

УДК 615, 681,2; 53.083

© Л. Н. Залялютдинова, Я. В. Фаттахов, Д. А. Фазлиахметова, А. А. Баязитов,
Н. А. Крылатых, А. Я. Иманаева, А. А. Петрова, 2019

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОНТРАСТНЫХ АГЕНТОВ В НИЗКОПОЛЕВОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОМ ТОМОГРАФЕ ТМР-0.06-КФТИ

Новые риски по безопасности существующих сегодня магнитно-резонансных контрастных средств обуславливают необходимость поиска новых, в частности не содержащих гадолиний контрастирующих агентов. Изучение диагностических возможностей отечественного низкополевого магнитно-резонансного томографа с применением гадобутрола и парентерального железосодержащего лекарственного препарата выявило перспективность последнего для решения данной задачи.

Кл. сл.: магнитно-резонансный томограф, магнитно-резонансные контрастные средства, гадолиний, железосодержащий лекарственный препарат, саркома 45

ВВЕДЕНИЕ

МРТ-диагностика является высокоинформативным методом визуализации патологических процессов, в частности опухолей. Использование контрастных веществ позволяет усилить диагностические возможности метода, а именно его чувствительность и точность, а также дифференцировать опухоль от перифокального отека, выявлять поражение мозговых оболочек и оценивать состояние гематоэнцефалического барьера. Наиболее широко в качестве контраста применяются препараты гадолиния, проблемам безопасности которого в последние годы уделяется пристальное внимание регуляторных органов, в частности Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) с 2015 г. и Комитета по фармаконадзору Европейского агентства лекарственных средств (EMA PRAC) с 2016 г. EMA PRAC ограничил применение четырех линейных препаратов гадолиния: гадопентетовой кислоты (кроме внутрисуставного введения), гадодиамида, гадобеновой кислоты (кроме диагностики рака печени) и гадоверсетамида. Установлено, что гадолиний высвобождается из линейных соединений легче, чем из макроциклических, что объясняет большее отложение гадолиния в головном мозге при их применении [1]. FDA же не проводит такого разграничения, подтверждая в своем последнем сообщении, опубликованном в декабре 2017 г., наличие у препаратов гадолиния новой групповой нежелательной реакции в виде отложения гадоли-

ния в головном мозге и некоторых других органах через месяцы и годы после проведения томографии. FDA отметило необходимость проведения дальнейших доклинических и клинических исследований безопасности данной группы препаратов [2]. Эти обстоятельства диктуют необходимость поиска новых безопасных магнитно-резонансных контрастных средств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью исследования явилась оценка диагностических возможностей низкополевого магнитно-резонансного томографа в рамках исследования особенностей визуализации с применением стандартных и новых потенциальных магнитно-резонансных контрастов. В качестве стандартного контраста использовали макроциклическое парамагнитное контрастное средство для МРТ — гадобутрол (Гадовист®, Германия), в качестве потенциального — парентеральный противоанемический железосодержащий лекарственный препарат, содержащий Fe(III).

ЭКСПЕРИМЕНТ

Исследование выполнено на 20 белых нелинейных крысах с перевитой подкожно d в область холки саркомой 45. Трансплантацию опухоли проводили в стерильных условиях, перевивали не менее 1 млн опухолевых клеток. МРТ-исследование животных проводили через 2 недели после транс-

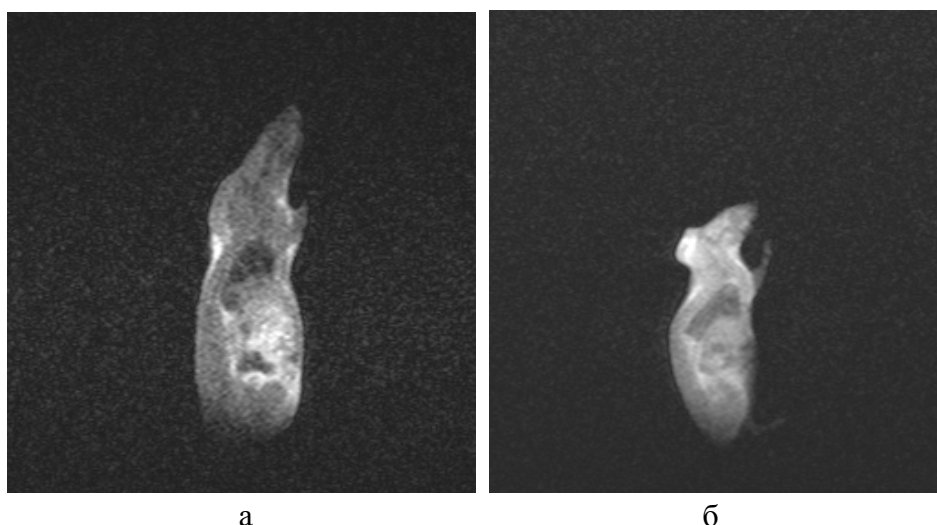


Рис. 1. МРТ-изображение контрольной крысы (без контраста) (а) и опытной крысы (б) с опухолью, трансплантированной в холку, через 20 мин после введения гадовиста. Режим съемки — T1 (TE = 34, TR = 300 мс)

плантации опухолей в двух режимах: по T1 (TE = 34, TR = 300 мс) и по T2 (TE = 80, TR = 1000 мс). Исследовали также в динамике на разных сроках наблюдения после внутрибрюшинного введения Гадовиста® из расчета контрастирующей дозы для человека (0.1 мл на 1 кг массы тела) с использованием коэффициента пересчета доз с человека на лабораторных животных (крыс) и железосодержащего препарата в дозе 5 мг/кг в пересчете на активное вещество [3, 4]. Для обезвреживания перед исследованием в томографе животные подвергались наркотизации посредством уретанового наркоза.

МРТ-исследование проведено на медицинском магнитно-резонансном томографе ТМР-0.06-КФТИ с индукцией основного магнитного поля 0.06 Тл, изготовленном в КФТИ ФИЦ КазНЦ РАН.

В ходе исследования была использована импульсная последовательность "Спиновое Эхо". Использование данной импульсной последовательности обусловлено низкой напряженностью основного магнитного поля томографа. Путем изменения времени повторения последовательности (TR) и времени регистрации сигнала (TE) в этой импульсной последовательности достигается контрастирование по времени продольной релаксации T1 (TE = 34, TR = 300 мс) и времени поперечной релаксации T2 (TE = 80, TR = 1000 мс). Использование контрастных агентов, сокращающих время продольной релаксации тканей, в которых они накопились, дает значительное улучшение контраста съемке в режиме T1. Так, при использовании данного режима съемки импульсная последовательность повторяется каждые 300 мс, что приводит к значительному уменьшению сигнала от тканей с длинными временами продольной релаксации T1. Так как в процессе обработки происходит нормирование сигнала, ткани с короткими T1 ока-

зываются на изображении яркими. При съемке в режиме T2, напротив, время повторения импульсной последовательности достаточно большое, что позволяет намагниченности тканей с длинными T1 восстанавливаться. Кроме того, время регистрации сигнала TE также является большим, что позволяет получать сигнал преимущественно от тканей с большими временами продольной релаксации.

Съемка проводилась при использовании квадратурного приемного датчика "Сустав". Датчик является датчиком объемного типа. Одним из его преимуществ перед датчиками других типов является более однородное распределение сигнала в области интереса, что значительно уменьшает вероятность получения искажения изображений. Второе преимущество датчика — это возможность квадратурного приема сигнала. Квадратурная приемная система включает в себя два контура, ориентированных на детектирование двух независимых взаимно ортогональных компонент сигнала — квадрупольного и дипольного. Принимаемые ортогональные компоненты сигнала впоследствии складываются в одной фазе за счет смещения каждого сигнала по фазе на 45° в схеме предварительного усилителя. Сложение сигнала в таких конструкциях происходит по амплитуде, а сложение шумов (в случае их независимости) происходит по вторым моментам в $\sqrt{2}$, из-за чего происходит увеличение отношения сигнал/шум в $\sqrt{2}$ раз. Выигрыш в отношении сигнал/шум идет без сужения полосы частот [5, 6], что позволяет нам получить более четкое изображение. Отношение сигнал/шум является характеристикой приемной системы и непосредственно влияет на качество получаемых изображений. Рабочая область внутри датчика составляет в диаметре 180 мм.

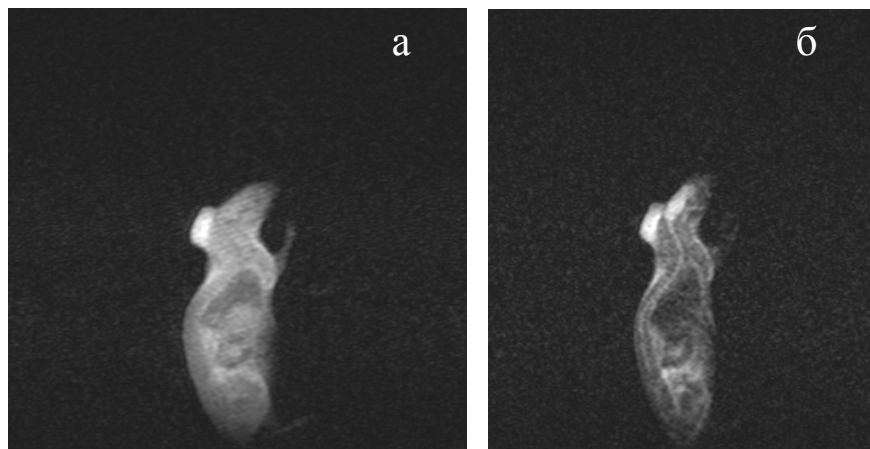


Рис. 2. МРТ-изображения в динамике.

а — МРТ-изображение опытной крысы с опухолью, трансплантированной в холку, через 1 ч после введения гадовиста; режим съемки — T1 (TE = 34, TR = 300 мс); б — изображение опытной крысы с солидной опухолью через 1.5 ч после введения контраста; режим съемки T2 (TE = 80, TR = 1000 мс)

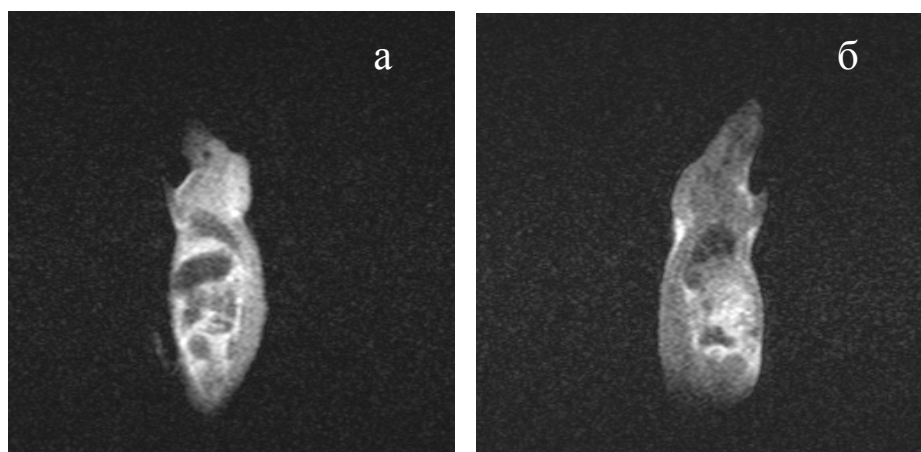


Рис. 3. Изображения крысы с опухолью в области холки через 1 ч после введения железосодержащего лекарственного препарата (а) и без препарата (контроль) (б). Режим съемки T1 (TE = 34, TR = 300 мс)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показали, что при использовании режима T1 (TE = 34, TR = 300 мс) через 20–25 мин после внутрибрюшинного введения контраста визуализируется периферическая часть опухоли (рис. 1), через 40 мин визуализируется вся опухоль, а максимальная визуализация ее наблюдается через 1 ч и начинает снижаться через 70 мин (рис. 2, а).

Считается, что для исследований с контрастированием гадовистом T1-взвешанные импульсные последовательности являются предпочтительными [4]. Исследование по T2 (TE = 80, TR = 1000 мс) через 36 мин после введения Гадовиста® позволяет диагностировать опухоль и наблюдать частичное контрастирование головного мозга, через 55–60 мин наблюдается контрастирование опухоли и головного мозга, через 70–75 до 120 мин, помимо контрастирования опухоли и головного мозга, определяется спинной мозг экспериментального жи-

вотного (рис. 2, б).

Через 3–4 ч после введения контраста визуализация по T2 сохраняется, тогда как по T1 (TE = 34, TR = 300 мс) значительно ухудшается. В контроле (без введения контраста) ткань опухоли не отличается от остальных тканей в режиме T1 (TE = 34, TR = 300 мс), но лучше визуализируется по T2 (TE = 80, TR = 1000 мс).

Один из изученных нами железосодержащих препаратов позволяет контрастировать опухоль у экспериментальных животных через час после парентерального введения в режиме T1 (TE = 34, TR = 300 мс) в низкополевым магнитно-резонансном томографе и при этом не проникает в головной мозг (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами показано, что широко применяемые противоанемические лекарственные средства могут представлять интерес как потенциальные МРТ-контрасты и для их поиска возможно

использование низкополевых магнитно-резонансных томографов в исследованных режимах. В свете того, что долгое время считалось, что гематоэнцефалический барьер препятствует проникновению гадолиниевых контрастных веществ во внеклеточную тканевую жидкость и к клеткам центральной нервной системы, полученные результаты открывают перспективы для дальнейшего углубленного изучения данного феномена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. European medicines agency. 2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500231824.pdf (дата обращения: 28.03.2018).
2. Gadolinium-based contrast agents (GBCAs): Drug safety communication - retained in body; new class warnings. U.S. Food and Drug Administration. 2017. URL: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm589580.htm> (дата обращения: 28.03.2018).
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Под ред. А.Н. Миронова и др. М.: Гриф и К, 2012. 940 с.
4. Регистр лекарственных средств России. URL: www.rlsnet.ru (дата обращения 22.05.2018).
5. Парселл Э. Электричество и магнетизм. Т. 2. М.: Наука, 1971. 444 с.

6. Баязитов А.А., Чумаров П.И., Фаттахов Я.В. Приемный радиочастотный квадратурный датчик "Шея" для магнитно-резонансного томографа // ПТЭ. 2018. Т. 61, № 4. С. 125–131. DOI: 10.1134/S0032816218040031

Казанский ГМУ, Казань (Залялютдинова Л.Н.)

КФТИ ФИЦ КазНЦ РАН, Казань (Фаттахов Я.В., Баязитов А.А., Крылатых Н.А.)

РККВД, Казань (Фазлиахметова Д.А.)

АО "Татхимфармпрепараты", Казань (Иманаева А.Я.)

ГАУЗ МКДЦ, Казань (Петрова А.А.)

Контакты: Залялютдинова Луиза Наильевна,
zalyalyu@gmail.com

Материал поступил в редакцию 28.06.2018

VISUALIZATION OF LABORATORY ANIMALS' TUMORS WITH CONTRAST AGENTS IN LOW-FIELD MRI SYSTEM "TMR-0.06-KFTI"

**L. N. Zalyalyutdinova¹, Ya. V. Fattakhov², D. A. Fazliakhmetova³,
A. A. Bayazitov², N. A. Krylatykh², A. Ya. Imanaeva⁴, A. A. Petrova⁵**

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia

²Zavoisky Physical-Technical Institute of FRC Kazan Scientific Center of RAS, Kazan, Russia

³Republican clinical dermatology and venereology dispensary, Kazan, Russia

⁴JSC "TATCHEMPHARMPREPARATY", Kazan, Russia

⁵Interregional clinical and diagnostic center, Kazan, Russia

New safety issues of currently existing MRI contrasting agents dictate search of new contrasting preparations, namely among those devoid of gadolinium. The study of the diagnostic capabilities of Russian low-field magnetic resonance tomograph with use of gadobutrol and officially approved parenteral iron-containing medication drug has revealed the prospect of the latter for the solvation this problem.

Keywords: MRI, magnetic resonance contrasting agents, gadolinium, iron, sarcoma 45

REFERENCES

1. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. European medicines agency. 2017. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500231824.pdf (accessed 28.03.2018).
2. Gadolinium-based contrast agents (GBCAs): Drug safety communication - retained in body; new class warnings. U.S. Food and Drug Administration. 2017. URL: <https://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm589580.htm> (accessed 28.03.2018).
3. Mironov A.N. et al., ed. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* [Guide to carrying out preclinical researches of pharmaceuticals]. P. 1. Moscow, Grif i K Publ., 2012. 940 p. (In Russ.).
4. *Registr lekarstvennykh sredstv Rossii* [Register of pharmaceuticals of Russia]. URL: www.rlsnet.ru (accessed 22.05.2018). (In Russ.).
5. Parsell E. *Elektrichestvo i magnetizm* [Electricity and magnetism], vol. 2. Moscow, Nauka Publ., 1971. 444 p. (In Russ.).
6. Bayazitov A.A., Chumarov P.I., Fattakhov Ya.V. [The reception radio-frequency quadrature Neck sensor for the magnetic and resonant tomograph]. *PTE* [Devices and technique of an experiment], 2018, vol. 61, no. 4, pp.125–131. DOI: 10.1134/S0032816218040031 (In Russ.).

Contacts: Zalyalyutdinova Luisa Nailievna,
zalyalyu@gmail.com

Article received in edition 28.06.2018