \pm 4,7$ | $37,5 \pm 23,8$ |
| Mn-глюкарат, 0,5 М р-р с 0,5М маглюмина (97,5 мг/мл) | $8,7 \pm 4,1$ | $18,5 \pm 4,7$ | $42,9 \pm 23,9$ |
| Mn-глюкарат, 0,5 М р-р, с 5 % раствором глюкозы | $7,1 \pm 5,2$ | $15,3 \pm 3,8$ | $43,2 \pm 17,7$ |
| Mn-глюкарат, 0,5 М р-р, с 5 % раствором поливинилпирролидона | $7,2 \pm 4,7$ | $19,3 \pm 4,5$ | $43,5 \pm 14,7$ |

Фантомное исследование сравнения Mn(II)-глюкарата с Gd-ДТПА

Наряду с определением релаксивности R_1 для Mn(II)-глюкарата, было проведено исследование визуализирующих свойств предложенной диагностической композиции с помощью неантропоморфных фантомов (пластиковые емкости по 100 мл), содержащих контрасты-парамагнетики (Mn(II)-глюкарат и Gd-ДТПА) в

физиологических концентрациях, от 0 до 8 мМ/л. При исследовании визуализирующих свойств *in vitro* на неантропоморфных фантомах, при сравнении фантомных изображений предложенной диагностической композиции и прототипа оказалось, что визуально между ними отличия практически не было (рис. 2). В диапазоне физиологических концентраций – от 0,5 до 2 мМ/л – различия не отмечалось. При количественном анализе интенсивности T_1 -взвешенного изображения показатели степени его усиления ИУ не отличался от такового для Gd-ДТПА. Релаксивность R_1 Mn(II)-глюкарата составляет $4,1 \text{ 1/(мМ·с)}$. При исследовании на том же МР-томографе и в тех же условиях релаксивность R_1 для Gd-ДТПА была определена как более высокая – $4,3 \text{ 1/(мМ·с)}$. Таким образом, фантомные исследования визуализационных свойств в T_1 -взвешенном спин-эхо режиме показали способность Mn(II)-глюкарата обеспечивать эффективное парамагнитное контрастирование при МР-томографии.

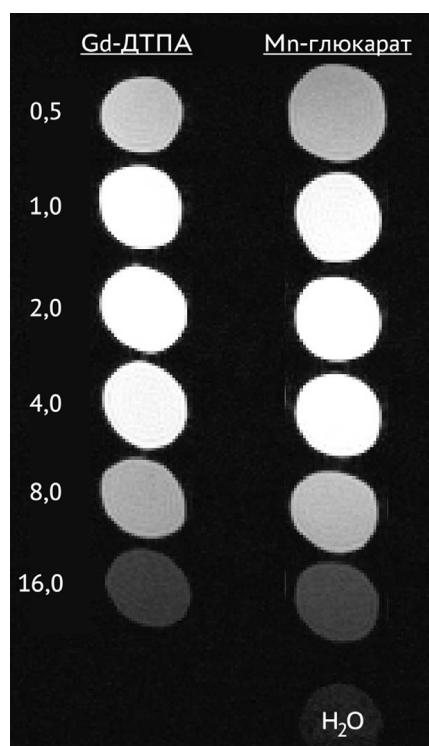


Рис. 2. Сравнение степени усиления интенсивности сигнала T_1 -ВИ жидкостных водных фантомов с различным содержанием в них Mn(II)-глюкарата и Gd-ДТПА. Содержание препаратов в различных фантомах – значения слева в единицах мМ/л, параллельно изображению фантомов с комплексами Gd(III)-ДТПА и Mn(II)-глюкарата соответственно. Можно видеть, что визуально степень достигнутого усиления для того и другого препарата практически одинакова

Fig. 2. Comparison of the degree of signal enhancement T_1 -WI of liquid aqueous phantoms with different contents of Mn(II) glucarate and Gd-DTPA in them. The content of agents in various phantoms is the values on the links, as mM/l, parallel to the image of phantoms with Gd(III)-DTPA and Mn(II)-glucarate complexes, respectively. It can be seen that visually the degree of enhancement achieved for both drugs is almost

МРТ-визуализация животных

Динамика накопления Mn(II)-глюкарата опухолевыми структурами при болюсном введении показала, что его аккумуляция в опухоли носит перфузионно-независимый прогредиентный характер (рис. 3) и обеспечивает в итоге чуть более яркое контрастирование и собственную опухоли, и метастатически пораженных лимфоузлов,

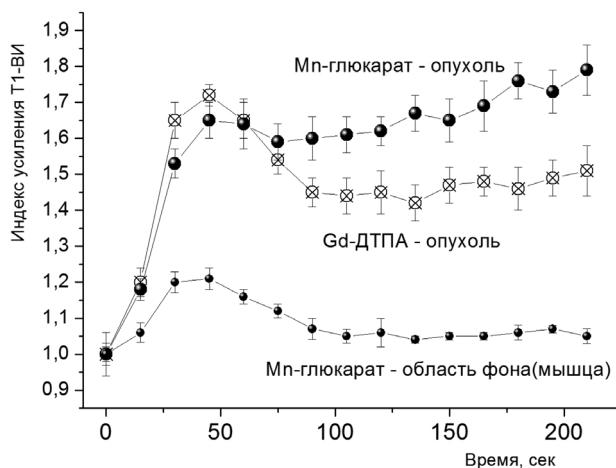


Рис. 3. Сравнение кривых опухолевого и фонового накопления Mn(II)-глюкарата (сплошные кружки) и Gd-ДТПА (перечеркнутые кружки) у кошки при низкодифференцированном раке слюнной железы слева. Оценка интенсивности накопления по значению ИУ демонстрирует кривую содержания в опухоли, типичную для перфузионно-зависимого накопления этого препарата, с заметным компонентом обратного вымывания первоначально поглощенного опухолью соединения и медленным накоплением в опухоли после 80–90 с. Mn(II)-глюкарят прогредиентно накапливается в опухолевых структурах, без заметного обратного вымывания, что более типично для рецепторно- и метаболически связываемых тканью опухоли соединений, и достигает в итоге большей степени усиления T_1 -ВИ

Fig. 3. Comparison of the curves of tumor accumulation of Mn(II)-glucarate (solid circles) and Gd-DTPA (crossed circles) in a cat with low-grade salivary gland cancer on the left. Assessment of accumulation intensity as Enhancement Index demonstrates a tumor content curve typical of perfusion-dependent accumulation of this drug, with a noticeable component of reverse leaching of the compound initially absorbed by the tumor and slow accumulation in the tumor after 80–90 s. Mn(II)-glucarate accumulates progressively in tumor structures, without noticeable reverse leaching, which is more typical for compounds that are receptor- and metabolically bound to tumor tissue, and eventually reaches a greater degree of T_1 -WI enhancement

как при визуальной, так и при количественной оценке (рис. 4), по сравнению с Gd-ДТПА.

При сравнении картины контрастного усиления новообразований с использованием Mn(II)-глюкарата и Gd-ДТПА, как визуально, так и при количественной оценке интенсивности изображения (рис. 4), оказалось, что интенсивность контрастирования Mn(II)-глюкаратором незначительно выше, чем Gd-ДТПА, вероятно за счет отмеченных выше (рис. 3) особенностей кинетики поглощения препарата опухолевой тканью.

Дополнительным аргументом, указывающим на значительные отличия Mn(II)-глюкарата и Gd-ДТПА по механизмам поглощения и выведения, является то, что степень контрастирования почек и мочевого пузыря при выведении Mn(II)-глюкарата невелики и не сопровождаются массивным выходом контраста в просвет мочевого пузыря, как можно видеть на фронтальных постконтрастных сканах с охватом почек и мочевого пузыря (рис. 5А и Б).

Количественная оценка накопления глюкарата Mn(II) в различных патологических и нормальных анатомических структурах при раке молочной железы у животных осуществлялась с использованием показателя индекса усиления T_1 -ВИ спин-эхо изображения, как представлено выше.

Визуальная картина накопления Mn(II)-глюкарата при раке молочной железы у животных очевидно свидетельствовала о высокointенсивной аккумуляции препарата в собственно первичной опухоли, как можно видеть на рис. 6 и 7, и также в метастатически пораженных лимфатических подмышечных узлах (рис. 8).

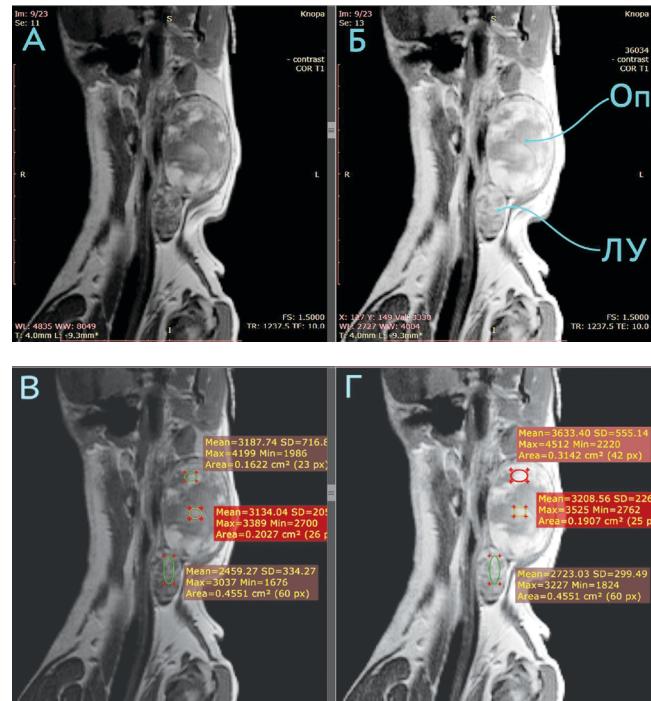


Рис. 4. Сравнение статических постконтрастных сканов области опухолевого поражения у того же животного, что и на рис. 3. T_1 -ВИ в фронтальных плоскостях через толщу опухоли (Оп) и метастатически пораженного ближайшего к опухоли лимфоузла (ЛУ) в левой половине подчелюстной – шейной области, полученные спустя 18–20 мин после введения контраста-парамагнетика. А – после введения Gd-ДТПА, Б – после введения Mn(II)-глюкарата. Оба препарата в одинаковой дозировке 2 мл 0,5 М раствора препарата на 10 кг веса тела животного, внутривенно. В и Г – результаты количественной обработки – определения интенсивности T_1 -ВИ после введения контраста-парамагнетика. В – после введения Gd-ДТПА, Г – после введения Mn(II)-глюкарата. Можно видеть как визуально, так и при количественной оценке, что интенсивность изображения опухоли при использовании Mn(II)-глюкарата выше на 7–15 %

Fig. 4. Comparison of static post-contrast scans of the tumor lesion area in the same animal as in Fig. 8. T_1 -WI in the frontal planes through the thickness of the tumor (Op) and the metastatically affected lymph node closest to the tumor (ЛУ) in the left half of the submandibular-cervical region, obtained 18–20 minutes after the introduction of a paramagnetic contrast. A – after administration of Gd-DTPA, B – after administration of Mn(II)-glucarate. Both drugs in the same dosage are 2 ml of 0.5 M solution of the drug per 10 kg of animal body weight, intravenously. B and Г are the results of quantitative processing – determination of T_1 -WI intensity after conducting a paramagnetic contrast. B – after administration of Gd-DTPA, Г – after administration of Mn(II)-glucarate. It can be seen, both visually and quantitatively, that the intensity of the tumor image when using Mn(II)-glucarate is 7–15 % higher

При этом патологическое накопление в пораженных лимфоузлах в силу анатомического расположения молочных желез по нижнепередней поверхности грудной клетки и по передней поверхности брюшной полости у кошек носило двусторонний характер (рис. 8).

При наличии метастатического поражения легкого (рис. 9) оно также аккумулировало Mn(II)-глюкаратор и позволяло визуализировать его по T_1 -ВИ. У четырех кошек при этом отмечались также кардиотоксические эффекты проводимой химиотерапии рака молочной железы, в частности клинические проявления сердечной недостаточности, обусловливающие выраженное контрастирование миокарда диффузного характера, со значительным индексом усиления (рис. 9Б, табл. 2).

Таким образом, представленные здесь результаты экспериментального исследования у животных позволяют считать, что Mn(II)-глюкаратор представляет собой малоопасное парамагнитное соединение, с достаточно высокой релаксивностью R_1 , обладающее высоким срод-

Таблица 2

Показатель индекса усиления T_1 -ВИ спин-эхо для опухолевых и нормальных тканей у кошек с раком молочной железы и здоровых контрольных животных

Index of T_1 -WI enhancement of spin echo scans for the tumor and normal tissues in cats with breast cancer and in healthy control animals

| Область исследования | Рак молочной железы (n = 9) | Контрольные условно здоровые животные (n=7) |
|---|------------------------------------|---|
| Опухоль молочной железы – периферические отделы | $1,78 \pm 0,082$ ($p < 0,02$) | $1,05 \pm 0,07$ |
| Опухоль молочной железы – центральные отделы | $1,40 \pm 0,25$ ($p < 0,02$) | $1,03 \pm 0,08$ |
| Метастатически пораженные лимфатические узлы – правосторонние аксилярные (выявлены у 6 животных из 9, всего 11 локализаций) | $1,49 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) | $1,03 \pm 0,07$ |
| Метастатически пораженные лимфатические узлы – левосторонние аксилярные (выявлены у 7 животных из 9, всего 10 локализаций) | $1,41 \pm 0,09$ ($p < 0,05$) | $1,02 \pm 0,08$ |
| Метастазы опухоли молочной железы в легкие. (выявлены у 5 животных из 9) | $3,05 \pm 0,62$ ($p < 0,005$) | $1,09 \pm 0,12$ |
| Миокард левого желудочка и межжелудочковой перегородки | $1,36 \pm 0,17$ ($p > 0,05$) | $1,32 \pm 0,12$ |
| Мышцы – длинные разгибатели спины | $1,02 \pm 0,04$ ($p > 0,05$) | $1,03 \pm 0,05$ |
| Печень | $1,22 \pm 0,09$ ($p > 0,05$) | $1,27 \pm 0,12$ |
| Селезенка | $1,37 \pm 0,07$ ($p > 0,05$) | $1,42 \pm 0,11$ |
| Правая почка | $1,32 \pm 0,09$ ($p > 0,05$) | $1,35 \pm 0,09$ |
| Левая почка | $1,35 \pm 0,11$ ($p > 0,05$) | $1,354 \pm 0,15$ |

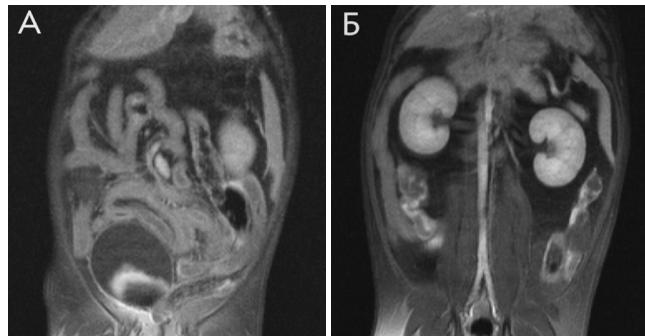


Рис. 5. Постконтрастные T_1 -ВИ изображения брюшной полости (А) и забрюшинного пространства (Б) кошки с опухолью молочной железы, спустя 20 мин после введения Mn(II)-глюкарата. Можно видеть минимальное следовое проникновение контраста-парамагнетика в области мочевого пузыря (А), а также слабоинтенсивное контрастирование почек Mn(II)-глюкаратором (Б), свидетельствующие об отсутствии активной фильтрации и выведения контраста-парамагнетика почками

Fig. 5. Post-contrast T_1 -WI images of the abdominal cavity (A) and retroperitoneal space (B) of a cat with a breast tumor, 20 minutes after administration of Mn(II)-glucarate. One can see minimal trace penetration of the paramagnetic contrast in the bladder area (A), as well as low-intensity contrast of the kidneys with Mn(II)-glucarate (B), indicating the absence of active filtration and excretion of the paramagnetic contrast by the kidneys

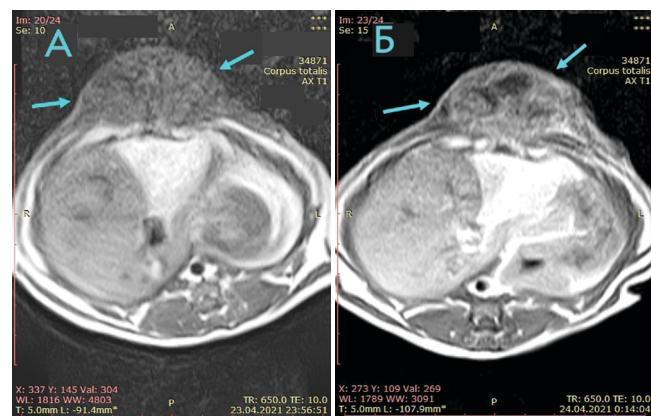


Рис. 6. Картина контрастного усиления первичной опухоли при раке молочной железы у кошки, при парамагнитном контрастном усилении МРТ с помощью глюкарата Mn(II). А – исходное бесконтрастное T_1 спин-эхо аксиальное изображение, полученное на уровне середины молочной железы, при $TR = 650$ мс, $TE = 10$ мс, Б – идентичное по параметрам изображение спустя 10–12 мин после внутривенного введения Mn(II)-глюкарата в дозе 2 мл 0,5 М раствора на 10 кг массы тела животного. На обоих изображениях (А и Б) опухоль отмечена стрелками

Fig. 6. The picture of contrast enhancement of the primary tumor in breast cancer in an animal (cat), with paramagnetic contrast enhancement of MRI using Mn(II) glucarate. A is the initial contrast-free T_1 spin – echo axial image obtained at the level of the middle of the breast, at $TR = 650$ ms, $TE = 10$ ms, Б – image 10–12 minutes after intravenous administration of Mn(II)-glucarate at a dose of 2 ml of 0.5 M solution per 10 kg of animal body weight. The same parameters of repetition times and echo. In both images (A and Б), the tumor is marked with arrows



Рис. 7. Картина фронтальных срезов спин-эха T_1 -ВИ, с подавлением сигнала от жировой ткани, с визуализацией первичной опухоли – рака молочной железы у кошки. А – исходное бесконтрастное T_1 спин-эхо фронтальное изображение, полученное на уровне середины толщины опухоли, при $TR = 1420$ мс, $TE = 10$ мс. Б – изображение спустя 10–12 мин после внутривенного введения Mn(II)-глюкарата в дозе 2 мл 0,5 М раствора на 10 кг массы тела животного. Т же параметры времен повторения и эхо. На обоих изображениях (А и Б) опухоль отмечена стрелкой. После парамагнитного контрастирования Mn(II)-глюкаратором обращает на себя внимание контрастное усиление пораженной цепочки лимфоузлов – усиленная визуализация по левому краю опухоли и затем в сторону к подмышечной области слева

Fig. 7. The picture of frontal sections in the T_1 -WI spin echo, with suppression of the signal from adipose tissue, with visualization of the primary tumor - breast cancer in a cat. A is the initial contrast-free T_1 spin-echo frontal image obtained at the level of the middle of the tumor thickness, at $TR = 1420$ ms, $TE = 10$ ms. Б – image 10–12 minutes after intravenous administration of Mn(II)-glucarate in a dose of 2 ml of 0.5 M solution per 10 kg of animal body weight. The same parameters of repetition times and echo. In both images (A and Б), the tumor is marked with arrows. After paramagnetic contrast with Mn(II)-glucarate, the contrast enhancement of the affected chain of lymph nodes is noteworthy – enhanced visualization along the left edge of the tumor and then to the axillary region on the left

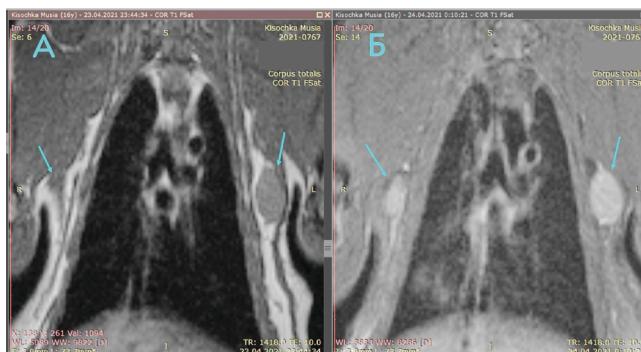


Рис. 8. T₁-ВИ спин-эхо метастатически пораженных подмышечных лимфатических узлов кошки с раком молочной железы слева и справа. TR = 1418 мс, TE = 10 мс. А – исходное бесконтрастное

T₁ спин-эхо фронтальное изображение, полученное на уровне подмышечных впадин. Б – изображение спустя 10–12 мин после внутривенного введения Mn(II)-глюкарата в дозе 2 мл 0,5 М раствора на 10 кг массы тела животного. Лимфатические узлы в плоскости срезов отмечены стрелками, при этом постконтрастное усиление их (изображение Б) весьма выражено по интенсивности. Также обращает внимание постконтрастное локальное усиление T₁-ВИ в области нижней доли правого легкого.

Fig. 8. T₁-WI spin-echo of metastatically affected axillary lymph nodes of a cat with breast cancer, both left and right. TR = 1418 ms, TE = 10 ms. A is the original contrast-free T₁ spin-echo frontal image obtained at the level of the armpits. Б – image 10–12 minutes after intravenous administration of Mn(II)-glucarate at a dose of 2 ml of 0.5 M solution per 10 kg of animal body weight. The lymph nodes in the plane of the slices are marked with arrows, while their post-contrast enhancement (image Б) is very pronounced in intensity. Attention is also drawn to the post-contrast enhancement of T₁-WI in the lower lobe of the right lung.

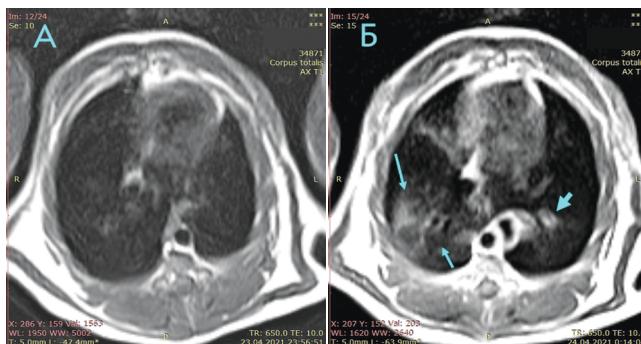


Рис. 9. Исходное бесконтрастное (А) и постконтрастное (после введения Mn(II)-глюкарата, Б) T₁ спин-эхо изображения органов грудной клетки на уровне середины левого желудочка сердца – нижних долей легких. Стрелками (тонкие – в области правого легкого, толстые – прикорневые слева) отмечены очаги опухолевого метастатического накопления Mn(II)-глюкарата в толще паренхимы нижних долей легких, больше справа. Одновременно обращает на себя внимание выраженное диффузное усиление изображения миокарда при контрастировании Mn(II)-глюкаратором

Fig. 9. The initial contrast-free (A) and post-contrast (after administration of Mn(II)-glucarate, Б) T₁ spin-echo images of the chest organs at the level of the middle of the left ventricle of the heart – the lower lobes of the lungs. The arrows (thin – in the area of the right lung, thick – basally on the left) indicate foci of tumor metastatic accumulation of Mn(II)-glucarate in the thickness of the parenchyma of the lower lobes of the lungs, more on the right. At the same time, attention is drawn to the pronounced diffuse enhancement of the myocardial image when contrasting with Mn(II)-glucarate

ством к злокачественным образованиям и позволяющее осуществить контрастирование как первичных, так и метастатических опухолевых структур.

Обсуждение

До сих пор единственным очевидно успешным примером создания и внедрения в клиническую практику парамагнитного контрастного препарата с высокой ор-

ганиной специфичностью является комплекс Gd(III) с гадоксетовой кислотой (препарат Примовист компании Шеринг–Байер) [2], который в более чем половине введенной дозы накапливается в паренхиме печени, за счет активного поглощения именно сохранными гепатоцитами [3]. Другие парамагнетики, используемые в клинике, представляют собой неспецифические маркеры повышенной при различных патологических состояниях и заболеваниях проницаемости гистогематических барьера [2].

В то же время радиофармпрепараты, используемые сегодня в динамических сцинтиграфических и ОФЭКТ/КТ исследованиях, являются органо- и патоспецифичными, что повышает их диагностическую информативность, позволяя охарактеризовать определенные особенности патологического процесса количественно. Поэтому представляется весьма целесообразным попытаться реализовать такой подход и в области парамагнитного контрастного усиления как важнейшей диагностической процедуры в МРТ [15]. В последние годы в эксперименте изучались возможности получения патоспецифичных контрастов-парамагнетиков для диагностики наиболее социально-важных заболеваний. Оказалось, что такой подход возможен. В частности, комплекс Mn(II)-ДМСА проявляет высокую тропность к опухолям различных локализаций [16], заметную опухолетропность определяет также комплекс Mn(II) с гексаметилпропиленами-ноксимом [17], а селективное накопление в миокарде продемонстрировал комплекс Mn (II) с метоксизобутилизонитрилом [6]. Учитывая, что такие соединения, как ^{99m}Tc-глюкаратор и ^{99m}Tc-глюкогептонат, также являются эффективными в ОФЭКТ/КТ визуализации опухолевых поражений молочной железы [18], повреждений миокарда [19, 20] и головного мозга [21–23], представляется целесообразным изучить возможность использования глюкаровой кислоты в составе не только радиофармпрепарата ^{99m}Tc при ОФЭКТ, но и контраста-парамагнетика в комплексе с Mn(II) при контрастировании в МРТ.

В нашем исследовании мы в токсикологическом фрагменте – оценке токсичности препарата у лабораторных мышей – убедились, что комплекс Mn(II) с глюкаровой кислотой по основному токсикологическому показателю LD₅₀ – относится к группе 4 (малоопасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76. Этого, вообще говоря, следовало и ожидать, поскольку глюкаровая кислота в чистом виде хорошо известна как препарат для профилактики опухолевого роста и повреждений [14, 24]. В настоящее время ведется полноценное токсикологическое исследование Mn(II)-глюкарата. Применяя Mn(II)-глюкаратор в обычной для парамагнетиков дозе 2 мл 1 М раствора на 10 кг веса тела оказывается возможным достичь интенсивного усиления изображения не только собственно первичной опухоли (рис. 6, 7), но и лимфогенных (рис. 8) и отдаленных гематогенных (рис. 9) метастазов.

Кинетика накопления Mn(II) глюкарата в опухоли при раке молочной железы, как представлено на рис 2, достаточно медленная (десятки секунд–минуты) и не перфузионно-зависимая, отличаясь как от Gd-ДТПА, так и хорошо известной кинетики поглощения ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы [25]. За счет прогредиентного характера поглощения Mn(II)-глюкарата в опухоли, интенсивность ее контрастирования при использовании Mn(II)-глюкарата даже несколько выше, чем с Gd-ДТПА (рис. 3), хотя по показателю релаксивности R₁ Mn(II)-глюкаратор уступает Gd-ДТПА. Это согласуется с доказанными ранее преимуществами ^{99m}Tc-глюкарата при ОФЭКТ/КТ перед МРТ с контрастным усилением в диагностике рецидивных опухолей [26]. Однако воз-

можность использования Mn(II)-глюкарата в качестве биологического маркера какого либо определенного физиологического или патофизиологического процесса по нашим, пока еще первоначальным, результатам при этом пока неясна. Впрочем, нельзя исключать, что какой-либо из кинетических параметров поглощения Mn(II)-глюкарата может оказаться взаимосвязанным с показателями жизнеспособности опухоли.

Мы вполне понимаем, что недостатком нашего исследования было то, что непосредственно тканевые механизмы поглощения Mn(II)-глюкарата опухолью мы здесь не исследовали, оценивая на текущем этапе лишь функциональную пригодность препарата для контрастированной МРТ-визуализации опухолей и его безопасность.

Глюкаровая кислота в качестве радиофармпрепарата, будучи помечена ^{99m}Tc , зарекомендовала себя в качестве высокоэффективного средства визуализации не только опухолевых, но и ишемических поражений сердца [19, 20, 27] и головного мозга [21, 27]. В ходе нашего исследования эта способность также нашла свое подтверждение. В частности, как можно видеть из табл. 2, и из рис. 8 и 9, у пациентов при поражении сердца диффузного характера препарат накапливается в дозировке, достаточной для визуализации этого повреждения. Это

свойство требует дальнейшего углубленного исследования в группах с различным по генезу и тяжести повреждением сердца, но уже имеющиеся результаты показывают, что Mn(II)-глюкарят может служить для активного контрастирования поврежденных структур сердца на фоне основного заболевания – рака молочной железы.

Рискнем здесь также предположить, что и другие кислоты группы альдаровых кислот, и глюкогептонавая кислота и ее аналоги также могут оказаться основой для высокоеффективных нетоксичных опухолетропных парамагнитных контрастных диагностических и терапевтических препаратов на основе их комплексообразования с Mn(II) [28].

Таким образом, в заключение следует сделать выводы, что во-первых – о безопасности применения в эксперименте Mn(II)-глюкарата в качестве парамагнитного контрастного препарата для МР-томографии, и во-вторых – о функциональной пригодности его для визуализации злокачественных новообразований.

Целесообразно дальнейшее максимально широкое исследование Mn(II)-глюкарата с целью создания на его основе возможной лекарственной формы, а также для объективизации реального клинического спектра его применения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Тулупов А.А., Коростышевская А.М., Савелов А.А., Станкевич Ю.А., Богомякова О.Б., Василькив Л.М., Петровский Е.Д., Журавлева К.В., Сагдеев Р.З. Магнитный резонанс в оценке циркуляции и массопереноса у человека // Известия Академии наук. Серия химическая. 2021. №12. С. 2266-2277. EDN FGDRYD.
2. Кармазановский Г.Г., Шимановский Н.Л. Контрастные средства для лучевой диагностики: Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 672 с. ISBN 978-5-9704-6604-9. <https://doi.org/10.33029/9704-6604-9-CARD2-2022-1-672>. EDN JRSNYO.
3. Шимановский Н.Л. Оценка морфологических изменений и функции гепатобилиарной системы с помощью гадоксетовой кислоты (Примовиста) // Анналы хирургической гепатологии. 2014. №19(2). С. 42-48. EDN SFGUVJ.
4. Соседова Л.М., Титов Е.А., Новиков М.А., Вокина В.А., Рукавишников В.С. Оценка токсических эффектов магнитоконтрастирующего диагностического гадолиний-содержащего нанокомпозита // Гигиена и санитария. 2019. №98(10). С. 1161-1165. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1161-1165>. EDN SUZNS.
5. Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга // Микроременты в медицине. 2018. №19(1). С. 5-13. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13>. EDN XODDR.
6. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Кодина Г.Е., Афанасьев С.А., Безлекин А.И., Гуляев В.М., Шимановский Н.Л. МР-томография миокарда с парамагнитным контрастным усилением Mn-метоксизонитрилом (Mn-МИБИ) в эксперименте // Медицинская визуализация. 2016. №20(1). С. 31-38. EDN VWOIHN.
7. Белянин М.Л., Бородин О.Ю., Новожесева Т.П., Подъяблонский А.С., Белоусов М.В., Субботина О.А., Усов В.Ю., Шимановский Н.Л. Исследование накопления нового гепатотропного парамагнитного контрастного препарата – комплекса Mn(II) с 2-(2-карбоксиметил-(4-гексадецилоксифенилкарбамоилметил)-аминоэтил-(4-гексадецилоксифенилкарбамоилметил)-аминоуксусной кислотой (Mn-ДТПА-ГДОФ) печенью и другими тканями *in vivo* при различных экспериментальных моделях повреждения печени у крыс // Химико-фармацевтический журнал. 2024. №58(1). С. 7-34. doi:10.30906/0023-1134-2024-58-1-27-34. EDN NPBGCP.
8. Усов В.Ю., Филимонов В.Д., Белянин М.Л., Безлекин 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-димеркарбонитарной кислотой (сукцимантаг) // Медицинская визуализация. 2019. №23(3). С. 133-143. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-133-143>. EDN QIQKZD.
9. Santra A, Kumar R, Sharma P. Use of ^{99m}Tc -Glucoheptonate as a Tracer for Brain Tumor Imaging: an Overview of its Strengths and Pitfalls // Indian J Nucl Med. 2015. No. 30(1). P. 1-8. <https://doi.org/10.4103/0972-3919.147525>.
10. Методы химии углеводов / Пер. с англ. / Под ред. Н.К.Кочеткова. М.: Мир, 1967. 221 с.
11. Жданов Ю.А., Дорофеенко Г.Н., Корольченко Г.А., Богданова Г.В. Практикум по химии углеводов. М.: Росиздат, 1963. 276 с.
12. Коренман И.М. Фотометрический анализ. Методы определения органических соединений. М.: Химия, 1975. С. 173, 180.
13. Petkov CI, Flecknell P, Murphy K, Basso MA, Mitchell AS, Hartig R, Thompson-Irwin S. Unified Ethical Principles and an Animal Research 'Helsinki' Declaration as Foundations for International Collaboration // Curr Res Neurobiol. 2022. No. 3. P. 100060. <https://doi.org/10.1016/j.criur.2022.100060>.
14. Патент № 2328294 С1. Российская Федерация. МПК A61K 33/04, A61K 31/07, A61K 31/191. Средство для профилактики рака. № 2006140723/15; заявл. 20.11.2006; опубл. 10.07.2008 / В.Г.Беспалов, В.А.Александров, Л.В.Миронова, А.С.Петров; заявитель: ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н.Петрова Росздрава. EDN MVBTDI.
15. Alcantara D, Leal MP, García-Bocanegra I, García-Martín ML. Molecular Imaging of Breast Cancer: Present and Future Directions // Front Chem. 2014. No. 2. P.112. <https://doi.org/10.3389/fchem.2014.00112>.
16. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Коваленко А.Ю., Безлекин А.И., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л. Исследование комплекса Mn(II) с димеркарбонитарной кислотой как парамагнитного вещества для контрастного усиления при МР-томографии злокачественных фиброзно-эпителиальных опухолей в эксперименте // Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2017. №7(4). С. 108-116. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-4-108-116>.
17. 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 гексаметолпропиленамиоксимом в качестве парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований // Лучевая диагностика и терапия. 2019. №2(10). С. 42-49.
18. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. Получение и оценка визуализационных возможностей нового отечественного онкотропного препарата Mn-глюкарата при раке молочной железы // Конгресс российского общества рентгенологов и радиологов: Сборник тезисов, Москва, 08–10 ноября 2022 г. СПб.: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. С. 222-223. EDN ZLBBOI.
19. Willerson JT. Detection of Acute Myocardial Infarcts by Infarct-Avid Imaging // J Nucl Med. 1991. No. 32(2). P. 269-71.
20. Liu Z, Barrett HH, Stevenson GD, Kastis GA, Bettan M, Furenlid LR, Wilson DW, Pak KY. High-Resolution Imaging with ^{99m}Tc -Gluccarate for Assessing Myocardial Injury in Rat Heart Models Exposed to Different Durations of Ischemia with Reperfusion // J Nucl Med. 2004. No. 45(7). P. 1251-1259.
21. Waxman AD, Tanasescu D, Siemsen JK, Wolfstein RS. Technetium-99m-Glucoheptonate as a Brain-Scanning Agent: Critical Comparison with Pertechnetate // J Nucl Med. 1976. No. 17. P. 345-348.
22. Houson H, Mdzinarishvili A, Gali H, Sidorov E, Awasthi V. PET Detection of Cerebral Necrosis Using an Infarct-Avid Agent 2-Deoxy-2-[^{18}F]Fluoro-D-Glucaric Acid (FGA) in a Mouse Model of the Brain Stroke // Mol Imaging Biol. 2020. No. 22(5). P. 1353-1361. <https://doi.org/10.1007/s11307-020-01513-9>.
23. Белицкая Е.Д., Димитрева В.А., Козлов А.Н., Олейников В.А., Залыгин А.В. Радиофармакевтические препараты для диагностики злокачественных новообразований, неспецифичных к глюкозе // Биоорганическая химия. 2023. №49(6). С. 575-590. <https://doi.org/10.31857/S0132342323060039>

24. Zhang D, Jin Q, Gao M, Jiang C, Ni Y, Zhang J. Untiring Pursuit for Glucarate-Based Molecular Imaging Probes // Mol Imaging Biol. 2021. No. 23(3). P. 310-322. <https://doi.org/10.1007/s11307-020-01564-y>
25. Cheng D., Rusckowski M., Wang Y., Liu Y., Liu G., Liu X., Hnatowich D. A Brief Evaluation of Tumor Imaging in Mice with 99m Tc-Glucarate Including a Comparison with 18 F-FDG // Curr Radiopharm. 2011. No. 4 (1). P. 5-9.
26. Santra A, Sharma P, Kumar R, Bal C, Kumar A, Julka PK, Malhotra A. Comparison of Glucoheptonate Single Photon Emission Computed Tomography and Contrast-Enhanced MRI in Detection of Recurrent Glioma // Nucl Med Commun. 2011. No. 32(3). P. 206-11. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328341c3e9>.
27. Khaw BA. The Current Role of Infarct Avid Imaging // Semin Nucl Med. 1999. No. 29(3). P. 259-70. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(99\)80014-2. PMID: 10433340.](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(99)80014-2)
28. Кустова Т.В., Данилова Е.А., Синицын А.М. Комплексные соединения с марганцем на основе производных 3,5-диамино-1,2,4-триазола. Синтез и перспективы применения // Жидкие кристаллы и их практическое использование. 2020. №20(2). С. 35-44. <https://doi.org/10.18083/LCAppl.2020.2.35>.

REFERENCES

1. Tulupov AA, Korostyshevskaya AM, Savelov AA, Stankevich YuA, Bogomyakova OB, Vasilkiv LM, Petrovskiy ED, Zhuravleva KV, Sagdeev RZ. Magnetic Resonance in the Assessment of Circulation and Mass Transfer in Humans. *Izvestiya Akademii Nauk. Seriya Khimicheskaya = Proceedings of the Academy of Sciences. The Chemical Series.* 2021;(12):2266-2277 (In Russ.). EDN FGDYRD.
2. Karmazanovskiy GG, Shimanovskiy NL. *Kontrastnye Sredstva dlya Luchevoy Diagnostiki = Contrast Agents for Radiation Diagnostics: a Guide.* Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2022. 672 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-6604-9. doi:10.33029/9704-6604-9-CARD2-2022-1-672. EDN JRSNYO.
3. Shimanovsky NL. Assessment of Morphological Changes and Function of the Hepatobiliary System Using Gadoxetic Acid (Primovist). *Annals Khirurgicheskoy Gepatologii = Annals of Surgical Hepatology.* 2014;19(2):42-48 (In Russ.). EDN SFGUVJ.
4. Sosedova LM, Titov EA, Novikov MA, Fokina VA, Rukavishnikov VS. Assessment of Toxic Effects of Magnetically Contrasting Diagnostic Gadolinium-Containing Nanocomposite. *Gigiyena i Sanitariya = Hygiene and Sanitation.* 2019; 98(10):1161-1165 (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-10-1161-1165>. EDN SUZNS.
5. Skalny AV. Evaluation and Correction of Elemental Status of the Population as a Perspective Direction of National Healthcare and Environmental Monitoring. *Mikroelementy v Meditsine = Microelements in Medicine.* 2018;19(1):5-13 (In Russ.). <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13>. EDN XODDRR.
6. Usov W.Yu, Belyanin ML, Kodina GE, Afanasyev SA, Bezlepkin AI, Gulyaev VM, Shimanovsky N L. Myocardial MRI Using Paramagnetic Contrast Enhancement with Manganese – Metoxysobutylisonitrile (Mn-MIBI) in Animals. *Meditinskaya Vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2016;20(1):31-38 (In Russ.). EDN VWOIHH.
7. Belyanin ML, Borodin OYu, Novozheeva TP, Pod'yablonskiy AS, Belousov MV, Subbotina OA, Usov W.Yu, Shimanovsky NL. Study of Organ Hepatic Uptake of a New Hepatotropic Paramagnetic Contrast Manganese (II) Complex with 2-(2-Carboxymethyl-(4-Hexadecyloxyphenyl-Carbamoyl-Methyl)-Aminoethyl)-Aminoethyl-(4-Hexadecyl-Oxyphenyl-Carbamoyl Methyl)-Aminoacetic Acid (Mn-DTPA-GDOF) In Vivo in Some Experimental Models of Liver Damage in Rats. *Khimiko-Farmatsevticheskij Zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2024;58(1):7-34 (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2024-58-1-27-34>. EDN NPBGP.
8. Usov W.Yu., Filimonov V.D., Belyanin M.L., Bezlepkin A.I., Luchich M.A., Kovalenko A.Yu., Rogovskaya Yu.V., Shimanovsky 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). *Meditinskaya Vizualizatsiya = Medical Visualization.* 2019;(3):133-143 (In Russ.). <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-3-133-143>. EDN QIQKZD.
9. Santra A, Kumar R, Sharma P. Use of 99m Tc-Glucarate-Glucoheptonate as a Tracer for Brain Tumor Imaging: an Overview of its Strengths and Pitfalls. *Indian J Nucl Med.* 2015;30(1):1-8. <https://doi.org/10.4103/0972-3919.147525>.
10. *Metody Khimii Uglevodov = Methods of Carbohydrate Chemistry.* Ed. by N.K. Kochetkov. Moscow, Mir Publ., 1967. 221 p. (In Russ.).
11. Zhdanov Yu A, Dorofeenko G N, Korolchenko G A, Bogdanova G V. *Praktikum po Khimii Uglevodov = Practicum on the Chemistry of Carbohydrates.* Moscow, Rosvuzizdat Publ., 1963. 276 p. (In Russ.).
12. Korenman IM. Photometric Analysis. *Fotometricheskiy Analiz. Metody Opyredeniya Organicheskikh Soyedineniy = Methods for the Determination of Organic Compounds.* Moscow, Khimiya Publ., 1975. P. 173, 180 (In Russ.).
13. Petkov CI, Flecknell P, Murphy K, Basso MA, Mitchell AS, Hartig R, Thompson-Iritani S. Unified Ethical Principles and an Animal Research 'Helsinki' Declaration as Foundations for International Collaboration. *Curr Res Neurobiol.* 2022;3:100060. <https://doi.org/10.1016/j.crn.2022.100060>.
14. Patent No. 2328294 C1. Russian Federation. IPC A61K 33/04, A61K 31/07, A61K 31/191. *Sredstvo dlya Profilaktiki Raka = Cancer Prevention Agent.* No. 2006140723/15; application 20.11.2006; publ. 10.07.2008 by V.G.Bespalov, V.A.Alexandrov, L.V.Mironova, A.S.Petrov; applicant of the State Research Institute of Oncology named after Prof. N.N. Petrov of Roszdrav (In Russ.). EDN MVBTDI.
15. Alcantara D, Leal MP, García-Bocanegra I, García-Martín ML. Molecular Imaging of Breast Cancer: Present and Future Directions. *Front. Chem.* 2014;2:112. <https://doi.org/10.3389/fchem.2014.00112>.
16. Usov W.Yu, Belyanin M.L, Kovalenko A.Yu, Bezlepkin A.I, Filimonov V.D, Shimanovsky N.L. Investigation of the Mn(II) Complex with Dimercaptosuccinic Acid as a Paramagnetic Agent for Contrast Enhancement in MR Tomography of Malignant Fibrous Epithelial Tumors in an Experiment. *Rossiyskiy Elektronnyy Zhurnal Luchevoy Diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology.* 2017;7(4):108-116 (In Russ.). <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2017-7-4-108-116>.
17. Usov W.Yu, Belyanin ML, Filimonov VD, Danilets MG, Milto IV, Vesnina ZhV, Zorkaltsev MA, Luchich MA, Shimanovsky NL. Theoretical Basis and Experimental Study of The Mn(II) Complex with Hexamethylpropyleneaminoxim as a Paramagnetic Contrast Agent for the Imaging of Malignant Tumors. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya = Diagnostic Radiology and Therapy.* 2019;2(10):42-49 (In Russ.).
18. Usov W.Yu, Belyanin ML, Borodin OY. Obtaining and Evaluating the Visualization Capabilities of a New National Oncotropic Agent Mn-Glucarate for Breast Cancer. *Kongress Rossiyskogo Obozchestva Rentgenologov i Radiologov = Congress of the Russian Society of Radiologists and Radiologists.* Collection of Abstracts, Moscow, 08-10 November, 2022. St. Petersburg, *Chelovek i yego Zdorov'ye* Publ., 2022. P. 222-223 (In Russ.). EDN ZLBBOI.
19. Willerson JT. Detection of Acute Myocardial Infarcts by Infarct-Avid Imaging. *J Nucl Med.* 1991;32(2):269-71.
20. Liu Z, Barrett HH, Stevenson GD, Kastis GA, Bettan M, Furenlid LR, Wilson DW, Pak KY. High-Resolution Imaging with 99m Tc-Glucarate for Assessing Myocardial Injury in Rat Heart Models Exposed to Different Durations of Ischemia with Reperfusion. *J Nucl Med.* 2004;45(7):1251-1259.
21. Waxman AD, Tanasescu D, Siemsen JK, Wolfstein RS. Technetium-99m-Glucoheptonate as a Brain-Scanning Agent: Critical Comparison with Perertechnetate. *J Nucl Med.* 1976;17:345-348.
22. Houson H, Mdzinarishvili A, Gali H, Sidorov E, Awasthi V. PET Detection of Cerebral Necrosis Using an Infarct-Avid Agent 2-Deoxy-2-[18 F] Fluoro-D-Glucaric Acid (FGA) in a Mouse Model of the Brain Stroke. *Mol Imaging Biol.* 2020;22(5):1353-1361. <https://doi.org/10.1007/s11307-020-01513-9>.
23. Belitskaya ED, Dmitrieva VA, Kozlov AN, Oleinikov VA, Zalygin AV. Radio-pharmaceuticals for Oncology Nonspecific to Glucose (PET AND SPECT). *Bioorganicheskaya Khimiya = Bioorganic Chemistry.* 2023;49(6):575-590 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S013234232060039>.
24. Zhang D, Jin Q, Gao M, Jiang C, Ni Y, Zhang J. Untiring Pursuit for Glucarate-Based Molecular Imaging Probes. *Mol Imaging Biol.* 2021;23(3):310-322. doi: 10.1007/s11307-020-01564-y.
25. Cheng D., Rusckowski M., Wang Y., Liu Y., Liu G., Liu X., Hnatowich D. A Brief Evaluation of Tumor Imaging in Mice with 99m Tc-Glucarate Including a Comparison with 18 F-FDG. *Curr Radiopharm.* 2011;4(1):5-9.
26. Santra A, Sharma P, Kumar R, Bal C, Kumar A, Julka PK, Malhotra A. Comparison of Glucoheptonate Single Photon Emission Computed Tomography and Contrast-Enhanced MRI in Detection of Recurrent Glioma. *Nucl Med Commun.* 2011;32(3):206-11. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e328341c3e9>.
27. Khaw BA. The Current Role of Infarct Avid Imaging. *Semin Nucl Med.* 1999;29(3):259-70. [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(99\)80014-2. PMID: 10433340](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(99)80014-2).
28. Кустова Т.В., Данилова Е.А., Синицын А.М. Комплексные соединения с марганцем на основе производных 3,5-диамино-1,2,4-триазола. Синтез и перспективы применения // Жидкие кристаллы и их практическое использование. 2020. №20(2). С. 35-44. <https://doi.org/10.18083/LCAppl.2020.2.35>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.05.2024. Принята к публикации: 25.06.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.05.2024. Accepted for publication: 25.06.2024.