

БОРОДИН ОЛЕГ ЮРЬЕВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ КОМПЛЕКСОВ ГАДОЛИНИЯ И МАРГАНЦА
ДЛЯ ДИНАМИЧЕСКОЙ КОНТРАСТНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ
АНГИОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,

профессор, член-корреспондент РАН **Шимановский Николай Львович**

доктор медицинских наук,

профессор

Усов Владимир Юрьевич

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор **Яворский Александр Николаевич**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пуцинский государственный естественно-научный институт» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, лаборатория экспериментальной биомедицины, главный научный сотрудник.

Доктор медицинских наук, профессор **Серебрякова Валентина Александровна**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии, профессор кафедры.

Доктор медицинских наук, профессор **Синицын Валентин Евгеньевич**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова", Медицинский научно-образовательный центр, отдел лучевой диагностики, заведующий отделом.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « ___ » _____ 2021 года в 14 часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.072.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте:

www.rsmu.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
Доктор медицинских наук, профессор



Духанин Александр Сергеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Высокая частота сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга, а также высокая инвалидизация и летальность обуславливают повышенную потребность в точной диагностике этих состояний [Терновой С. К., Епанова А. А., 2007; Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., 2018]. По мнению многих авторов наиболее информативными неинвазивными методами диагностики сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга являются контрастные исследования с использованием рентгеновской компьютерной томографии/ангиографии и магнитно-резонансной томографии, а использование бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии (МРА) ограничено диагностикой аневризм и артерио-венозных мальформаций [Беленков Ю. Н. и др., 1996; Беличенко О. И. и др., 1998; Терновой С. К., Синицын В. Е., 1998; Труфанов Е. Е., 1999; Коновалов А. Н. и др., 2001; Фокин В. А., 2003; Епанова А.А., 2010]. При оценке стенотических изменений сосудов головного мозга диагностической ценности в отношении бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии (МРА) не выявлено [Чечёткин А. О. и др., 2011]. Возможности же динамической контрастной МРА до настоящего момента не были исследованы в диагностике сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга.

Для выполнения контрастного усиления и, в частности, для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии (ДК-МРА) отсутствуют оригинальные отечественные парамагнитные контрастные препараты. Высокая стоимость официальных гадолинийсодержащих контрастных препаратов, значительно увеличивает стоимость исследования, что заставляет искать другие альтернативные контрастные молекулы, например, на основе марганца в комплексе с ДТПА, ЭДТА [Бурилова Е.А. и соавт., 2013] или с ЦДТА [Moigut J. et al., 2008; Усов В.Ю. и соавт., 2012; Kalman F. et al., 2012; Gale E. et al., 2013; Vanasschen C. et al., 2016].

В настоящее время гипотеза о возможности использования марганецсодержащих парамагнитных соединений в качестве потенциальных контрастных препаратов для оценки сосудистых и онкологических изменений не изучена, нами исследуется на фоне данных о наличии известных осложнений гадолиниевых контрастных препаратов: нефрогенного системного фиброза при хронической почечной недостаточности [Shah A.H. et al., 2017; Endrikat J. et al., 2018], накопления ионов гадолиния в области базальных ядер, что особенно актуально для пациен-

тов детского возраста онкологического профиля на фоне постлучевой артериопатии [Tamrazi V. et al., 2018; Nordstrom M. et al., 2018]. Экспериментальные исследования безопасности марганецсодержащих соединений в нашей работе основываются прежде всего на исследовании острой токсичности, т.к. контрастный препарат вводится однократно.

Оценку фармакокинетики и биораспределения исследуемых парамагнетиков возможно провести в случае прямой релаксометрии проб, т.к. релаксационные характеристики зависят линейно от концентрации парамагнетика [Port M. et al., 2005]. Ангиографическое контрастное исследование *in-vivo* является методом выбора для оценки кинетики контрастного усиления внутренних органов [Gale E.M. et al., 2018], а также для определения возможностей контрастирования сосудов различного калибра с использованием СКТ или высокопольной МРТ, для оценки минимального калибра артерий, числа и характера сосудистых изменений в области опухолевого узла [Wang H. et al., 2012], экспериментальных аневризм [Spilberg G. et al., 2012] или при сосудистой эмболизации [Homagk A.K. et al., 2013].

Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография позволяет наиболее точно оценить зависимость «структура-эффект» при скрининге комплексных парамагнитных контрастных соединений марганца, позволяет установить связь между дозой, концентрацией и эффективностью исследуемых контрастных соединений в сравнении с коммерческими гадолиниевыми контрастными препаратами [Goswami L.N. et al., 2015]. Разработка методологии динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии *in-vivo* и экспериментальная оценка зависимости «доза-эффект» для марганцевых и гадолиниевых контрастных соединений позволит оценить их биоэквивалентность, что сделает возможным экстраполирование полученных данных с биологической модели на человека, а также внедрить технологию динамической контрастной МР-ангиографии в клинических исследованиях для диагностики сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга с использованием, разрешенных в настоящее время к клиническому применению, гадолиниевых парамагнетиков.

Поэтому в настоящей работе была поставлена цель: провести сравнительное исследование гадолиний- и марганецсодержащих хелатных контрастных соединений для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в эксперименте и оценить потенциальное клиническое значение методики в диагностике сосудистых и онкологических заболеваний головного мозга.

Цель была достигнута через решение частных взаимосвязанных задач, которые состояли в следующем:

1. Изучить релаксационные магнитноконтрастные характеристики марганец- и гадолинийсодержащих хелатных соединений с использованием высокопольной МР-системы (1.5 Т) и протонного релаксометра;
2. Определить параметры острой токсичности марганецсодержащих парамагнитных контрастных соединений (Mn-ЭДТА, Mn-ДТПА, Mn-ЦДТА) при внутривенном, подкожном и пероральном введении;
3. Исследовать специфическую активность или контрастную (диагностическую) пригодность марганецсодержащих хелатных контрастных соединений *in vivo* при магнитно-резонансной томографии в норме и при патологии;
4. Провести фармакокинетическую сравнительную оценку хелатных соединений марганца и гадолиния при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии и оценить зависимость «доза-эффект» визуализации крупных артериальных и венозных сосудов *in vivo*;
5. Исследовать зависимость отношения «контраст-шум» от параметров исследования с марганец- и гадолинийсодержащими хелатными соединениями, а также кинетику контрастного усиления артериальных и венозных сосудов головного мозга и зависимость «доза-эффект» при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии;
6. Провести клиническое исследование специфического эффекта гадолинийсодержащего контрастного препарата при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии у пациентов с заболеваниями сосудов головного мозга;
7. Провести клиническое исследование специфической активности гадолинийсодержащего хелатного препарата при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии у пациентов после специального противоопухолевого лечения головного мозга с глиомами в сравнении с T2*-перфузионной МР-томографией;
8. Разработать дифференциально-диагностические критерии рецидива глиальных новообразований головного мозга методами динамической контрастной МР-ангиографии в сравнении с T2*-перфузионной магнитно-резонансной томографией.

Научная новизна.

В представленной научно-исследовательской работе следующие результаты получены впервые:

1. Впервые исследованы токсикологические свойства и определен класс токсичности (согласно ГОСТ 12.1.007-76) для марганецсодержащих парамагнитных контрастных соединений Mn-ЦДТА, Mn-DTPA и Mn-EDTA при разных путях введения.

2. Впервые проведена оценка контрастирующей способности парамагнитных контрастных комплексных марганецсодержащих соединений при релаксометрии (*in vitro*), а также при статической магнитно-резонансной томографии и при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии (*in-vivo*) у мелких и крупных грызунов (крысы и кролики) и у млекопитающих (собак);

3. Впервые дана объективная оценка нормальной и патологической картины при использовании Mn-ЦДТА, Mn-DTPA и Mn-EDTA в эксперименте для определения зон воспаления, оценки ангиоархитектоники и при диагностике опухолевых заболеваний;

4. Впервые у наименее токсичного и наиболее эффективного макроциклического марганецсодержащего соединения Mn-ЦДТА (цикломанг) экспериментально (*in-vivo*) доказан одинаковый контрастирующий эффект с макроциклическим Gd-DO3A (гадовист) при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии;

5. Экспериментально-клинически впервые разработана методика динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии для отдельной визуализации сосудов головного мозга (артерий и вен) с использованием макроциклических парамагнитных контрастных соединений гадолиния (Gd-DO3A) и марганца (Mn-ЦДТА).

6. Получены новые данные сравнительной оценки чувствительности и специфичности бесконтрастной и динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга и впервые доказано приоритетное значение динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в диагностике сосудистых мальформаций.

6. Впервые описана семиотика скрытых сосудистых мальформаций головного мозга по типу венозной ангиомы и нетромбированной кавернозной ангиомы при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии.

7. Описаны новые семиотические варианты патологически измененной сосудистой сети новообразований головного мозга в динамике комбинированного лечения при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии, разработана классификация различных типов гемодинамики глиом различной степени зло-

качественности и определены дифференциально-диагностические критерии рецидива или прогрессирования глиом в сравнении с перфузионной МРТ.

Научно-практическая значимость.

Выявлен одинаковый уровень контрастирующих свойств для соединений Gd-DO3A (гадовист) и Mn-ЦДТА (цикломанг) при проведении доклинических испытаний диагностической эффективности *in vitro* и *in vivo* при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии, что позволяет рекомендовать Mn-ЦДТА к внедрению в клиническую практику в качестве аналога макроциклическим контрастными препаратами для динамической контрастной магнитно-резонансной томографии и ангиографии.

Предложен метод разведения парамагнитных контрастных препаратов для увеличения объема контрастирующего раствора и пролонгации длительности артериальной фазы или ее преобладания над венозной при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии.

Определена оптимальная доза контрастных препаратов (0,2 ммоль/кг) при выполнении динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии с полным покрытием области головного мозга.

Разработана методика динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга для отдельной оценки гемодинамики артериального и венозного сосудистого русла в артериальную, венозную и смешанную фазы контрастного усиления.

Описаны семиотические особенности при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии артериальных аневризм, сосудистых мальформаций (артериальных, венозных, артериовенозных), а также классификация вариантов гемодинамики глиальных опухолевых новообразований головного мозга при рецидиве после специального противоопухолевого лечения.

Достоверность выводов и рекомендаций.

Выводы и результаты фантомных исследований получены с использованием контрастных соединений на основе марганца и гадолиния, синтезированных в профильном учреждении (кафедра органической химии и биотехнологии НИТПУ, г.Томск) с использованием стандартных методов синтеза и контроля качества. Доклинические релаксометрические испытания проводились, как самостоятельно с использованием клинического МР-сканера (Toshiba Exelart Vantage 1.5T, каби-

нет МРТ СибГМУ, г.Томск), так и специального протонного релаксометра (Brucker Minispec MQ20 на кафедре молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева в РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва) по стандартной методике в обоих случаях. Доклинические токсикологические испытания острой токсичности марганецсодержащих парамагнетиков выполнены в соответствии с требованиями Фармкомитета Министерства здравоохранения России в профильном учреждении (НИИ фармакологии СО РАМН, г. Томск) с использованием репрезентативных выборок животных (крысы $n=91$ и мыши $n=90$) по стандартной методике и, в результате, с получением независимого официального отчета о токсикологических испытаниях по каждому марганецсодержащему соединению (Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА, Mn-ЦДТА).

Выводы и рекомендации основаны на результатах статистических исследований большой базы данных, включающей выполнение ДК-МРА в эксперименте на животных ($n=53$) и в клиническом исследовании ($n=201$), а также других методов лучевой диагностики – время-пролетной 3DТОF МРА ($n=416$) и T2*-перфузионной МРТ ($n=35$). Исследование выполнено с использованием репрезентативных выборок и адекватных им методик статистического анализа, что является свидетельством достоверности полученных выводов и рекомендаций, сформулированных в работе.

Все основные положения диссертации опубликованы в журналах, рекомендованных в перечне ВАК и не получили критических замечаний.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Циклическое марганецсодержащее соединение Mn-ЦДТА является безопасным парамагнетиком, которое, благодаря низкой токсичности и высокой релаксационной способности, соответствует по своим контрастирующим способностям другим линейным и циклическим контрастным препаратам на основе гадолиния в комплексе с ДТПА или ДОЗА, и может быть эффективно использовано в качестве контрастирующего вещества при МРТ и динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии.

2. Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография позволяет диагностировать сосудистые заболевания головного мозга по типу артериальных аневризм и сосудистых мальформаций, а также визуализировать патологическую макро- и микрососудистую сеть глиальных опухолей головного мозга при их рецидиве или продолженном росте.

3. Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография обладает наиболее высокими операционными характеристиками в диагностике сосудистых мальформаций головного мозга в сравнении с бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографией

4. Классификация различных категорий гемодинамики глиальных опухолей на основе результатов динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии и перфузионной магнитно-резонансной томографии позволяет проводить дифференциальную диагностику рецидива от стабилизации с максимальной диагностической точностью.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в повседневную практику кабинета МРТ отделения лучевой диагностики ОГАУЗ «Томского областного онкологического диспансера», кабинета МРТ отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии Томского научного медицинского центра РАН. Результаты работы преподаются в ФГБОУ ВПО Сибирского государственного медицинского университета на семинарских занятиях и в лекционном материале для студентов 6 курса «Функциональные методы магнитно-резонансной томографии». Получен патент на изобретение «Способ контрастированной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга» (№2546092 по заявке №2013156945 с приоритетом изобретения 20.12.2013 г.).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных результатов обусловлена большой длительностью периода наблюдения, широким спектром проведенных диагностических исследований, соответствием дизайна и поставленным в работе цели и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, в полном объеме основаны на фактических данных, полученных в исследовании. Анализ результатов проводился с использованием современных методов статистической обработки. Основные результаты диссертации были обсуждены и представлены на VII Всероссийской конференции с Молодежной научной школой «ОРХИМЕД - 2009: Химия и медицина» (Уфа, 2009); Congress of European Society of Magnetic Resonance in Medicine and Biology (Анталья, 2009); IV и V Всероссийских Национальных конгрессах лучевых диагностов и терапевтов «РАДИОЛОГИЯ - 2010, 2011» (Москва, 2010, 2011); III Евразийском конгрессе по медицин-

ской физике и инженерии «МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА - 2010» (Москва, 2010); конференции с международным участием «Современная кардиология: эра инноваций» (Томск, 2010); конкурсе молодых ученых III Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА - 2010» (диплом II степени); V международном конгрессе «Невский радиологический форум - 2011»; 29-м конгрессе Европейского общества магнитного резонанса в медицине и биологии (Лиссабон, Португалия, 2012); на 22-м, 25-м и 26-м Европейских конгрессах радиологов (ESR-2010, ESR-2013, ESR-2014 Вена, Австрия); заседание общества онкологов (НИИ онкологии ТНЦ РАМН, февраль, 2015); международный конгресс по клинической и трансляционной нейровизуализации (Новосибирск, 2016); IX международный конгресс «Невский радиологический форум - 2018» (Санкт-Петербург, апрель, 2018). Апробация работы состоялась на заседании ученого совета НИИ кардиологии Томский научный исследовательский медицинский центр РАН 5 марта 2019 г.

Публикации

По теме исследования опубликовано 28 научных работ, из которых 10 тезисов и 18 печатных работ в периодических реферируемых изданиях, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора наук, и получен 1 патент.

Личный вклад

Автор является главным разработчиком способа контрастированной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга (патент на изобретение №2546092 по заявке №2013156945 от 20.12.2013 г.), который позволяет исследовать сосуды головного мозга в артериальную, венозную и смешанную фазы.

Все исследования в фантомном эксперименте с расчетом релаксометрических показателей гадолиний- и марганецсодержащих соединений (Gd-ДТПА, Mn-ЭДТА, Mn-ДТПА и Mn-ЦДТА) выполнены лично с использованием сканера Toshiba Exelart Vantage AGV 1.5T и протонного релаксометра Bruker Minispec MQ20. Экспериментальные доклинические испытания токсичности марганецсодержащих контрастных соединений (Mn-ЭДТА, Mn-ДТПА и Mn-ЦДТА) проводились в НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г.Томск). Сбор первичных данных для оценки специфической контрастирующей способности на статических пост-

контрастных изображениях в норме (кролики n=8) и при патологии (собаки n=14) проводились лично на низкопольном МРТ Siemens Magnetom Open 0.2Т и Toshiba Titan Vantage 1.5Т.

Сравнительный анализ кинетики парамагнетиков проходил с использованием ДК-МРА в эксперименте на животных у мелких и крупных грызунов (крыс n=20 и кроликов n=27), а также у млекопитающих (собак n=6) проводился лично в полном объеме.

В клинически изучаемой группе пациентов получены кинетические кривые контрастного усиления артерий и вен головного мозга, лично проведена адаптация протокола выполнения ДК-МРА с целью увеличения общей толщины блока сканирования с 3-6 см, в эксперименте на животных, до 16-17 см для клинической апробации (n=57). Проведен сравнительный анализ «доза-эффект» на основе контрастирующей способности линейных и циклических гадолиниевых парамагнетиков (Gd-ДТПА и Gd-ДОЗА).

В изучаемой группе пациентов с направлениями на бесконтрастную 3DТОF МРА лично выполнено 173 из 327 исследований. Бесконтрастная МРА дополнена была методикой ДК-МРА в 89 случаях, из них лично выполнено 52 исследования. Самостоятельное ДК-МРА исследование в качестве дообследования после бесконтрастной МРА или статической контрастной МРТ выполнено в 86 случаях, из них лично проведено 36 исследований. В группе онкологических пациентов (n=48) лично выполнены все ДК-МРА и T2*-перфузионные сканирования.

Статистический анализ и интерпретация полученных данных выполнены лично. Непосредственное участие автора в получении научных результатов диссертации подтверждается публикациями результатов в научных журналах рекомендованных из списка ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 253 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», результатов и обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 62 рисунками и 33 таблицами. Список литературы содержит 356 источников, из них 86 отечественных, 270 иностранных.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии с кон-

сультативной помощью член.-корр. РАН Шимановского Н.Л. и д.м.н. проф. Усова В.Ю. Для доказательства основных положений диссертации выполнялись исследования при участии специалистов из ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» Минобрнауки РФ, ФГУ «НИИ фармакологии» ТНЦ РАМН и в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер».

СОДЕРЖАНИЕ

ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика материала.

В качестве объекта исследования нами использовались гадолиний- и марганецсодержащие соединения. Гадолиниевые контрастные соединения представляли собой коммерческие контрастные препараты готовые к внутривенному введению: NMG2-Gd-DTPA и Gd-DO3A (магневист и гаовист, Bayer-Schering-Farma), Gd-DTPA-BMA (омнискан, GE-Nicomed).

Экспериментальные контрастные соединения получены по оригинальной методике на кафедре органической химии и технологии органического синтеза института физики высоких технологий ФГБОУ НИ ТПУ: Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА и Mn-ЦДТА.

Методы исследования магнитноконтрастных свойств, безопасности, кинетики и специфической (контрастной) диагностической пригодности

Магнитноконтрастные свойства марганецсодержащих парамагнетиков оценивались методом релаксометрии Mn-ЦДТА, Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА с определением времен релаксации T1 и T2. Все релаксометрические исследования проходили при комнатной температуре, равной 20°C. Верификация полученных данных релаксометрии проводилась на базе кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева в ГОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (г. Москва) с использованием протонного релаксометра Bruker Minispec MQ20. В качестве кон-

трольного соединения использовался раствор Gd-DTPA-NMG2 (магневист, Bayer-Schering AG). Статистический анализ полученных результатов оценивался с использованием линейной регрессии в пакете статистического анализа GraphPad Prism v.6 (США). Кроме того, проводился сравнительный анализ релаксивностей исследуемых парамагнитных контрастных соединений с использованием непараметрического двустороннего критерия знаков Фишера для парных выборок при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Исследования на животных осуществляли в соответствии с требованиями «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемыми для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ 755 от 12.08.1977 МЗ СССР). Дизайн исследования был рассмотрен заседании Комитета по биомедицинской этике НИИ кардиологии Сибирского отделения РАМН (протоколы №59 от 19.01.2010 г. и №115 от 21.12.2013 г).

Эксперименты по исследованию токсичности были выполнены совместно с ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН при однократном введении Mn-DTPA, Mn-ЭДТА и Mn-ЦДТА. Исследования проведены в соответствии с требованиями по изучению новых фармакологических веществ [Хабриев Р. У., 2005; Миронов А.Н. 2012] на половозрелых белых неинбредных мышах: из 90 животных с каждым марганецсодержащим соединением выборка состояла из 10 животных, из которых поровну самцов и самок, исходной массой тела 20—30 г. Также токсичность всех марганецсодержащих соединений оценивалась на крысах: из 91 животных в выборке с каждым марганецсодержащим соединением было до 10 крыс, из которых поровну самцов и самок, исходной массой тела 130—250 г., разводки НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (Томск).

Исследование специфической диагностической пригодности марганецсодержащих парамагнитных соединений выполнялось в сравнении с Gd-DTPA в ГУ НИИ кардиологии СО РАМН на МР-сканере SIEMENS Magnetom Open (0,2Т). Исследование у здоровых кроликов проводилось на беспородных животных массой $4,5 \pm 0,5$ кг (всего $n=8$) из них с Mn-ЭДТА ($n=2$), Mn-DTPA ($n=2$), Mn-ЦДТА ($n=2$) и Gd-DTPA ($n=2$, магневист) в дозе 0,1 ммоль/кг веса в каждом случае.

Испытания специфической диагностической пригодности марганецсодержащих контрастных соединений при патологических изменениях проводились на фоне реактивного воспаления (Mn-ЦДТА) у собак с дорсальными грыжами межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника и с клиническими проявлениями

гемипареза или парапареза ($n=8$, масса тела от 5 до 29 кг, в среднем 14 ± 5 кг). Качественная оценка возможности визуализации опухолевых поражений и возможности уточнения их распространенности проводилась с Mn-ЭДТА и Mn-ДТПА. В исследование включены 14 беспородных собак, массой 32 ± 8 кг, возраст $7,80\pm 1,5$ года. Статистическая обработка результатов проводилась с применением критерия Стьюдента для связанных парных выборок [Лакин, 1980].

Фармакокинетическая сравнительная оценка марганецсодержащих парамагнитных контрастных соединений (Mn-ДТПА и Mn-ЦДТА) и гадолиниевых коммерческих контрастных препаратов (NMG2-Gd-ДТПА и Gd-DO3A) *in-vivo* проводилась с использованием динамической контрастной МРА (ДК-МРА). Исследование ДК-МРА проводилось на неинбредных мелких грызунах (крысы породы Вистар) массой 270—310 г ($n=20$). Доза контрастных соединений для внутривенного введения рассчитывалась как 0,1 ммоль/кг массы. Фармакокинетика оценивалась по динамике изменения отношения «контраст – шум» (CNR) для крупных артериальных и венозных сосудов, а также для дуги аорты. Проведен статистический сравнительный анализ полученных данных с помощью непараметрического теста Фридмана при критическом уровне значимости $p=0,05$. Кроме того, выполнялась проверка гипотезы об однородности первой и третьей фаз по парному непараметрическому критерию Вилкоксона.

Исследование специфического (контрастного) эффекта проводилось с использованием методики ДК-МРА путем сравнительного анализа контрастирующих способностей Gd-DO3A ($n=3$) и Mn-CDТА ($n=3$) на крупных грызунах (кроликах породы Шиншилла) в дозе 0,1 ммоль/кг массы. Оценка контрастного эффекта проводилась путем расчета отношения «контраст – шум» вдоль аорты в артериальную и венозную фазы с количеством областей интереса (ROI) $n=114$. Статистический сравнительный анализ полученных данных проводился с помощью непараметрического теста Фридмана при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Сравнительный анализ специфического (контрастного) эффекта у мелких млекопитающих проводился методом ДК-МРА сосудов головного мозга на примере беспородных собак массой 10-15 кг с Mn-CDТА ($n=3$) и Gd-DO3A ($n=3$) в дозе 0,2 ммоль/кг веса. Оценка контрастного эффекта проводилась с использованием отношения контраст-шум (CNR), с помощью непараметрического теста Фридмана при критическом уровне значимости $p=0,05$.

Клиническое исследование ДК-МРА сосудов головного мозга с гадолинийсодержащими контрастными препаратами

1. Определение целевого уровня контрастности сосудов головного мозга в норме при стандартной методике контрастной МРА с тонким блоком до 13 срезов. Исследование проводилось с минимально возможным коротким интервалом сканирования до 7 секунд с гадолинийсодержащими контрастными соединениями в дозе 0,1 ммоль/кг массы тела (n=15). По полученным изображениям определялась зависимость отношения «контраст – шум» (CNR) от времени для пещеристых и супракавернозных сегментов ВСА.

2. Исследование «доза-эффект» разработанной методики ДК-МРА толстым блоком с полным покрытием объема головного мозга (до 160 срезов) проводилось с Gd-DO3A (гадовист) в дозах 0,2 и 0,15 ммоль/кг (n=20 и n=20 соответственно) у пациентов без сосудистой патологии. Для каждого пациента рассчитывались средний коэффициент «контраст-шум» вдоль M1 сегмента обеих СМА и его стандартное отклонение для обеих фаз контрастного усиления. Статистический анализ использовался для оценки динамики изменения контрастности M1 сегмента в первую и вторую фазы контрастного усиления в группах пациентов с дозами 0,15 ммоль/кг и 0,2 ммоль/кг веса. Внутри каждой группы использовался непараметрический критерий Вилкоксона для связанных парных выборок при критическом уровне значимости $p=0,05$. Изменение контрастности средней мозговой артерии оценивалось отдельно с каждой стороны.

3. Сравнительный частотный анализ встречаемости сосудистой патологии в независимых группах пациентов, которым выполнялись МР-ангиографические исследования: группы 1 – бесконтрастная время-пролетная 3D МРА (n=327) и группы 2 – динамической контрастной 3D МРА (n=57) с гадолинийсодержащим контрастным соединением (Gd-ДТПА или Gd-DO3A) Частотный анализ между группами выполнялся с использованием непараметрического критерия Хи-квадрат с построением таблицы вида 2x2, при критическом уровне значимости $p=0,05$ и нулевой гипотезой о равнозначности частот выявления сосудистой патологии в подгруппах время-пролетной и динамической контрастной МРА.

4. Проспективное исследование диагностики артериальных аневризм и пороков развития сосудов головного мозга методами бесконтрастной время-пролетной ангиографии (3D TOF) и ДК-МРА для связанных выборок (n=89) с гадолинийсодержащим контрастным соединением (Gd-ДТПА или Gd-DO3A).

Раздельно оценивались диагностические возможности бесконтрастной МРА и контрастной МРА в диагностике патологии сосудов головного мозга с расчетом параметров диагностической информативности: чувствительности и специфичности, а также отрицательной прогностической ценности результата. При МРА в каждом случае оценивались раздельно для МРА и ДК-МРА следующие параметры: 1) локализация и число аневризм, 2) количество питающих мальформацию артерий, 3) наличие и размер узла мальформации, 4) наличие и число венозных дренажей мальформации. Сравнительный статистический анализ выполнялся с использованием Каппа-анализа Кохена (Cohen) для градации степени одинаковости или сходимости результатов диагностики двух разных методик исследования с расчетом коэффициента Каппа.

При расчете параметров диагностической информативности многими авторами рекомендуется строить характеристические кривые (ROC-кривая, Receiver Operating Characteristic curve) [Румянцев П.О. и др., 2009].

5. Проспективное качественное исследование дифференциальной диагностики продолженного роста (рецидива) глиом методами ДК-МРА и T2*-перфузионной МРТ с гадолинийсодержащим контрастным препаратом (Gd-DO3A или Gd-ДТПА).

Качественная полуколичественная оценка эффективности динамической контрастной МРА в сравнении с T2*-перфузионной МРТ головного мозга проводилась у 13 пациентов (6 мужчин, 7 женщин) с подозрением на рецидив опухолевого заболевания после хирургического вмешательства.

Полуколичественную качественную сравнительную оценку изображений опухолей и гемодинамики на ДК-МРА и перфузионных картах (CBV, CBF, MTT) проводили в проекции ложа первичного опухолевого новообразования с использованием 3-точечной ранговой шкалы экспертной оценки степени визуализации опухоли головного мозга на конвенциональных изображениях, при ДК-МРА и на картах T2*-перфузионного исследования (rCBV, rCBF, MTT) с усреднением полученных рангов в одно значение для каждого пациента. Кроме того, проводился ранговый анализ вклада контрастной МРА и PWI в постановку диагноза дополнительно к результатам основного контрастного исследования для сравнительного статистического анализа с использованием рангового теста Вилкоксона.

Все характеристики очагов при МР-исследовании для всех пациентов были сгруппированы в 3 группы: А) характеристики первого постконтрастного исследования, Б) характеристики первого постконтрастного исследования и контраст-

ной МРА, В) характеристики первого постконтрастного исследования, контрастной МРА и перфузионных карт РWІ. Внутри групп ранжировали по уровням возможности проведения дифференциального диагноза и возможности постановки окончательного диагноза. Полученные результаты заносились в таблицу и сравнивались между собой по тесту Крускала-Уоллиса.

6. Проспективный анализ операционных характеристик динамической контрастной МРА и T2*-перфузионной МРТ проводился на выборке из 23 пациентов, включающей 16 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 8 до 56 лет (средний возраст $34,6 \pm 15,4$) в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». Общее количество выполненных ДК-МРА в сочетании с T2*-перфузионных исследований ($n=35$) превышает количество пациентов в выборке за счет исследований в динамике каждые 3 мес.

В качестве порогового значения классификации рецидива (продолженного роста) или стабилизации принималось пороговое значение $rCBV=1,75$ [Gahramanov S. et al., 2013]. Сравнение операционных характеристик диагностической точности ДК-МРА проводился с использованием ROC-анализа в программе MedCalc v.13 (MedCalc Software, Бельгия). Для оценки гемодинамики в области каждого ROI при ДК-МРА оценивались следующие показатели: коэффициент усиления в артериальную, венозную и смешанную фазы (CER_{art} , CER_{vein} , CER_{equil}), венозно-артериальное отношение в венозную и смешанные фазы, как отношение интенсивности в венозную или смешанную фазы к артериальной фазе (VAR_1 , VAR_2), а также коэффициенты контрастности во все фазы контрастного усиления (CBR_{art} , CBR_{vein} , CBR_{equil}), как отношение интенсивности ROI вдоль зоны контрастного усиления к интенсивности белого вещества за пределами перитуморального сосудистого отека.

Статистический анализ проводился с помощью построения ROC-кривых. Определяли операционные характеристики и пороговые значения дифференцирования между рецидивированием (продолженным ростом) и стабилизацией (ремиссией) процесса для исследуемых параметров при ДК-МРА (CER , CBR , VAR) и на картах T2*-перфузионной МРТ ($rCBV$, $rCBF$ и $rMTT$).

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование магнитноконтрастных свойств

При сравнительном релаксометрическом анализе с использованием коммерческого МРТ получены данные о релаксивности R1 методом «инверсии-восстановления» для каждого фантома исследуемых марганцевых и контрольных гадолиниевых парамагнитных контрастных соединений при температуре раствора, равной температуре окружающей среды 20°C: R1(Gd-DTPA)=3,88±0,3 (л·ммоль⁻¹·с⁻¹), R1(Mn-CDTA)=2,8±0,17 (л·ммоль⁻¹·с⁻¹), R1(Mn-DTPA)=1,3±0,1 (л·ммоль⁻¹·с⁻¹). При оценке значимости различий R1 в паре Gd-DTPA и Mn-CDTA определены статистически незначимые различия (p>0.05). В случае пар Gd-DTPA и Mn-DTPA, а также Mn-CDTA и Mn-DTPA различия носят статистически значимый характер при достигнутом уровне значимости p=5*10⁻⁴ в обоих случаях.

Отмечается рост показателей релаксометрии на протонном релаксометре (Brucker Minispec MQ20) при температуре 40°C получены зависимости R1 и R2 от концентрации для соединений Gd-ДТПА, Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА и Mn-ЦДТА (таблица 1).

Таблица 1

Релаксивность R1 и R2 для парамагнитных комплексных соединений Gd-ДТПА, Mn-ЭДТА, Mn-ДТПА и Mn-ЦДТА (при t=40°C)

	R1, ммоль ⁻¹ ·с ⁻¹	R ²	R2, ммоль ⁻¹ ·с ⁻¹	R ²
Gd-ДТПА	4,72±0,06	0,99	4,93±0,07	0,99
Mn-ЦДТА	2,99±0,07	0,99	3,99±0,07	0,99
Mn-ЭДТА	2,12±0,01	0,99	2,78±0,02	0,99
Mn-ДТПА	1,57±0,03	0,99	1,57±0,01	0,99

Сравнивая полученные зависимости, определяются высокие значения релаксивности R1 и R2 для водного раствора соединения Mn-ЦДТА, уступающие аналогичным показателям для Gd-ДТПА. Самые низкие показатели релаксометрии выявлены для Mn-ДТПА. При статистическом анализе отличия угловых коэффициентов от нулевого значения носят значимый характер для каждого соединения (p<0,0001). При оценке отклонения линейности (ANOVA) связи переменных релаксивности (R1 или R2) от концентрации выявлен значимый линейный характер

их зависимости ($p < 0,05$) для каждого исследуемого соединения (Gd-ДТПА, Mn-ЭДТА, Mn-ДТПА и Mn-ЦДТА).

Исследования по оценке острой токсичности

Данный фрагмент доклинических испытаний острой токсичности проведен в ФГБУ «НИИ фармакологии» СО РАМН. Получены параметры токсичности о среднесмертельных дозах (ЛД50) в единицах мл/кг веса или в мг/кг веса животного (табл. 2 и 3).

Таблица 2

Параметры острой токсичности при однократном внутривенном введении мышам и крысам марганецсодержащих контрастных соединений Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА, Mn-ЦДТА и контроля Gd-ДТПА (в концентрации 0,5 ммоль/мл), $X \pm m$

Контрастное соединение	LD10, мл/кг	LD50, мл/кг	LD90, мл/кг
Мыши (самцы и самки)			
Mn-ДТПА	4,8±2,7	8,9±1,6	16,6±9,5
Mn-ЭДТА	8,3±7,3	15,5±2,6	29,0±25,4
Gd-ДТПА•	>10	70	-
Крысы (самцы и самки)			
Mn-ДТПА	5,3±5,0	14,1±4,5	37,2±34,7
Mn-ЭДТА	-	>10,0	-
Mn-ЦДТА	>10,0	>10,0	-
Gd-ДТПА•	>10,0	20—40	-

Примечание: • – данные приведения молекулярных параметров токсичности Gd-ДТПА к массе.

Для оценки параметров острого токсического эффекта использовалась классификация согласно ГОСТ 12.1.007-76. На основании данного стандарта соединения Mn-ДТПА и Mn-ЭДТА по классу опасности относят к классу 4 или к малоопасным веществам при внутрижелудочном введении. В отношении Mn-ЦДТА в связи с недостатком данных о среднелетальных дозах при внутрижелудочном введении определить класс опасности затруднительно.

Параметры острой токсичности при однократном подкожном и внутрижелудочном введении мышам и крысам марганецсодержащих контрастных соединений Mn-ДТПА и Mn-ЭДТА, $X \pm m$

Соединения	Подкожно		Внутрижелудочно	
	ЛД50, мл/кг	ЛД50, мг/кг	ЛД50, мл/кг	ЛД50, мг/кг
Мыши (0,5 ммоль/мл)				
Mn-ДТПА (223 мг/мл)	24,0±8	5352±1850	41,1±3	9165,3±758
Mn-ЭДТА (172 мг/мл)	36,6±3	6295±619	53,3±5	9167,6±997
Крысы (0,5 ммоль/мл)				
Mn-ДТПА (223 мг/мл)	>25	>5575	>25	>5575
Mn-ЭДТА (172 мг/мл)	>25	>4300	>25	>4300

По классификации токсичности К. К. Сидорова, исследуемые марганецсодержащие магнитно-контрастные соединения в эксперименте на мышах по значению среднесмертельной дозы при подкожном введении препаратов относятся к группе 6 «относительно безвредных» веществ. Полученные данные острой токсичности (табл. 4) приведены к принятым молекулярным единицам измерения для оценки токсичности магнитно-контрастных препаратов (в ммоль/кг веса животного) в сравнении с гадолинийсодержащими коммерческими контрастными препаратами. Струйное введение соединений Mn-ДТПА и Mn-ЭДТА приводило к остановке дыхания, а при медленном введении не вызывало побочных эффектов. Вероятнее всего это было связано за счет использования бикарбонатного буфера для получения оптимального pH.

Таким образом, при оценке безопасности все марганецсодержащие соединения относятся к группе 6, т.е. «относительно безвредных» веществ и для струйного введения целесообразно использовать Mn-ЦДТА. В случае Mn-ДТПА и Mn-ЭДТА повторное токсикологическое исследование без бикарбонатного буфера нецелесообразно, т.к. контрастирующие способности значительно ниже Mn-ЦДТА и

требуют для них кратного повышения диагностической дозы для получения релевантных значений, особенно для задач контрастной динамической МР-ангиографии.

Таблица 4

Сравнительные результаты токсикологических испытаний гадолиниевых и марганцевых контрастных соединений для МРТ при внутривенном введении

	Gd-DTPA- ВМА•	Mn-ДТПА-Na	Mn-ЭДТА-Na	Mn-ЦДТА- NMG2
Мыши				
ЛД10	>5 ммоль/кг	2,4 ммоль/кг медленно	4,3 ммоль/кг медленно	-
ЛД50	34,4 ммоль/кг инфузионно	4,5 ммоль/кг медленно	7,5 ммоль/кг медленно	-
Крысы				
ЛД10	>5 ммоль/кг	2,5 ммоль/кг медленно	-	>5 ммоль/кг струйно
ЛД50	>20 ммоль/кг 10 ммоль/кг•• струйно	7 ммоль/кг мед- ленно	>5 ммоль/кг медленно	>5 ммоль/кг струйно

Исследования специфической активности или контрастной (диагностической) пригодности

Соединение Mn-ЭДТА при внутривенном введении накопился преимущественно в паренхиме почек в первые минуты после внутривенного введения. У животных со злокачественными новообразованиями грудной клетки и легких во всех случаях обеспечивалось высокое качество визуализации как первичного очага, так и метастатических гематогенных поражений: повышенные КУ \geq 1.27 в области почек, ткани опухоли и метастазов, а в области мышц, миокарда, легких и печени низкие значения КУ \approx 1.0. Во всех случаях медленное введение Mn-ЭДТА животным не сопровождалось какой-либо патологической реакцией.

Соединение Mn-ДТПА у всех собак с низкодифференцированной аденокарциномой и с высокими показателями пролиферативной активности после внутривенного введения показало значимое усиление на T1 ВИ в области узла опухоли, метастазов в ребра, в плевру и в лимфоузлы средостения.

Соединение Mn-CDТА после внутривенного введения собакам с посттравматическими повреждениями в области межпозвоночных дисков и сопутствующим сосудистым отеком значимо накапливается в области эпидуральной клетчатки на фоне реактивного воспаления и отека. Кроме того, усиление отмечалось в области паренхимы почек, а также в области повреждения фиброзного кольца межпозвоночного диска, вызывающего иммунный ответ и асептическое воспаление. Паренхиматозные органы, печень, скелетные мышцы, миокард не изменяли интенсивности T1 взвешенного изображения при введении Mn-CDТА в дозировке 0,1 мМ/кг массы.

Фармакокинетическая сравнительная оценка марганецсодержащих парамагнитных контрастных соединений

Исследование кинетики контрастного усиления сосудов артериального и венозного русла проводилась в режиме МР-ангиографии, включающего в себя одну фазу до контрастного усиления и три фазы после внутривенного введения парамагнетика каждые 23 секунды. Из кинетических характеристик наибольший интерес для МР-ангиографии представляют показатели максимальной интенсивности крови при внутривенном болюсном введении исследуемых марганецсодержащих соединений, отражающихся на показателе «контраст-шум».

При кинетическом анализе интенсивности контрастного усиления аорты мелких грызунов в первую (артериальную) фазу для Gd-DO3A и Mn-CDТА различия коэффициентов контраст-шум (CNR) статистически незначимы при достигнутом уровне значимости $p > 0,05$. Аналогично статистически неразличимы и третьи венозные фазы контрастного усиления венозных структур для Gd-DO3A и Mn-CDТА ($p > 0,05$). При парном сравнительном анализе кинетики контрастного эффекта линейных парамагнитных контрастных соединений гадопентата (Gd-DTPA) и пентаманга (Mn-DTPA) достоверных различий первой и третьей фаз контрастного усиления не отмечено ($p > 0,05$). При сравнительном анализе первых (артериальных) и третьих (венозных) фаз контрастного усиления между циклическими (гадобутрол и цикломанг) и линейными (гадопентат и пентаманг) парамагнитными

ми контрастными соединениями наблюдаются статистически значимые различия в каждой паре макроциклического и линейного комплексного соединения при $p < 0,05$ (достигнутый уровень значимости $p = 2 \cdot 10^{-7}$).

Полученные результаты подтверждены при контрастной МР-ангиографии аорты крупных грызунов (кролики породы шиншилла) с Mn-CDТА и Gd-DO3A (табл.5).

Достигнутый уровень значимости различий выборок коэффициентов «контраст – шум» от аорты кроликов с Mn-CDТА и Gd-DO3A составил $p < 1,0$, что говорит об отсутствии статистически значимых различий между выборками. При проверке гипотезы об однородности групп выборок коэффициентов «контраст – шум» с Mn-CDТА и Gd-DO3A по парному непараметрическому критерию Вилкоксона достигнутый уровень значимости $p < 0,5$ позволяет сделать заключение о статистической однородности полученных выборок

Таблица 5

Статистические характеристики выборок коэффициентов «контраст – шум» в группе с Mn-CDТА и Gd-DO3A в дозе 0,1 ммоль/кг массы при ДК-МРА аорты в артериальную фазу

	Среднее	Медиана	СО	N	Сумма	Мин	Макс	25 %	75 %
Mn-CDТА	56,9	53,8	15,3	114	6485,8	25	96,7	46,2	64,6
Gd-DO3A	55,0	54,6	13,4	114	6272,8	26,7	95,3	45,5	63,4

В исследовании доза-эффект на основе методики ДК-МРА у кроликов с Gd-DO3A и Mn-CDТА в дозе 0,2 ммоль/кг массы получены ангиограммы наиболее высокого качества в дозе 0.2 ммоль/кг (рис. 1) с отношением «сигнал – шум» (CNR) для Gd-DO3A – $96,5 \pm 15,2$, а для Mn-CDТА – $92,7 \pm 16,5$; различия носят незначимый характер ($p > 0,05$). Использование двойной стандартной дозы контрастного препарата позволяет значимо увеличить контрастный эффект при ДК-МРА с гадолиний- или марганецсодержащими парамагнитными соединениями ($p < 0,05$).

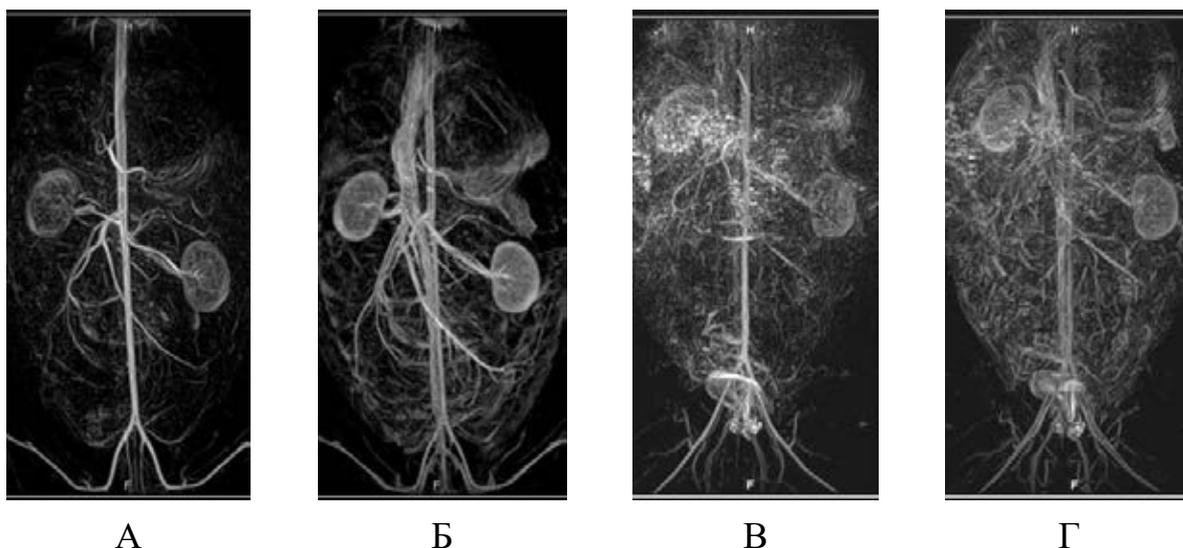


Рис.1. Исследование доза-эффект на основе методики ДК-МРА кроликов в дозе 0,2 ммоль/кг массы: А и Б) ДК-МРА с Mn-CDТА в артериальную и вензную фазы; В и Г) тоже с Gd-DO3A

Визуализация сосудов головного мозга у млекопитающих исследовалась на беспородных собаках (n=3) с использованием методики ДК-МРА. При вычитании артериальной фазы из поздней венозной фазы представлена изолированная венограмма сосудов головного мозга и шеи. Полученные медианы коэффициентов «контраст – шум» ($CNR_{OCA}=77—84$, $CNR_{VCA}=40—59$,) для сосудов головного мозга диаметром от 1.6—2.0 мм обоснованно позволяют заключить о высокой эффективности визуализации сосудов головного мозга методами ДК-МРА с Mn-ЦДТА в дозе 0,2 ммоль/кг массы.

Исследование зависимости отношения «контраст-шум» от угла отклонения в режиме ДК-МРА в области фантомов с гадолиний- и марганецсодержащими соединениями

При увеличении угла отклонения наблюдается снижение контрастности в области малых значений концентрации парамагнетика. В оценке изменения отношения «контраст – шум» (CNR) отмечается значимое ($p<0,05$) повышение на всех концентрациях парамагнетиков при снижении угла отклонения с 30° до 13° .

Клиническое исследование кинетики контрастного усиления сосудов головного мозга с гадолинийсодержащим контрастным препаратом

В клиническом исследовании кинетики контрастного усиления сосудов головного мозга (n=15) при ДК-МРА рассчитывался коэффициент «контраст – шум» с использованием только гадолинийсодержащего соединения (Gd-DO3A), т.к. в рамках доклинических испытаний не было выявлено значимых различий контрастного усиления крупных сосудов относительно марганецсодержащего соединения Mn-ЦДТА. Проводилась оценка изменения отношения «контраст-шум» (CNR) для наиболее крупных артериальных и венозных сосудов – средней мозговой артерии и верхнего сагиттального синуса, каждые 10 секунд на фоне болюсного введения контрастного препарата в стандартной дозе 0,1 ммоль/кг массы.

Максимальная пиковая разница коэффициентов CNR между артериями и венами определяется с 20-й по 60-ю секунду, т. е. в позднюю артериальную фазу и раннюю венозную фазу с пиком разницы на 40-й секунде. Для получения максимального контрастного усиления в артериальную фазу необходимо определить время начала сканирования артериальной фазы (t_0) путем вычитания длительности сканирования одной фазы (dt) из времени до пиковой разницы (t_{av}): $t_0=t_{av}-dt$. При длительности сканирования $dt=26$ сек и при времени пиковой разницы крупных артерий и вен $t_{av}=40$ сек получается время отсрочки начала сканирования $t_0=14$ сек.

Клиническое исследование «доза-эффект» контрастного усиления сосудов головного мозга

В исследовании «доза-эффект» при использовании стандартной дозы 0.1 ммоль/кг массы и при увеличении длительности сканирования с 10 до 55 сек за счет увеличения числа срезов, в целях покрытия блоком сканирования всей области головного мозга, выявлено выраженное снижение специфической активности (контрастного эффекта): для супракавернозного сегмента ВСА в артериальную фазу коэффициент CNR=11,9, а в венозную фазу до CNR=22,1.

При увеличении дозы контрастного препарата с 0,1 ммоль/кг до 0,15 ммоль/кг определяется значимое повышение отношения «контраст-шум» только левой СМА в артериальную и венозную фазу ($p<0,05$). В дозе 0,2 ммоль/кг выявлено

значимое повышение отношения контраст-шум средней мозговой артерии в артериальную и венозную фазы с обеих сторон ($p < 0,05$).

Клиническое исследование специфического эффекта гадолинийсодержащего контрастного препарата при ДК-МРА у пациентов с патологией сосудов головного мозга

Проведен разнонаправленный сравнительный анализ результатов ретроспективного исследования бесконтрастной (3DTOF) МРА ($n=327$) и проспективного исследования ДК-МРА ($n=57$) у пациентов с подозрением на сосудистую патологию головного мозга (таблицы 6 и 7).

С использованием бесконтрастной МРА выявлена 21 аневризма у 18 пациентов (частота выявляемости — 5 %). В структуре аневризм преимущественно обнаруживались обычные аневризмы до 4—15 мм ($n=20$) и большая аневризма до 16—25 мм ($n=1$). Не было обнаружено аневризм размером менее 3 мм.

Сосудистые мальформации по данным конвенционального исследования и с бесконтрастной МРА были выявлены в 19 случаях (частота выявляемости 5,8%). Из общего числа выявленных мальформаций в структуре следует выделить 10 кавернозных ангиом (52,6%) тип 3 (по Забрамскому Ж.М. и соавт. 1994 г.), 5 кавернозных ангиом (26,3 %) в геморрагической стадии (тип 1 и 2) с различным сроком давности кровоизлияния, 1 капиллярная ангиома (тип 4), 4 артериовенозные мальформации (21,1 %), а также 1 артериовенозная фистула. Большая часть обнаруженных сосудистых мальформаций головного мозга и инфарктов были венозными (78,9 %), значительно преобладали над артериовенозными мальформациями (21,1 %) и они не визуализировались при бесконтрастной МРА.

Наибольшую трудность диагностики при бесконтрастной МРА вызывали все случаи внутримозговых геморрагических инфарктов без связи с крупными артериальными сосудами, которые классифицировались каверномами (тип 1 или 2) и характеризовались наличием поверхностной или глубокой внутримозговой гематомы различного размера.

Наиболее эффективно наряду с артериальными аневризмами визуализировались артериовенозные мальформации. Их семиотика характеризовалась наличием фокуса патологического узла сосудистой мальформации, кровоснабжаемого одной и более патологически измененной артерией (афферентные сосуды), а также

наличием венозного дренажа (эфферентные сосуды). Оценка состояния венозной части мальформации возможна благодаря шунтированию крови и бывает сформирована глубокими и/или поверхностными эфферентными венами.

Таблица 6

Распределение пациентов по нозологическим формам в исследованиях с бесконтрастной ангиографией (n=327)

Нозология		Количество пациентов	
		Абс.	%
Артеральные аневризмы		18	47,4
Сосудистые мальформации	Артериовенозные мальформации	4	10,5
	Кавернозные мальформации	10	26,3
	Венозные ангиомы	5	13,2
Артерио-венозная фистула		1	2,6
Итого:		38	100

В клиническом исследовании с динамической контрастной МРА (n=57) сосудистые патологические изменения выявлены в 49 случаях (табл.7).

Таблица 7

Распределение пациентов по нозологическим формам в исследованиях с динамической контрастной МРА (n=57)

Нозология		Количество пациентов	
		Абс.	%
Артеральные аневризмы		22	44,9
Сосудистые мальформации	Артериовенозные мальформации	10	20,4
	Кавернозные мальформации	10	20,4
	Венозные ангиомы	7	14,3
Артерио-венозная фистула		0	0
Итого:		49	100

При ДК-МРА артериальные аневризмы (n=30) выявлены у 22 пациентов (частота встречаемости в группе 38,6%), из них только в 1 случае одновременно выявлялись множественные разнокалиберные аневризмы и артериовенозная мальформация. В структуре аневризм преимущественно выявлялись обычные аневризмы до 4—15 мм (n=22), большие аневризмы до 16—25 мм не определялись. Милиарные аневризмы размером до 4 мм выявлено в меньшем количестве, чем обычные (n=8). Минимальный размер милиарной аневризмы составил 2—3 мм. Аневризм размером 1—2 мм выявлено не было.

Выявление артериальных аневризм на фоне субарахноидального кровоизлияния не вызывало трудностей, т.к. парамагнитный контрастный эффект излившейся крови заметно уступал интенсивности контрастного усиления артериальных сосудов. В сложных случаях, благодаря многофазности ДК-МРА, выполнялась цифровая субтракция для улучшения визуализации сосудов головного мозга путем исключения T1 эффекта в области подострой гематомы.

Кроме того, в данной группе выявлено 27 сосудистых мальформаций (частота выявляемости в группе 47,4%): кавернозные ангиомы – 17,2 % (n=10), венозные ангиомы – 12,0 % (n=7), артериовенозные мальформации – 17,2 % (n=10).

При выполнении ДК-МРА исследования смешанных артерио-венозных мальформаций значительно превосходили по своим возможностям бесконтрастную время-пролетную (3DTOF) МРА благодаря наличию динамического компонента и отдельного получения фаз контрастного усиления – артериальной, венозной и смешанной. При ДК-МРА отмечалась высокая интенсивность усиления просвета афферентных питающих артерий, самого узла мальформации, а также эфферентных дренажных вен.

Выполнен статистический сравнительный анализ частот выявляемости патологии в группах 1 и 2 с использованием непараметрического точного двухстороннего критерия Фишера с построением таблиц 2x2, где подтвердилась нулевая гипотеза о неравнозначности распределения сосудистой патологии в группе 1 и группе 2 ($p < 0,05$), что говорит о преимущественно скрининговой роли бесконтрастной МРА у здоровых пациентов, чем у пациентов с заболеваниями сосудов головного мозга. Пациенты, имеющие сосудистую патологию, при наличии соответствующей клинической картины, при артериальных аневризмах или сосудистых мальформациях чаще направлялись на ДК-МРА, чем на бесконтрастную МРА, как метод первичной или уточняющей диагностики. Бесконтрастная МРА использовалась только в качестве первичной скрининговой диагностики.

В проспективном исследовании со связанными выборками вошли верифицированные мультипараметрические магнитно-резонансные исследования (n=63) головного мозга, включающего конвенциональное МРТ, бесконтрастную МРА и ДК-МРА.

Сосудистые артериальные аневризмы были выявлены в 12 исследованиях (19,0%). Всего обнаружено 15 артериальных аневризм, которые по размеру распределены следующим образом: милиарные до 3 мм – 2 аневризмы (13%), простые до 4—15 мм – 11 аневризм (74%) из них 3 частично тромбированные (22%) и

большие до 16—25 мм – 2 аневризмы (13%). Минимальный размер выявленных аневризм составил 3 мм – 2 аневризмы в области устьев верхних мозжечковых артерий (множественный характер в 1 исследовании).

В диагностике аневризм между ДК-МРА и 3DТОF МРА сходимость результатов Каппа (K) составила от «среднего» уровня до «хорошего» ($K=0,46$, 95 % ДИ от 0,11 до 0,8). Согласно ROC-анализа при постановке диагноза сосудистой аневризмы значимых различий между контрастной и бесконтрастной МР-ангиографией не выявлено. Различия между бесконтрастной МРА и контрастной ДК-МРА связаны в лучшем выявлении милиарных аневризм при использовании ДК-МРА.

Сосудистые мальформации выявлены в 17 исследованиях: кавернозные гемангиомы - 5, венозные ангиомы – 3, артериовенозная фистула – 1, артериовенозные мальформации - 8. Капиллярные ангиомы выявлены не были. Внутримозговые гематомы чаще встречались в случае глубинного расположения мальформации ($n=4$), чем поверхностно ($n=1$). Две глубинные гематомы, визуализированные в субэпендимарных отделах, связанные с сосудистыми сплетениями боковых желудочков, не содержали в своей структуре ни артериальных, ни венозных функционирующих сосудов и были отнесены к кавернозным ангиомам.

При сравнительном Каппа анализе диагностики сосудистой патологии при бесконтрастной МРА и ДК-МРА средний уровень сходимости результатов выявляется только в определении размеров мальформации ($K=0,49$; 95 % ДИ от 0,17 до 0,8). Плохой уровень сходимости наблюдался в определении питающих артерий ($K=0,27$; 95 % ДИ от 0,02 до 0,5). При анализе диагностических возможностей выявления венозного дренажа бесконтрастная МРА не позволяла его определить, тогда как контрастная ДК-МРА позволила адекватно оценить венозное русло мальформаций в каждом случае.

При сравнительной оценке кривых ROC-анализа выполнение контрастной ДК-МРА значительно повышает частоту выявления патологии сосудов головного мозга за счет улучшения диагностики сосудистых мальформаций. Наиболее значимые различия получены в выявлении путей венозного дренажа – в случае бесконтрастной МРА данная оценка носит случайный характер ($AUC=0.56$). Для бесконтрастной МРА площадь под кривой «чувствительность-специфичность» (AUC) в выявлении питающих мальформацию артерий ($AUC=0.65$), а также в определении размера ($AUC=0.71$) оказались достаточно велики для постановки диагноза мальформации и значимо отличались от аналогичных характеристик для ДК-МРА.

Исследование специфической активности гадолинийсодержащего препарата с использованием ДК-МРА после специального противоопухолевого лечения головного мозга у пациентов с глиомами

В поперечном исследовании (n=13) с использованием качественных критериев средний возраст пациентов ($35,0 \pm 17,7$ лет) соответствовал наиболее трудоспособной группе населения. Прогрессирование заболевания выявлено в 4 случаях, из них в 3 случаях предварительно проводилась дистанционная гамма-терапия (Theratron) 54-60 Гр. и в одном случае после 3 курсов полихимиотерапии. У 7 пациентов выявлена стабилизация процесса, из них у 3 пациентов длительная, на фоне проведенного комбинированного лечения, а также в результате реопераций после рецидива в 5 случаях.

Прогрессирование глиом после комбинированного или комплексного лечения характеризовалось расширением границ зоны сосудистого отека, расширением зон контрастного усиления на T1 ВИ, появлением дополнительных зон повышенного объемного кровотока (CBV) на перфузионных картах выше порогового значения $rCBV=1,75$, а также появлением или расширением зоны микрососудистых изменений ДК-МРА в венозную фазу.

Псевдопрогрессия, в отличие от прогрессии, характеризовалась снижением параметров кровотока на перфузионных картах (CBV). Тогда, как появление дополнительных зон контрастного усиления на T1 ВИ, дополнительных очагов повышенного объемного кровотока и дополнительных зон микроваскулярных изменений характеризовали наличие рецидива глиом.

В результате ранговой оценки возможности оценки гемодинамики очаговых опухолевых заболеваний головного мозга методами динамической контрастной МРА (ДК-МРА) и перфузионной МРТ (PWI) проведено сравнительное статистическое исследование. При сравнении оценки гемодинамики в артериальную и венозную фазу выявлены значимые различия ($p < 0,016$), а между венозной и смешанной фазами значимых различий не выявлено ($p > 0,06$). Между рангами карт перфузии ($rCBV$, $rCBF$ и $rMTT$) значимых различий не выявлено, а также не выявлено значимых различий между рангами венозных фаз ДК-МРА и перфузионной МРТ ($p > 0,7$). Среднее значение рангов в группе доброкачественных процессов составили $1,33 \pm 0,33$ (1,0; 1,75), в группе стабилизации $1,44 \pm 0,49$ (1,03; 1,79), а при прогрессировании $2,17 \pm 0,45$ (1,9; 2,4).

Оценка рангов вклада ДК-МРА и перфузионной МРТ в решение о постановке окончательного диагноза показала отсутствие значимых различий между ними ($p > 0,7$). Во всех группах пациентов количество очагов во времени не изменялось в зависимости от введенной дозы контрастного вещества, т.е. введенной двойной дозы контрастного вещества (0,4 мл/кг) было достаточно для выявления всех очагов.

При полуколичественном сравнительном анализе вклада ДК-МРА в постановку окончательного диагноза относительно результатов контрастного исследования в двойной дозе выявлен аддитивный эффект использования ДК-МРА и перфузионной МРТ ($p < 0,0003$).

При количественном анализе полученных пороговых показателей гемодинамики (rCBV, rCBF, rMTT) и сосудистых изменений в области оперированных опухолей головного мозга определены дифференциально-диагностические критерии стабилизации и рецидива/продолженного роста (табл.8).

Таблица 8

Классификация параметров гемодинамики глиом Gr1-Gr4 головного мозга в дифференциальной диагностике рецидива/продолженного роста от стабилизации при T2*-перфузионной МРТ и ДК-МРА

Тип гемодинамики (категория)	T2*-перф. МРТ			ДК-МРА		
	rCBV	rCBF	rMTT	VAR1	CER _{art}	CER _{vein}
1) Гиповаскулярный (G0)	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
2) Изоваскулярный (G1)	>1.0	>1.0	>1.0	>1.0	>1.0	>1.0
3) Олигогиперваскулярный (G2)	>1.24	>1,2	>1,0	>1.32	>1.16	>1.40
4) Гиперваскулярный (G3)	>1.75	>1.6	>1.0	>1.59	>1.4	>2.15
5) Шунтирующий (G4)	>1.6	<0.7	>1.75	>1.6	>1.4	>2.4

При использовании представленной классификации оценки результатов проведенного противоопухолевого лечения нами был рассчитан коэффициент конкордантности ДК-МРА и T2*-перфузионной МРТ ($W=0.94$), что говорит о высокой степени согласованности результатов двух разных методик оценки гемодинамики опухолей ($\chi^2=28.23$ при $p < 0.05$).

ВЫВОДЫ

1. Выявленные параметры острой токсичности при внутривенном введении Mn-ДТПА (LD50 до 25 ммоль/кг), Mn-ЭДТА (LD50 до 50 ммоль/кг) и Mn-ЦДТА (LD50 до 50 ммоль/кг) крысам и мышам, позволяет отнести каждое соединение согласно ГОСТ 12.1.007-76 к классу 4 (малоопасные вещества).

2. Релаксационные исследования марганецсодержащих соединений (Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА, Mn-ЦДТА) *in vitro* в фантомном эксперименте показали наибольшую релаксивность в случае Mn-ЦДТА ($R_1=2,8 \text{ л}\cdot\text{ммоль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$) с незначимыми различиями от Gd-ДТПА ($p>0,05$).

3. Контрастное усиление внутренних органов при МРТ в эксперименте на животных (кролики, собаки) выявило преимущественно почечный клиренс для Mn-ДТПА, Mn-ЭДТА и Mn-ЦДТА, а также способность усиливать области реактивного сосудистого отека эпидуральной клетчатки и области объемных неопролиферативных изменений.

4. Mn-CDТА является наиболее эффективным марганецсодержащим парамагнитным контрастным соединением для динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в эксперименте *in-vivo* на мелких и крупных грызунах (крысах, кроликах) за счет значимо большего отношения контраст-шум ($p<0,05$).

5. Mn-CDТА является аналогом для макроциклического соединения Gd-DO3A при динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии в связи с отсутствием значимых различий по уровню отношения контраст-шум крупных сосудов мелких и крупных грызунов (крыс, кроликов) в артериальную и венозную фазы ($p>0,05$), а в случае сравнения с Gd-ДТПА выявлено значимое повышение контрастности в исследованиях с Mn-CDТА ($p<0,05$).

6. Оптимальной дозой макроциклического контрастного препарата для выполнения динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии всего объема головного мозга является 0,2 ммоль/кг массы, т.к. выявлено значимое повышение отношения контраст-шум средней мозговой артерии в артериальную фазу до целевого уровня контрастности в сравнении с дозой 0,15 ммоль/кг ($p<0,05$).

7. Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография значимо повышает выявляемость сосудистой патологии головного мозга относительно бесконтрастной время-пролетной магнитно-резонансной ангиографии за счет значимого повышения чувствительности в диагностике сосудистых мальформаций ($p<0,05$).

8. Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга может рассматриваться в качестве биомаркера неоваскуляризации опухолей идентично и независимо от перфузионной магнитно-резонансной томографии, т.к. оценка рангов вклада ДК-МРА и перфузионной МРТ в решение о постановке окончательного диагноза показала отсутствие значимых различий между ними ($p > 0,7$).

9. Разработанная классификация типов гемодинамики в зависимости от параметров T2*-перфузии и кинетических параметров динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии обладает высокой специфичностью в дифференциальной диагностике состояния опухолевого роста или регресса после специального противоопухолевого лечения глиом различной степени злокачественности, а также высокой степенью конкордантности полученных результатов ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения доступности и/или безопасности выполнения МРТ с контрастированием, а также для проведения динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии необходимо использовать макроциклические контрастные препараты на основе Gd-DO3A, Mn-ЦДТА и др.

2. Для проведения динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии необходимо использовать импульсную последовательность 3DFFE с параметрами: TR/TE=5,5/2,5 мс, толщина среза 2,4 мм с интерполяцией, поле обзора 19x21 см, матрица 190x256, угол отклонения FA=20°, фактор параллельного сканирования P=2,0, количество сборов данных N=1, сбор K-пространства начинать с центра, время сканирования одной фазы до 25 сек, в качестве контрастного препарата использовать макроциклическое соединение в дозе 0,2 ммоль/кг объемом равным или большим 25 мл, начать сканирование артериальной фазы на 14 секунде от начала времени введения парамагнетика, длительность введения парамагнетика подобрать равной длительности сканирования одной фазы за счет изменения скорости введения на автоматическом шприце-инжекторе (1.0-1.3 мл/сек) и после артериальной фазы получить еще 2 венозные фазы.

3. Для получения максимальной чувствительности и специфичности при диагностике артериальных, венозных и смешанных сосудистых мальформаций головного мозга необходимо выполнить мультипараметрическую МРТ сосудов го-

ловного мозга, включающей последовательное выполнение 2D исследования до и после контрастного усиления, а также бесконтрастную и динамическую контрастную магнитно-резонансную ангиографию в дозе 0,2 ммоль/кг с полным покрытием блоком сканирования области головного мозга с использованием макроциклических контрастных препаратов.

4. Для дифференциальной диагностики рецидива или продолженного роста опухоли от стабилизации при ДК-МРА необходимо использовать классификацию категорий гемодинамики, где при совпадении или превышении категории гемодинамики в области микроваскулярных изменений (зон контрастного усиления на T1-взвешенных изображениях) со степенью злокачественности глиомы (WHO) необходимо предполагать следующие варианты: рецидив, остаточный объем опухоли, продолженный рост опухоли, а при снижении категории гемодинамики ниже степени злокачественности глиомы стабилизацию со специфичностью более 90%.

6. Для получения максимальной чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике глиальных новообразований головного мозга после выполненного комплексного противоопухолевого лечения необходимо провести мультипараметрическую МРТ головного мозга с последовательным двухэтапным контрастным усилением, включающего в себя кроме T2 взвешенных изображений и диффузионно-взвешенного исследования последовательное выполнение конвенционального 2D T1 взвешенного спин-эхо исследования до и после каждого контрастного усиления: ДК-МРА в дозе 0,2 ммоль/кг с полным покрытием блоком сканирования области головного мозга и T2*-перфузионное МРТ в дозе 0,1 ммоль/кг с перерывом между исследованиями не менее 6 минут, с использованием макроциклических контрастных препаратов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Тезисы в материалах конференций

1. Дифференциальная диагностика продолженного роста глиом при контрастной МРТ / Ермакова А.А., Бородин О.Ю., Санников М.Ю., Усов В.Ю. // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. Сборник материалов конгресса молодых ученых. Под редакцией Е.Л. Чойнзонова. – 2018. – С.226-227.

2. Эспериментальное исследование циклического полиацетатного комплекса Mn(II)-диаминоциклогексан-*n,n,n,n*-тетраацетата (Mn(II)-ДЦТА) для парамагнитного контрастирования злокачественных новообразований головного мозга / Усов В.Ю., Безлепкин А.И., Белянин М.Л., Бородин О.Ю., Шимановский Н.Л., Филимонов В.Д. // Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017". ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России. – 2017. – С.136-137.

3. Исследование зависимости релаксивности R1 и R2 парамагнитных комплексных соединений марганца от химической структуры / Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Семичев Е.В., Бушланов П.С., Санников М.Ю., Филимонов В.Д., Шимановский Н.Л., Усов В.Ю. // Известия высших учебных заведений. Физика. – 2015. – №12-2. – С.31-35.

4. Experimental study of uptake of paramagnetic contrast agent Mn-trans-1,2-diaminocyclohexane-N,N,N,N-tetraacetate to brain tumors / Ussov V.Yu., Bezlepkin A.I., Borodin O.Yu., Shimanovskiy N.L., Belyanin M.L., Filimonov V.D. // Известия высших учебных заведений. Физика. – 2015. – №12-2. – С. 74-78.

5. Analysis of opportunities 3DFFE CE-MRA brain vessels compared with 3DTOF MRA / Borodin O. Y., Gulyaev V., Borodina E. E., Ussov V. Y. [Электрон. ресурс] // European Congress of Radiology. – 2014. URL: <https://dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-1761>

6. Experimental model of CE-MRA in the comparative analysis of the efficiency of cyclic and linear gadolinium and manganese based paramagnetic compounds / Ussov W. Y., Borodin O. Y., Semichev E., Borodina E. E., Bushlanov P. S. [Электрон. ресурс] // European Congress of Radiology. – 2013. URL: <https://dx.doi.org/10.1594/ecr2013/C-2283>

7. Квантово-химическое моделирование релаксационных свойств в водных растворах, получение и доклиническое исследование парамагнитного контрастного препарата для МРТ на основе комплекса Марганца (II) с производными циклогексана / Белянин М.Л., Филимонов В. Д., Бородин О.Ю., Чуринов А.А. и др. // Материалы V Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов Радиология - 2011. Диагностическая интервенционная радиология. – 2011. – №2. – С.56-58.

8. Comparative evaluation of manganese and gadolinium paramagnetic complexes with DTPA as diagnostic contrast agents for low-field MRI / Ussov W. Y., Beljanin M. L., Borodin O. Y., Filimonov V. D. [Электрон. ресурс] // European Congress of Radiology. – 2010. URL: <https://dx.doi.org/10.1594/ecr2010/C-1146>.

9. Manganese-DCTA complex as highly-stable paramagnetic contrast agent for MRI studies / Ussov W. Y., Belyanin M. L., Borodin O. Y., Churin A. A., Dubskaya T. V., Filimonov V. D. [Электрон. ресурс] // European Congress of Radiology. – 2010. URL: <https://dx.doi.org/10.1594/ecr2010/C-1150>

10. Разработка методики релаксометрической количественной оценки контрастного усиления при магнитно-резонансной томографии / Бородин О. Ю., Белянин М.Л., Бородина Е.Е, Усов В.Ю., Филимонов В.Д. // Материалы IV Всероссийского Национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов Радиология - 2010. Медицинская визуализация. – 2010. – Специальный выпуск. – С.59-60.

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. Релаксивность парамагнитных комплексных соединений марганца и гадолиния / Бородин О.Ю., Санников М.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д., Усов В.Ю., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М., Шимановский Н.Л. // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – №7. – С.34-36.

2. Дифференциально-диагностические критерии рецидива глиом с использованием динамической контрастной магнитно-резонансной ангиографии и T2*-перфузионной магнитно-резонансной томографии после комплексного лечения / Бородин О.Ю., Усов В.Ю. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – №1. – С. 5-12.

3. Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга в дифференциальной диагностике рецидивов глиальных опухо-

лей / Бородин О.Ю., Пыжова И.Б., Рыжаков В.М. // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – №2. – С. 47-48.

4. Динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга и перфузионное исследование в диагностике рецидивов опухолей головного мозга / Бородин О.Ю., Усов В.Ю., Ермакова А.А., Пыжова И.Б., Санников М.Ю., Казанцева Е.В., Рыжаков В.М. // Медицинская визуализация. – 2016. – №3. – С. 71-79.

5. МРТ-визуализация повреждений головного мозга у собак с применением контрастирования парамагнитным комплексом Mn(II)-диаминоциклогексантетраацетатом (ДЦТА) / Усов В.Ю., Белянин М.Л., Безлепкин А.И., Бородин О.Ю., Бобрикова Е.Э., Шимановский Н.Л. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – №5. – С.661-665.

6. Экспериментально-лучевое исследование селезенки после резекции и гемостаза «неравновесной плазмой» / Бородин О.Ю., Семичев Е.В., Байков А.Н., Бушланов П.С., Геренг Е.А., Кошевец Е.С., Алейник А.Н. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2015. – №3. – С. 9-15.

7. Экспериментальное исследование парамагнитного контрастирования опухолей головного мозга с помощью Mn-ДЦТА / Усов В.Ю., Безлепкин А.И., Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д. // Медицинская визуализация. – 2014. – №1. – С. 8-13.

8. Применение Mn(II)-транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N,N-тетраацетата для парамагнитного контрастирования менингиом головного мозга у собак / Усов В.Ю., Безлепкин А.И., Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д. // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – №3. – С.63-69.

9. Контрастная магнитно-резонансная ангиография сосудов головного мозга: артериальная аневризма средней менингеальной артерии (клинический случай) / Бородин О.Ю., Гуляев В.М., Барышева Е.В., Усов В.Ю. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2013. – №4. – С.80-85.

10. Сравнительный анализ возможностей динамической контрастной (3D FFE) и время-пролетной (3D TOF) магнитно-резонансной ангиографии в диагностике аневризм и мальформаций сосудов головного мозга / О. Ю. Бородин // Сибирский мед. журн. – 2011. – №3. – С. 87-95.

11. Релаксометрическая количественная оценка контрастного усиления биологических тканей при магнитно-резонансной томографии: разработка мето-

дики и клиническая апробация / О. Ю. Бородин, М. Л. Белянин, А. В. Крылатов, В. Д. Филимонов, В. Ю. Усов // Мед. визуализация. – 2010. – №6. – С. 110-119.

12. Получение и доклиническое исследование комплекса Mn-транс-1,2-диаминоциклогексан-N,N,N',N'-тетраацетата (цикломанга) как парамагнитного контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии / В. Ю. Усов, М. Л. Белянин, О. Ю. Бородин, А. А. Чурин, А. И. Безлепкин, В. Д. Филимонов // Мед. визуализация. – 2009. – №5. – С. 121-132.

13. Доклиническое исследование Mn(II)-диэтиленetriамин-пентаацетата (мангапентетата) в качестве парамагнитного контрастного вещества для магнитно-резонансной томографии / В. Ю. Усов, М. Л. Белянин, Г. В. Карпова, О. Ю. Бородин, В. Д. Филимонов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2008. – №4. – С.41-46.

14. Твердофазное нанодисперсное получение и оценка свойств комплекса марганца с диэтиленetriаминпентауксусной кислотой как контрастного препарата для магнитно-резонансной томографии / М. Л. Белянин, Т. А. Федущак, В. Д. Филимонов, О. Ю. Бородин, А. А. Чурин, В. Ю. Усов // Сибирский мед. журн. – 2008. – №2. – С. 33-36.

15. Применение Mn-диэтиленetriаминпентаацетата (ДТПА) для парамагнитного контрастирования при магнитно-резонансной томографии - результаты доклинических исследований сравнения с Gd-ДТПА / В. Ю. Усов, Г. В. Карпова, М. Л. Белянин, О. Ю. Бородин, В. Д. Филимонов, Т. А. Бахметьева, К. Н. Сорокина, А. И. Безлепкин, М. Првулович // Мед. визуализация. – 2007. – №4. – С.134—142.

16. Разработка и доклиническое исследование парамагнитных контрастных препаратов на основе органических комплексов марганца (II) для магнитно-резонансной томографии / В. Ю. Усов, М. Л. Белянин, М. Првулович, Е. Е. Бородин, А. В. Евтушенко, О. Ю. Бородин, Е. Н. Павлюкова, В. Д. Филимонов // Сибирский мед. журн. – 2007. – №3. – С. 16-23.

17. Доклинические испытания Mn-этилендиаминтетраацетата парамагнитного контрастного препарата для МР-томографии / В. Ю. Усов, Г. В. Карпова, В. П. Гусев, М. Л. Белянин, О. Ю. Бородин, В. Д. Филимонов, А. И. Безлепкин, И. Н. Свиридов, Е. В. Федоренко // Мед. визуализация. – 2006. – №6. –С.134-144.

18. Оценка возможностей использования парамагнитного комплекса Mn(II)–EDTA для контрастирования при магнитно-резонансной томографии /

В. Ю. Усов, О. Ю. Бородин, М. Л. Беянин, В. Д. Филимонов // Мед. визуализация. – 2002. – №4. – С.133-137.

19. Способ контрастированной магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга: пат. 2546092 Рос. Федерация / Бородин О.Ю., Беянин М.Л., Усов В.Ю., Филимонов В.Д.; заявитель и патентообладатель ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН. – N 2013156945/14; заявл. 20.12.2013 ; опубл. 10.04.2015, Бюл. №10. – 3 с. : ил.

Список сокращений

3D FFE	–	трехмерный 3D протокол быстрого градиентного эха
3D TOF	–	трехмерный 3D времяпролетный градиентный протокол бесконтрастной магнитно-резонансной ангиографии
AUC	–	площадь под кривой
CBV, CBF, MTT	–	карты оценки перфузии (объемного кровотока, кровотока, среднего времени транзита)
FA	–	Угол отклонения
Gd-DTPA, Gd-DTPA-BMA, NMG2-Gd-DTPA, Gd-ДТПА	–	гадолиний диэтиленetriаминпентауксусная кислота
Gr1-Gr2	–	Степени злокачественности глиом головного мозга
LD50	–	летальная доза у 50% экспериментальных животных
Mn-CDТА, Mn-ЦДТА, цикломанг, Mn-DCTA	–	марганец циклогександиаминотетрауксусная кислота
Mn-DTPA, Mn-ДТПА, пентаманг	–	марганец диэтиленetriаминпентауксусная кислота
Mn-EDТА, Mn-ЭДТА, мангаскан	–	марганец этилендиаминтетрауксусная кислота
rCBV, rCBF, rMTT	–	относительные параметры оценки перфузии относительно противоположно стороны
R1, R2	–	релаксивность или скорость релаксации
ROI	–	область интереса
AA	–	артериальная аневризма
AVM	–	артерио-венозная мальформация
ВОЗ, WHO	–	всемирная организация здравоохранения

ДК-МРА	динамическая контрастная магнитно-резонансная ангиография
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
КУ, ИУ	– коэффициент контрастного усиления
МР	– магнитно-резонансный
МРА или МР-ангиография	– магнитно-резонансная ангиография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПАВС	– показатель артерио-венозного соотношения
ПВАС, VAR1, VAR2	– показатель венозно-артериального соотношения
РСКТА	– рентгеновская спиральная компьютерная ангиография
T1 и T2 ВИ	– T1 и T2 взвешенные изображения
T2* перфузионная МРТ, PWI	– исследование перфузии на основе T2*
ТХТ	– таргетная химиотерапия