Український Радіологічний Журнал
© ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України (2010) **УРЖ 2010; 18:** 359–366

*В.Ю. Усов[1],
М.Л. Белянин[2],
А.И. Безлепкин[1],
О.Ю. Бородин[1],
В.Д. Филимонов[2]

[1] НДІ кардіології СВ РАМН, Томськ,
[2] Національний дослідний політехнічний університет, Томськ, Росія

Парамагнітне контрастування пухлинних уражень легень пентамангом 1,0 М в експерименті

Experimental paramagnetic contrast of lung tumors with Pentamang 1.0 M

Цель работы: Оценить способность усиливать изображение высокомолекулярного раствора М1 диетилентриаминпентаацетата марганца (II) (пентаманг 1М) в качестве парамагнитного контрастного вещества для выявления опухолей легких и метастазов опухолей при помощи Т1-взвешенной МРТ у собак.

Материалы и методы: Пентаманг 1М был получен с использованием оригинальной запатентованной технологии из диоксида марганца или карбоната марганца и диетилентриаминпентаацетата натрия по методике, описанной Beljanin e.a. 2008. В исследовании использованы девять собак, у всех диагноз опухоль легкого предположен во время обычного ветеринарного клинического обследования и позже подтвержден при помощи ультразвукового исследования. МРТ выполнялась на сканере с низким полем (0,2 Т Magetom Open machine, Siemens Medical Ltd, Germany) в Т1- и Т2-взвешенных режимах до и через 7–12 мин после введения пентаманга 1М. Стандартная доза пентаманга 1М достигала 1 мл раствора на 10 кг веса тела. Результаты интерпретировались неинформированным радиологом и оценены количественно с использованием индекса усиления (ИУ), как ИУ = (интенсивность Т1-взвеш. $МРТ_{Пентаманг}$)/(интенсивность Т1-взвеш.$МРТ_{исходная}$).

Результаты: У всех собак первичная опухоль, а также метастатические очаги были значительно усилены при помощи введения пентаманга 1М. В частности, усиление для различных локализаций было следующим. В первичной опухоли ИУ = 1,52 ± 0,09; в метастазах в ребра ИУ = 1,29 ± 0,07; в метастазах в паратрахеальные лимфоузлы ИУ = 1,48 ± 0,11; в парааортальных метастазах ИУ = 1,37 ± 0,07; в плевральных метастазах ИУ = 1,33 ± 0,09. В здоровых тканях не наблюдалось значительного усиления, в частности в паренхиме печени, что свидетельствует о стабильности пентаманга 1М, тем не менее значительное усиление не наблюдалось во внеопухлевой паренхиме легких при ИУ = 1,23 ± 0,05 и миокарде ИУ = 1,15 ± 0,09.

Выводы: Пентаманг 1М обеспечивает значительное парамагнитное усиление как первичных опухолей легких, так и метастатических поражений лимфоузлов, что позволяет рекомендовать клинические испытания пентаманга 1М как вещества для визуализации опухоли при МРТ грудной клетки.

Ключевые слова: опухоли легких, парамагнитное контрастирование, пентаманг.

Objective: We have evaluated the image-enhancement properties of high-molar 1M solution of Manganese(II)-diethylentriaminpentaacetate (Pentamang 1M) as a paramagnetic contrast agent for detection of lung tumors, as well as tumor metastases, with T1-weighted MRI in dogs.

Material and Methods: Pentamang 1M was obtained using original patented nanopowder technology from manganese dioxide or manganese carbonate and sodium diethylentriaminpentaacetate as described before (Beljanin e.a. 2008). Nine dogs were employed for the study, in all the lung tumor was suggested during routine veterinary clinical inspection and later on verified with ultrasonic study. MRI studies were carried out using low-field scanner (0,2 T Magetom Open machine, by Siemens Medical Ltd, Germany) in T1- and T2-weighted modes before and 7–12 min after injection of pentamang 1M. The standard dose of pentamang 1M was as high as 1 ml of solution per 10 kg of BW. The results were reported by noninformed radiologist and quantified using enhancement index(IE), as IE=(Intensity of T1-$wMRI_{Pentamang}$)/(Intensity of T1-$wMRI_{Initial}$).

Results: In all dogs the primary tumor as well as metastatic foci were significantly enhanced by injection of pentamang 1M. In particular the enhancement was for various locations of tumor masses as high as follows. In primary tumor the IE = 1,52 ± 0,09 ; in metastases in ribs IE = 1,29 ± 0,07; in paratracheal lymphatic metastases IE = 1,48 ± 0,11; in paraaortic mets the IE = 1,37 ± 0,07 ; in pleural mets IE = 1,33 ± 0,09. No significant enhancement was seen in intact tissues, in particular in liver parenchyma, making evidence for stability of pentamng 1M. Nevertheless significant enhancement was observed in extumoral lung parenchyma, with IE= 1,23 ± 0,05, and also in myocardium, with IE = 1,15 ± 0,09.

Conclusion: The pentamang 1M provides significant paramagnetic enhancement of both primary lung tumors and metastatic involvement of lymph nodes, and hencefore pentamang 1M is worth clinical testing as tumor imaging agent for chest MRI studies.

Key words: lung tumors, paramagnetic contrast, pentamang.

Мета роботи: Оцінити здатність підсилювати зображення високомолекулярного розчину М1 діетилентриамінпентаацетату марганцю (II) (пентаманг 1М) як парамагнітну контрастну речовину для виявлення пухлин легенів і метастазів пухлин за допомогою Т1-зваженої МРТ у собак.

Матеріали і методи: Пентаманг 1М був отриманий з використанням оригінальної запатентованої технології з діоксиду марганцю або карбонату марганцю і діетилентриамінпентаацетату натрію за методикою, описаною Beljanin e.a. 2008. У дослідженні використано дев'ять собак, у всіх діагноз пухлини легені припущено під час звичайного ветеринарного клінічного обстеження і пізніше підтверджено за допомогою ультразвукового дослідження. МРТ виконували на сканері з низьким полем (0,2 Т Magetom Open machine, Siemens Medical Ltd, Germany) в Т1- і Т2-зважених режимах до і за 7–12 хв після введення пентамангу 1М. Стандартна доза пентамангу 1М досягала 1 мл розчину на 10 кг ваги тіла. Результати інтерпретувалися неінформованим радіологом і оцінені кількісно з використанням індексу посилення (ІП), як ІП = (інтенсивність Т1-зваж $МРТ_{пентаманг}$)/(інтенсивність Т1-зважМ$РТ_{вихідна}$).

Результати: У всіх собак первинна пухлина, а також метастатичні вогнища були значно посилені за допомогою введення пентамангу 1М. Зокрема, посилення для різних локалізацій було таким. У первинній пухлині ІП = 1,52 ± 0,09; у метастазах в ребра ІП = 1,29 ± 0,07; у метастазах в паратрахеальні лімфовузли ІП = 1,48 ± 0,11; у парааортальних метастазах ІП = 1,37 ± 0,07; у плевральних метастазах ІП = 1,33 ± 0,09. У здорових тканинах не спостерігалося значного посилення, зокрема в паренхімі печінки, що свідчить про стабільність пентамангу 1М, проте значне посилення не спостерігалося у позапухлинній паренхімі легенів при ІП = 1,23 ± 0,05 і міокарді ІП = 1,15 ± 0,09.

* Примітка. Прізвища авторів подані в написанні оригіналу.

Висновки: Пентаманг 1М забезпечує значне парамагнітне посилення як первинних пухлин легень, так і метастатичних уражень лімфовузлів, що дозволяє рекомендувати клінічні випробування пентамангу 1М як речовини для візуалізації пухлини при МРТ грудної клітки.

Ключові слова: пухлини легень, парамагнітне контрастування, пентаманг.

Діагностика пухлинних уражень легенів належить сьогодні до найкраще і ретельно розвинених розділів променевої діагностики в цілому [1]. Розробка методів високорозрізнювальної, зокрема перфузійної спіральної рентгенівської комп'ютерної томографії (СРКТ) [2, 3], позитронної емісійної томографії (ПЕТ), в тому числі й при апаратному комбінуванні цих технологій [4], однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) [5], разом з безперервним удосконаленням методів високорозрізнювальних рентгенівських досліджень [6] дозволила досягти стабільно високих показників діагностики раку легені й інших пульмональних пухлин [1], насамперед — у аспекті виявлення первинної пухлини легені.

Проте оцінка поширеності, зокрема, регіональної лімфогенної дисемінації при раці легені (РЛ), а також залучення парієтальної плеври і грудної стінки, гематогенного метастазування при РЛ — розвинуті істотно слабше [7]. Вірогідне виявлення метастатичного поширення пухлин легенів вимагає, як правило, залучення високовартісних і малодоступних для практики методів позитронної емісійної томографії [8].

Все більше публікацій підтверджують роль магнітнорезонансної томографії у виявленні первинних і метастатичних уражень при РЛ [9–12]. Деякі автори розглядають швидкісні методики МРТ з індукцією поля в 3,0 Т як можливу заміну ПЕТ при РЛ в аспекті одночасного виявлення як первинної пухлини, так і всіх метастатичних уражень [12]. Низькопільна МРТ при повноцінному клініко-променевому аналізі даних також дозволяє діагностувати РЛ з високою чутливістю [13, 14]. При будь-яких локалізаціях пухлинних уражень чутливість їх виявлення засобами МРТ вірогідно вища при використанні парамагнітних контрастних препаратів [15]. Отже, розробка нових методик контрастування, нових контрастів-парамагнетиків для ефективнішої візуалізації і ранньої діагностики РЛ становить очевидний інтерес.

Ступінь посилення при парамагнітному контрастуванні для різних окремих патологічних процесів дотепер, на жаль, погано піддається теоретичному розрахунку [15], як це було ще при самій появі контрастів-парамагнетиків у практиці МРТ [16]. Це зумовлено тим, що в реальних умовах на процеси, що визначають спін-решітчасту (Т1) релаксацію у даній тканині, впливає безліч біологічних сполук і неоднорідності водного середовища тканини, з якими важко взаємодіє введений контраст-парамагнетик. Це справедливо як для випадку комплексів гадолінію [17], так і для сполук марганцю [18]. Для вирішення питання про застосування того чи іншого контрастного препарату при МРТ-діагностиці окремої патології найінформативнішим є експериментальне дослідження такої патології у тварин.

Ми вивчили можливості контрастування первинних пухлин легень та їх лімфогенних і плевральних метастазів за допомогою вітчизняного парамагнітного контрасту для МР-томографії — високомольного розчину Mn(II)-діетилентриамінпентаацетату (пентамангу 1М), синтезованого за оригінальною нанопорошковою технологією [19], на матеріалі пухлин легені у тварин.

Методика дослідження

Парамагнітний контрастний препарат — водний розчин Mn(II)-діетилентриамінпентаацетату (пентаманг) було одержано за оригінальною нанопорошковою технологією, представленою докладно раніше [19]. Початкова фармацевтична форма — комплексна сполука $MnNa_2H$-ДТПА була одержана з порошкоподібних $MnCO_3$ і H_5-ДТПА у твердій фазі шляхом високошвидкісного нандиспергування з одночасним змішуванням (планетарний млин, з отриманням частинок 50–300 нм) і додаванням мінімальних об'ємів водного дистиляту (до 10 мл на 0,5 М $MnCO_3$). З одержаного порошкового мангапентетату ($MnNa_2H$-ДТПА) було потім одержано водний розчин із вмістом мангапентетату 1,0 М — пентаманг 1М. За рахунок одночасного додавання гідроокису натрію pH розчину встановлювали в межах 6,4–7,4. Одержані розчини автоклавували при температурі 140°С і потім фільтрували крізь мембранні мікрофільтри Millipore (США) (розмір пор менше 0,22 мкм, діаметр перетину фільтра 30 мм). Фільтрація крізь мікрофільтр з порами менше 0,22 мкм виявлялася достатньою для отримання абсолютно стерильного розчи-

ну для внутрівенного введення (В.Ю. Усов и соавт. ЭКФ 2008, № 4).

Контингент собак. У дослідження були включені 9 тварин (4 ротвейлери, 3 добермани-пінчери і 2 східноєвропейські вівчарки), у яких при ветеринарному амбулаторному обстеженні відзначалися клінічні підозри на наявність новоутворів грудної порожнини. Середня маса тіла тварин склала (32 ± 8) кг, вік (7,8 ± 1,5) року. При ультразвуковому обстеженні в М-режимі наявність новоутворів була підтверджена, отже МРТ виконували для оцінки поширеності пухлинного ураження.

Протокол МР-томографічного дослідження. МР-томографічне дослідження виконували в Т1-зваженому режимі до і після парамагнітного контрастування 1,0 М розчином комплексу Mn-діетилентриамінпентаацетату (мангапентетату — пентаманг 1М). Доза введення контрастного препарату — парамагнетика складала у всіх тварин 1 мл 1М розчину на 10 кг маси тіла. Введення здійснювали внутрівенно зі швидкістю 1,0–2,5 мл/с. При проведенні МР-томографічного дослідження у всіх випадках тварин наркотизували шляхом внутрівенної краплинної інфузії рекофолу в сумарній дозі до 1мл/1 кг маси тіла, при спонтанному диханні, в положенні лежачи на боці.

У всіх тварин до і через 7–15 хв після введення парамагнетика були одержані аксіальні, фронтальні і сагітальні томографічні зрізи у Т1-зваженому, а також аксіальні томозрізи в Т2-зваженому режимі. При цьому параметри Т1-зваженого дослідження склали як для аксіальних, так і для фронтальних і сагітальних зрізів: час повторення TR = 420–450 мс, час exo TE = 25 мс, при запису в матрицю 256 х 256, товщині зрізу 5 мм, міжзрізовій відстані 1 мм, розмірах зони дослідження 25–33 см.

Результати дослідження оцінювали спочатку візуально — якісно, коли два незалежних променевих діагности оцінювали наявність осередків посилення Т1-зваженого зображення в досліджуваній ділянці після введення парамагнетика. При цьому оцінювали також геометричні розміри первинних пухлин легені і метастатичних уражень. Візуальну оцінку накопичення пентамангу в первинній пухлині і метастатичних ураженнях проводили, доповнюючи потім розрахунком ступеня посилення інтенсивності Т1-зваженого зображення МРТ парамагнетиком для всіх виявлених пухлинних уражень. Розраховували індекс посилення інтенсивності Т1-зваженого зображення (ІП), як:

$$ІП = \{(Інт._Т1\text{-}зваж.МРТ_{пентаманг})/(Інт._Т1\text{-}зваж.МРТ_{вихідна})\}.$$

Водночас із пухлинними структурами оцінювали зміни інтенсивності Т1-зваженого зображення також і в ділянці нормальних анатомічних структур у зоні дослідження, зокрема, в паренхімі легені гомо- і контралатерально відносно пухлини, в паренхімі печінки, міокарді та м'язовій тканині грудної стінки.

Оцінку вірогідності змін інтенсивності Т1-зваженої МРТ при введенні пентамангу проводили за t-критерієм Стьюдента для парних вибірок.

Результати та їх обговорення

Морфологічному дослідженню були доступні 5 тварин з 9. У всіх пухлину гістологічно визначали як низькодиференційовану аденокарциному, з високими показниками проліферативної активності і в первинному новоутворі, і в метастазах у лімфовузли і плевру, з наявністю множинних зон некрозу в центральних відділах первинної пухлини легені.

Візуальна оцінка змін інтенсивності Т1-зваженого зображення пухлин легені при введенні парамагнетика — пентамангу 1М дозволила однозначно виявити первинні пухлини, які в усіх випадках (n = 9) були розташовані в зоні середніх і нижніх часток, частіше — правої (n = 7), ніж лівої легені (n = 2). Максимальні розміри первинних пухлин легені склали в поперечнику 4,5–12,0 см. Крім первинних новоутворів, при контрастуванні вірогідно посилювалася інтенсивність Т1-зважених зображень метастатичних вогнищ, виявлених у ребрах (n = 21), лімфовузлах середостіння — зокрема парааортальних (n = 25), ретро- і паратрахеальних (n = 33), а також як метастази в плевру (n = 17), що, як правило, супроводжувалися карциноматозним плевритом. Типовий приклад візуальної картини контрастування пухлини нижньої частки правої легені у собаки на аксіальних і фронтальних Т1-зважених зрізах МРТ представлено на рис.1, 2 відповідно.

Кількісна оцінка інтенсивності Т1-зважених зображень при контрастуванні представлена в табл. 1. Можна бачити, що вірогідного посилення зображень нормальних тканин не відбувалося, за винятком помірного, але вірогідного посилення зображення міокарда. Водночас практично всі зображення пухлинних структур — самого новоутвору, метастазів у ребра, плевру і лімфовузли середостіння вірогідно посилювалися в Т1-зваженому режимі при введенні парамагнетика. Найбільш неоднорідний характер мало посилення картини різних груп лімфовузлів, зокрема паратрахеальних, де в дистальних щодо пухлини відділах накопичення контрасту однозначно було неоднорідним, і гіперінтенсивні осередки межували з тими, що практично не контрастувалися (див. рис. 2).

Таким чином, застосування пентамангу 1М при пухлинах легені у собак дозволяє ефективно візуалізувати як первинну пухлину, так і метастатичні ураження лімфовузлів і плеври. Проте для практичного застосування цього комплексу необхідна також повна відсутність дисоціації препарату в крові — щоб уникнути появи будь-якої кількості вільного марганцю, і навіть мінімальних токсичних ефектів від такого вивільнення.

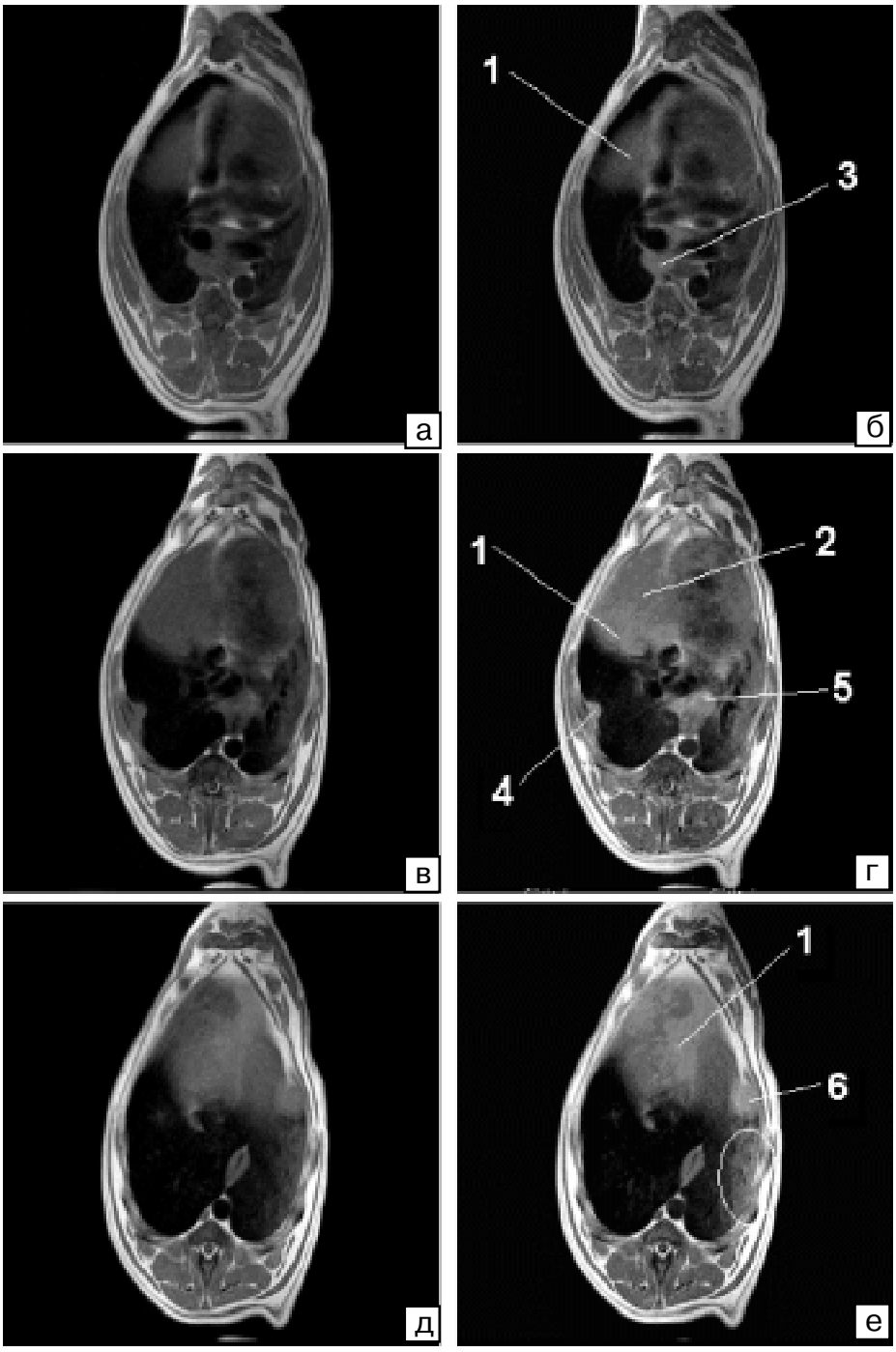

Рис. 1. Візуалізація накопичення контрастного препарату-парамагнетика на аксіальних зрізах грудної клітки МРТ собаки в Т1-зваженому режимі, при TR = 420 мс, TE = 17 мс, товщині зрізу 5 мм, при запису без синхронізації з ЕКГ. Правий стовпець — вихідні безконтрастні томограми, лівий стовпець — томограми після введення 3,5 мл 1М розчину пентамангу. Зрізи на рівні нижче біфуркації трахеї (а, б), середини лівого шлуночка (в, г) і діафрагмальної поверхні перикардіальної сумки (д, е). Візуалізується вірогідне посилення інтенсивності Т1-зваженого зображення при контрастуванні пентамангом в зоні периферичних (вказівник 1) і центральних (2) відділів первинної пухлини правої легені, в зоні метастазів у паратрахеальні (ретротрахеальні) лімфовузли (3), у грудну стінку із залученням ребра (4), в парааортальні лімфовузли (5), а також в парієнтальну плевру зліва, у вигляді вузла (6), із місцевим карциноматозним плевритом (зона виділена еліпсом)

Fig. 1. Visualization of contrast paramagnetic substance accumulation on axial slices of the chest of the dog in T1 weighted mode at TR = 420 ms, TE = 17 ms, slice thickness 5 mm, at registration without synchronization with ECG. The right column demonstrates the initial contrast-free images, the left one – images after administration of 3.5 ml of 1M pentamang solution. The slices below the level of the trachea bifurcation (а and б), middle of the left ventricle (в and г), and diaphragmal surface of the pericardial sac (д and е). Significant enhancement of T1 weighted image intensity at contrasting with pentamang is seen in the area of peripheral (1) and central (2) portions of the primary tumor of the right lung, in the area of the metastases to the paratracheal (retrotracheal) lymph nodes (3), chest with ribs involvement (4), para-aortic lymph nodes (5) as well as parietal pleura on the right in the form of nodes (6) with local carcinomatous pleurisy (ellipsis)

Для цього ми оцінювали зміни інтенсивності зображення печінки у собак з пухлинними новоутворами легенів при введенні пентамангу 1М, оскільки відомо, що навіть мінімальні кількості вільного марганцю (II) активно акумулюються в печінці і міокарді. Це було тим більш істотним, що при введенні пентамангу 1М у наших собак вірогідно посилювалася інтенсивність Т1-зваженого зображення в зоні міокарда (див. табл.1). Проте в печінці цього не відбувалося взагалі, що було очевидним вже при візуальному аналізі (рис. 3) на фоні високоінтенсивного нормального накопичення парамагнетика в паренхімі нирок і патологічного накопичення контрасту в первинній пухлині і метастазах. Відсутність накопичення парамагнетика в печінці вірогідно верифікувалася при кількісній оцінці інтенсивності Т1-зважених зображень (див. табл.1). Це дозволяє говорити, по-перше — про відсутність вивільнення марганцю (II) з комплексу пентамангу 1М, а по-друге — припускати, що помірне посилення зображення міокарда при введенні парамагнетика собакам з поширеним пухлинним ураженням легені зу-

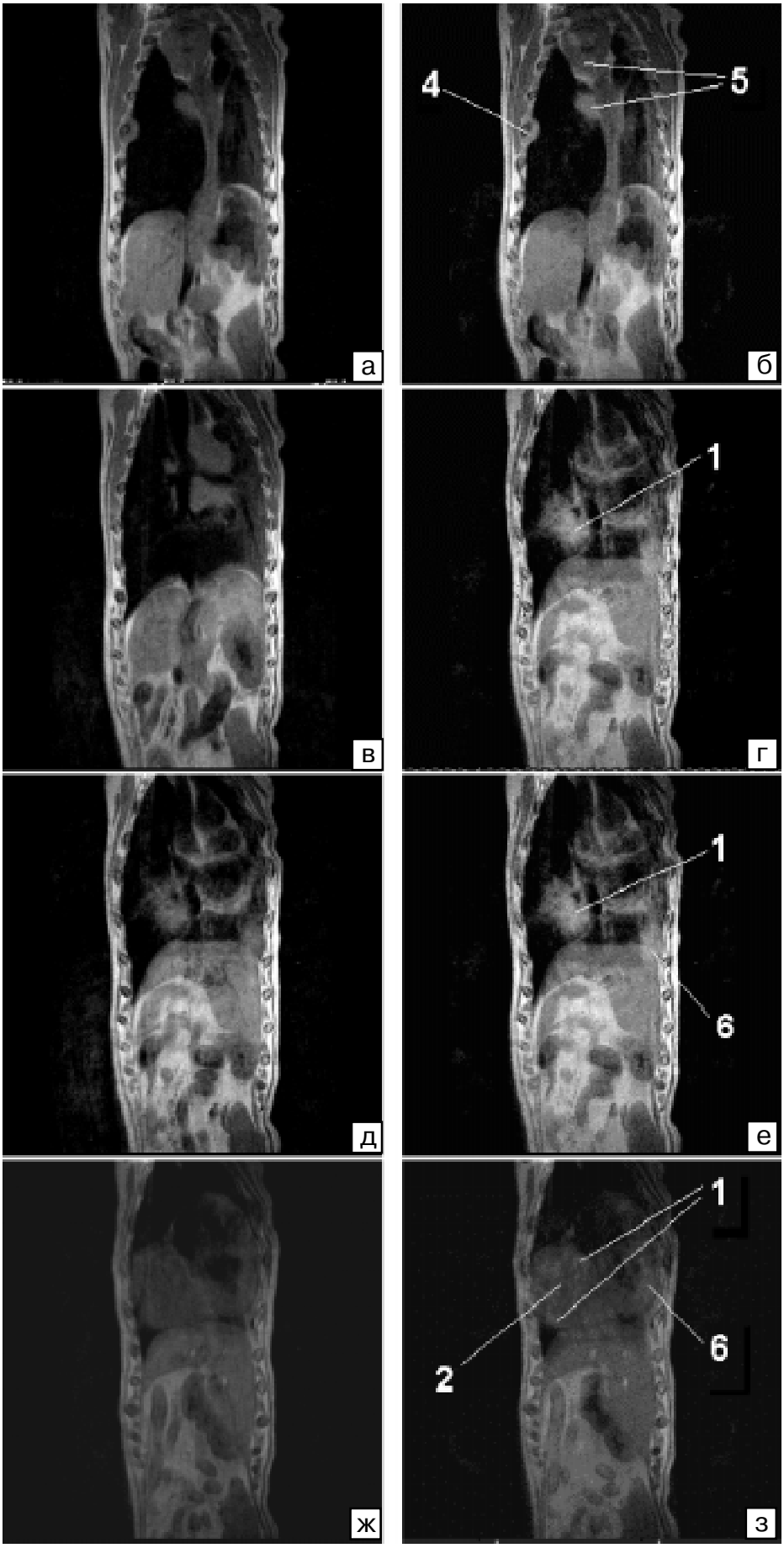

Рис. 2. Контрастування первинної пухлини і метастатичних уражень при лімфогенній пухлині правої легені (та сама тварина, що й на рис. 1), на фронтальних зрізах МРТ-дослідження грудної клітки собаки в Т1-зваженому режимі, при TR = 450 мс, TE = 25 мс, товщина зрізу 5 мм, запис без синхронізації з ЕКГ. Правий стовпець — вихідні безконтрастні томограми, лівий стовпець — томограми після введення 3,5 мл 1М розчину пентамангу. Фронтальні зрізи на рівні заднього середостіння ретротрахеально по ходу стравоходу (а, б), по ходу трахеї (в, г), в площині передсердя (д, е) і в площині лівого шлуночка і максимального поперечника пухлини правої легені (ж, з). Те ж саме, що й на рис.1, патологічні структури візуалізуються завдяки вірогідному посиленню інтенсивності Т1-зваженого зображення при контрастуванні пентамангом. Так само має місце вірогідне посилення інтенсивності Т1-зваженого зображення в зоні периферичних (1) і центральних (2) відділів первинної пухлини правої легені, в ділянці метастазів в паратрахеальні (ретротрахеальні) лімфовузли (3), в грудну стінку із залученням ребра (4), в парааортальні лімфовузли (5), а також в парієнтальну плевру зліва, у вигляді вузла (6), з місцевим карциноматозним плевритом. Привертає увагу виражена неоднорідність накопичення контрастного препарату в лімфовузлах ретро- і паратрахеально, з наявністю зон як вираженого посилення, так і практично неконтрастованих пентамангом 1М

Fig. 2. Contrast of the primary tumor and metastases at lymphogenic dissemination of the tumor of the right lung (the same animal as in fig. 1.), on the frontal MT images of the chest in T1 weighted mode at TR = 450 ms, TE = 25 ms, slice thickness 5 mm, registration without synchronization with ECG. The right column demonstrates the initial contrast-free images, the left one – images after administration of 3.5 ml of 1M pentamang solution. The frontal slices were obtained at the level of the posterior mediastinum retrotracheally along the esophagus (а, б), along the trachea (в, г), in the atrial plane (д, е) and in the plane of the left ventricle and maximal transverse section of the tumor of the left lung (ж, з). The same as in fig. 1., the pathological structures are seen due to a significant enhancement of the intensity of T1 weighted image at contrasting with pentamang. Significant increase of T1-weighted image intensity is present in the area of the peripheral (1) and central (2) portions of the primary tumor of the right lung, in the area of metastases to the paratracheal (retrotracheal) lymph nodes (3), chest with ribs involvement (4), paraaortic lymph nodes (5) as well as the parietal pleura on the left in the form of nodes (6) with local carcinomatous pleurisy. Inhomogenic accumulation of the contrast substance in the lymph nodes retro- and paratracheally, with the zones of pronounced enhancement and non-contrasted with pentamang 1M zones is present

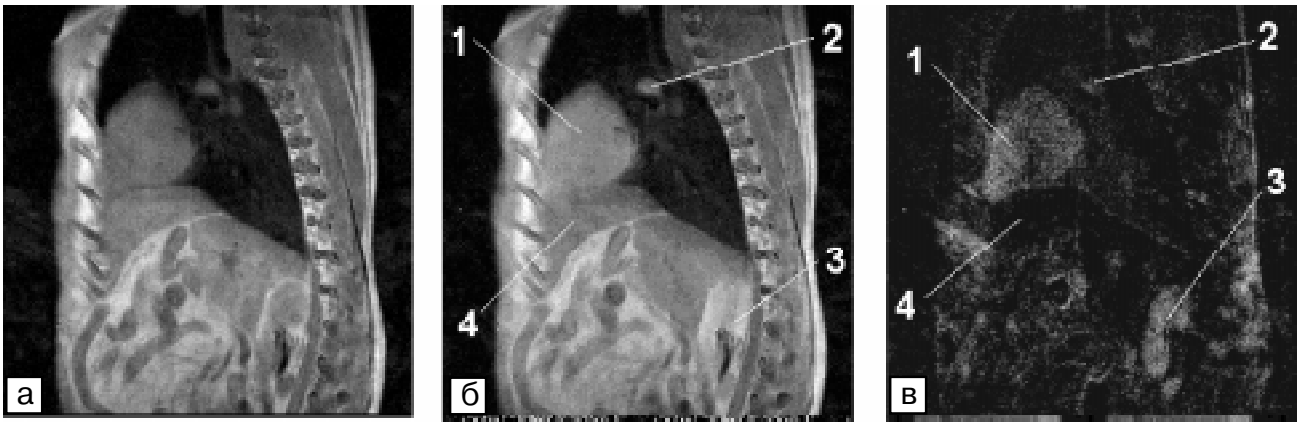

Рис. 3. Сагітальний зріз через пухлину правої легені собаки до (а) і після (б) контрастування пентамангом 1М, а також віднімальний скан «Пентаманг – Вихідний» (в). Виразно візуалізується виражене патологічне посилення Т1-зваженого зображення первинної пухлини (вказівник 1) і метастатично уражених лімфовузлів (2), високоінтенсивне посилення зображення правобічної нирки (3) при відсутності вірогідного контрастування паренхіми печінки (4)

Fig. 3. Saggital section through the tumor of the right lung of the dog before (A) and after (Б) contrast administration as well as a calculation scan "Pentamang – Primary" (B). Marked pathological enhancement of T1 weighted image of the primary tumor (1) and metastatically involved lymph nodes (2), highly intensive enhancement of the image of the right kidney (3) are seen at absence of significant contrast of the parenchyma of the liver (4)

Таблиця 1

Показники інтенсивності зображення Т1-зважених МР-томограм грудної клітки у тварин з пухлинами легені і метастазами в плевру, ребра і медіастинальні структури, як M ± σ
Chest T1 weighted image intensity in animals with lung tumors and metastases to the pleura, ribs and mediastinal structures (M ± σ)

Зона дослідження	МРТ,Т1-зваж.		Індекс посилення = ІПпентаманг /ІПвихідний
	вихідна	при контрастуванні пентамангом	
Нормальна анатомічна структура			
М'язи спини (n = 9)	223 ± 32	228 ± 29,p > 0,2	1,02 ± 0,05
Жирова клітковина (n = 9)	647 ± 159	668 ± 144,p >0,2	1,03 ± 0,04
Міокард (n = 9)	339 ± 38	389 ± 41,p < 0,05	1,15 ± 0,09
Печінка (n = 9)	623 ± 32	607 ± 41,p > 0,2	0,99 ± 0,05
Паренхіма легені в неуражених ділянках гомолатерально (n = 9)	87 ± 32	143 ± 43,p < 0,05	1,37 ± 0,07
Контралатерально (n = 9)	97 ± 43	129 ± 46,p > 0,05	1,23 ± 0,05
Патологічний новоутвір			
Первинна пухлина — периферичні відділи (n = 9)	445 ± 37	673 ± 52,p < 0,001	1,52 ± 0,09
Первинна пухлина — центральні відділи (n = 9)	411 ± 30	634 ± 39,p < 0,001	1,55 ± 0,11
Метастази: в ребра (n = 21)	432 ± 73	559 ± 150,p < 0,005	1,29 ± 0,07
В плевру (n = 17)	490± 39	650± 37,p < 0,001	1,33 ± 0,09
Пара- і ретротрахеально,в дистальні від пухлини ділянки (n = 33)	320± 21	348 ± 29,p > 0,1	1,09 ± 0,03
Пара- і ретротрахеально,у проксимальні до пухлини ділянки (n = 33)	434 ± 50	643 ± 50,p < 0,001	1,48 ± 0,11
У парааортальні лімфовузли (n = 25)	313 ± 25	428 ± 33,p < 0,01	1,37 ± 0,07

Примітка. Вірогідність відмінності p — порівняно з початковим неконтрастованим дослідженням.

мовлене дифузним пошкодженням мікроциркуляторного русла міокарда і підвищенням його проникності. Як у експерименті, так і в клініці міокардіодистрофія при пухлинах легені відома [20].

Загалом, очевидно, що як власне первинна пухлина легені, так і ускладнення у вигляді метастазів різної локалізації, карциноматозу плеври і міокардіодистрофії, стійко контрастуються при введенні парамагнітного контрасту пента-

мангу 1М — з відповідним посиленням інтенсивності Т1-зваженого зображення, при дослідженні на низькопільному відкритому МР-томографі.

Виявлення первинної пухлини і метастатичних уражень при раці легені, як правило, базується на використанні тих або інших патофізіологічних явищ і їх показників, вірогідно різних для пухлинної тканини і для інтактної паренхіми або непухлинних структур. Зокрема, за рахунок підвищеної проникності судинного ендотелію в пухлині [21] відбувається ефективна екстравазація гідрофільних макромолекул, які в нормі крізь ендотелій легенів і органів грудної клітки не проникають і екскретуються з організму винятково шляхом клубочкової фільтрації [17]. Виходячи з цього, як тільки на початку 1980-х років на основі досвіду ядерної медицини з ^{99m}Tc-ДТПА в практику МРТ було упроваджено парамагнітне контрастування за допомогою Gd-ДТПА і його похідних, ці комплекси Gd використовували для спроб візуалізації, зокрема, пухлин легені [17]. Проте ще швидший, ніж у МР-томографії, розвиток методів СРКТ, що стали «золотим стандартом» у дослідженнях легенів, позбавив ці пошуки актуальності.

Втім сьогодні недостатнє застосування методів МР-томографії в діагностиці патології легенів передусім зумовлено традиціями і економічними чинниками, а не реальними недоліками МРТ, оскільки вдосконалені швидкі протоколи МР-томографічної візуалізації легенів у строках дослідження близькі до тривалості СРКТ, забезпечуючи при цьому як мінімум не меншу діагностичну інформативність. Вітчизняні дослідження останнім часом доводять це на матеріалі значних вибірок [13, 14]. Тому виділення методик МРТ, що забезпечують задовільне контрастування пухлин легені та їх метастазів, могло б прискорити широке застосування МРТ у практиці пульмонології, зокрема і з використанням низько- і середньопільних томографів.

Безперечними і неперевершеними перевагами контрастованої СРКТ є її щонайвища серед діагностичних методів просторова розрізнювальна спроможність і строго лінійна залежність ступеня поглинання рентгенівського випромінення від тканинної концентрації рентгенівського контрастного препарату. Останнє забезпечує можливість точного розрахунку пухлинного кровотоку за кривими «рентгенівська густина — час» при першому проходженні контрасту. Однак можливості використання СРКТ для досліджень позасудинного виходу гідрофільних сполук, інших фізіологічних процесів досі поступаються МРТ і ізотопним методам. Отже використання парамагнітного контрастного препарату для МРТ, здатного ефективно візуалізувати саме екстравазацію гідрофільних сполук у пухлині легені, є не конкурентним, а додатковим до існуючих методів діагностики і діагностичних препаратів. Так само можливості контрастування пухлин легені за допомогою пентамангу 1М не є конкурентами ПЕТ ^{18}F-фтордезоксиглюкозою (^{18}F-ФДГ).

Доведено, що більш специфічним, ніж поглинання глюкози, для пухлини феноменом є експресія на її поверхні білкових комплексів, тропних до похідних соматостатину — ^{99m}Tc-депреотиду й аналогів [22], використовуваних у значно доступнішій ОФЕКТ. Втім чутливість візуалізації метастатично уражених лімфовузлів при раці легені за допомогою ОФЕКТ з ^{99m}Tc-депреотидом і його аналогами, попри чималу давність досліджень, що проводяться, досі становить 75—99 % [23].

Наш первинний досвід з парамагнітним контрастуванням поширеного пухлинного ураження легені комплексом пентамангу 1М в експерименті дозволяє говорити про вірогідне і виражене посилення зображення не тільки первинної пухлини, але і метастатичних уражень лімфовузлів, ребер і плеври, індекс посилення яких не поступався такому первинної пухлини (див. табл.1). До того ж таке парамагнітне підсилення метастазів було виявлено за допомогою далеко не передового за можливостями низькопільного МР-томографа. Якщо ця особливість пентамангу 1М — стійка візуалізація метастатично уражених лімфовузлів — знайде своє підтвердження і в клініці, і при використанні високопільних сучасних сканерів, це дозволить розширити діагностичні можливості МРТ при раці легені за допомогою цього препарату.

Проте не можна не відзначити, що відповідно до основного механізму накопичення пентаман-

гу, як і інших металополіацетатних хелатних комплексів, — підвищеної ендотеліальної проникності [24], накопичення його в пухлинній тканині раку легені і метастазів у цілому мало неоднорідний характер, і, як видно з рис. 1—3 і табл.1, не дозволяло візуалізувати зони некрозу в пухлині або ділянки гіпо- і аваскулярного характеру. Крім того, нам не вдалося оцінити характер накопичення препарату у віддалених метастатичних ураженнях, бо в обстежених тварин вони не траплялися. Наразі таке дослідження триває.

В аспекті дослідження безпеки комплексів марганцю, що проводиться досить поглиблено, вдалося продемонструвати відсутність значущої дисоціації пентамангу 1М на марганець і діетилентриамінпентаоцтову кислоту при введенні його собакам. Основним органом, який акумулює вільний марганець при введенні його сполук внутрівенно і з подальшою їх дисоціацією у плазмі, є печінка. Наприклад, при введенні такої сполуки, як дипіридоксальдифосфат марганцю (II), відбувається його дисоціація з подальшим вираженим посиленням інтенсивності зображення паренхіми печінки за рахунок накопичення в ній вільного марганцю [25, 26]. У нашому випадку жодне посилення інтенсивності зображення печінки відсутнє (див. табл. 1 і рис. 3). Це дозволяє впевнено говорити про стійкість пентамангу 1М у плазмі. Раніше стійкість цього препарату в біологічних середовищах і його нетоксичність узагалі були детально доведені у відповідних токсикологічних дослідженнях [27, 28].

Висновки

Загалом наше експериментальне дослідження дозволяє обґрунтовано припускати, що пентаманг 1М має перспективи використання як контрастного препарату-парамагнетика для візуалізації пухлин легенів засобами МРТ. Триває порівняльне дослідження можливостей візуалізації цієї сполуки на низькопільних сканерах і високопільних сучасних томографах з полями 1,5 Т і вище.

Література

1. *Клінічна пульмонологія / За ред. І.І.Сахарчука. – К.:Книга-плюс, 2003.*
2. *Бутвін Г.К. Рентгенівська комп'ютерна томографія. Магнітно-резонансна томографія. Ультрасонографія. – Чернівці, 2003. – 254 с.*
3. *Тодуа Ф.И., Цивцивадзе Г.Б., Гзиришвили Л.М. и др. // Мед. визуализ. – 2006. – № 5. – С. 83–87.*
4. *von Schulthess G.K., Steinert H.C., Hany T.F. // Radiol. – 2006. – Vol. 238. – P. 405–422.*
5. *Cronin P., Dwamena B.A., Kelly A.M., Carlos R.C. // Radiol. – 2008. – Vol. 246. – P. 772–782.*
6. *Белова И.Б., Китаев В.М., Мартынов А.Н.// Мед. визуализ. – 2000. – № 2. – С. 25–32.*
7. *Lauenstein T.C., Goehde S.C., Herborn C.U. et al. // Radiol. – 2004. – Vol. 233. – № 1. – P. 139–148.*
8. *Blodgett T.M., Meltzer C.C., Townsend D.W. // Ibid. – 2007. – Vol. 242. – P. 360–385.*
9. *Hatabu H., Gaa J., Tadamura E. et al. // Eur. J. Radiol. – 1999. – Vol. 29. – P. 152–159.*
10. *Kauczor H.U., Kreitner K.F. // Ibid. – 2000. – Vol. 34, № 3. – P. 196–207.*
11. *Ohno У., Koyama H., Onishi У. et al. // Radiol. – 2008. – Vol. 248, № 2. – P. 643–654.*
12. *Yi C.A., Shin K.M., Lee K.S. et al. // Ibid. – P. 632–642.*
13. *Гамова Е.В., Нуднов Н.В. //Мед. визуализ. – 2005. – № 5. – С. 74–82.*
14. *Гамова Е.В., Нуднов Н.В. // Там же. – 2006. – № 3. – С. 39–44.*
15. *Fujimoto K., Abe T., Müller N.L. et al. // Radiol. – 2003. – Vol. 227. – P. 786–793.*
16. *Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J. et al.// Chem. Rev. – 1999. – Vol. 99. – P. 2293–2352.*
17. *Carr D.H. // J.Thorac. Imag. – 1985. – Vol. 1, № 1. – P. 74–78.*
18. *Skold A., Kristoffersen A., Vangberg T.R. et al. // J. Magn. Reson. Imaging. – 2006. – Vol. 24, № 5. – P. 1047–1055.*
19. *Белянин М.Л., Федущак Т.А., Филимонов В.Д. и др. // Сиб. мед. журн. – 2008. – Т. 23, № 2. – С. 33–37.*
20. *Valdex Olmos R.A., Carrio I., Hoefnagel C.A. et al. // Nucl. Med. Commun. – 2002. – Vol. 23, № 9. – P. 871–877.*
21. *Marzola P., Farace P., Calderan L. et al. // Int. J. Cancer. – 2003. – Vol. 104, № 4. – P. 462–468.*
22. *Danielsson R., Baath M., Svensson et al. // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2005. – Vol. 32, № 8. – P. 925–931.*
23. *Halley A., Hugentobler A., Icard P. et al.// Ibid. – 2005. – Vol. 32, № 9. – P. 1026–1032.*
24. *Rehling M., Moller M.L., Thamdrup B. et al. // Clin. Sci. – 1984. – Vol. 66. – P. 613–619.*
25. *Lim K.O., Stark D.D., Leese P.T. et al. // Radiol. – 1991. – Vol. 178. – P. 79–82.*
26. *Akin E.B., Vitellas K.M., Rajab A. et al. // J. Comput. Assist. Tomogr. – 2004. – Vol. 28. – P. 613–616.*
27. *Усов В.Ю., Белянин М.Л., Карпова Г.В и др. // Эксперимент. Клин. фарм. – 2008. – Т.71, № 4. – С. 41–47.*
28. *Чурин А. А., Карпова Г.В., Фомина Т.И. и др. // Там же. – 2008. – Т.71, № 4. – С. 50–52.*

Надходження до редакції 15.06.2010.

Прийнято 24.06.2010.

Адреса для листування:
Усов Володимир Юрійович,
електронна пошта: ussov1962@yandex.ru