

Комментарий к статье “Доклиническое исследование Mn(II)-диэтиленetriаминпентаацетата (мангапентетата) в качестве парамагнитного контрастного вещества для магнитно-резонансной томографии” (В. Ю. Усов и соавторы)

Член-корр. РАМН Н. Л. Шимановский

В настоящее время значительно расширяется использование метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением для диагностики заболеваний внутренних органов. В качестве магнитно-резонансных контрастных средств (МРКС) используют в основном гадолинийсодержащие МРКС, оказавшиеся самыми безопасными и диагностически наиболее эффективными среди соединений с парамагнитными свойствами [1]. Другие МРКС, содержащие вместо гадолия иные парамагнитные атомы, представляют препараты с марганцем (мангафодипир) или железом (ферукарботран). В нашей стране зарегистрированы и используются 4 МРКС с гадолинием (магневист, омнискан, дотарем, гадовист). Препарат с марганцем мангафодипир (теслаксан) был зарегистрирован в России, однако практически не использовался и в настоящее время срок действия его регистрационного удостоверения закончился. Теслаксан не получил широкого распространения как у нас в стране, так и за рубежом из-за того, что его невозможно вводить болюсно, а значит получать визуализацию в артериальную фазу (т.е. визуализировать сосуды опухоли), а также из-за частых побочных реакций (у 76 % больных при проведении клинических испытаний), быстрой распадаемости комплекса марганца и его депонирования в ЦНС [3, 11].

Идеология авторов статьи основывается на том, что марганец в качестве микроэлемента присутствует в организме и поэтому безопаснее гадолия. При этом они не учитывают, что константа термодинамической стабильности используемых комплексов гадолия и предлагаемого ими комплекса марганца с ДТПА — мангапентетата различается на несколько порядков. Поэтому использование гадолиниевых МРКС, особенно самых стабильных из них — макроциклических, для организма человека безопасно, так как комплекс гадолия быстро выводится из организма в неизменном виде. По-другому ведут себя комплексы марганца. О быстрой распадаемости единственного применявшегося в клинике препарата марганца — мангафодипире уже упоминалось. Авторы статьи предлагают другой комплекс Mn-DTPA, который известен еще с 80-х годов. В 1987–88 гг. была опубликована серия работ по сравнению распределения в организме животных Mn-DTPA и MnCl₂. Было показано, что после внутривенного введения мышам MnCl₂, Mn-диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (Mn-DTPA) или Mn-дипиридоксидифосфата (Mn-DPDP) в дозе 5 мкмоль/кг Mn накапливается в печени, поджелудоч-

ной железе и головном мозге [4]. Авторы описали временную зависимость накопления в головном мозге радиоактивного марганца после введения 5 мкмоль/кг MnCl₂, Mn-DPDP или Mn-DTPA. Содержание марганца в головном мозге достигало плато к 24-му часу, оставалось неизменным в течение месяца, снижалось до 40 % от исходного уровня к 3-му месяцу после введения соединений Mn. В печени уровень марганца снижался со временем гораздо быстрее. Если за 24 ч до введения соединений Mn на желчный проток мышей накладывали лигатуру, то накопление Mn в головном мозге увеличивалось в 2 раза. Для уточнения распределения марганца в головном мозге В. Gallez и соавт. (1998) [5] использовали MnCl₂ и Mn-DTPA, меченные ⁵⁴Mn. Радиоактивная метка в наибольшей степени накапливалась в гиппокампе, таламусе, мозолистом теле, миндалине, зрительных буграх и мозжечке после внутривенного введения как MnCl₂, так и Mn-DTPA. Различий между MnCl₂ и Mn-DTPA в распределении марганца в головном мозге через 1 или 2 недели после их введения не обнаружено. На основании этих результатов зарубежные специалисты считали бесперспективным создавать на основе Mn-DTPA магнитно-резонансный контрастный препарат для клинического применения.

Однако у авторов статьи иное мнение — они считают, что Mn-DTPA может быть использован для создания МРКС, названного ими мангапентетатом. В обоснование безопасности мангапентетата они приводят данные об отсутствии морфологических и биохимических изменений у животных после однократного введения препарата. По их данным препарат хорошо переносился и добровольцами после его однократного введения. Авторы считают, что марганец не накапливался в ЦНС, так как не было зарегистрировано изменения МР-сигнала в базальных ядрах головного мозга. Однако авторы не учитывают следующие факторы:

1. Для изменения МР-сигнала нужны слишком большие концентрации Mn. Выводится Mn в основном печенью и почками (об этом свидетельствуют и данные авторов), в ЦНС накапливается лишь небольшое его количество (0,25–0,3 %) от введенной дозы [4], но этого достаточно, чтобы появились симптомы нейротоксикации, хотя видимых морфологических изменений первоначально может и не быть. Функциональные изменения могут возникнуть не сразу. Следует отметить, что в области клинического применения современных контрастных средств в последнее время все большее значение приобретают не острые, а отсро-

ченые (возникающие через несколько часов — дней после введения препарата) побочные реакции [1]. Именно такого рода реакции могут возникать при применении нестабильных комплексов марганца. Известно, что при избытке марганца развиваются паркинсоноподобные симптомы [6]. Описана способность марганца влиять на репликацию и репарацию ДНК, он вызывает мутации у микроорганизмов и в клетках млекопитающих, хотя в тесте Ames он не активен [6, 7]. В клетках млекопитающих при воздействии марганца обнаружены повреждения ДНК и хромосомные абберации. Марганец в больших количествах изменяет фертильность у млекопитающих и оказывает токсическое действие на эмбриогенез и развитие плода. Эмбриотоксичность выявлена также у марганецсодержащих веществ: фунгицида MANEB и МРКС мангафодипира. Для беременных женщин следует исключить наличие марганца на рабочем месте.

2. При экспозиции крыс в среде с парами солей марганца (3000, 300 и 30 мкг/м³ в течение 36 ч) наблюдалось дозозависимое накопление марганца в легких и зрительных буграх головного мозга [10]. При наибольшей концентрации марганец накапливался также в печени, семенниках, почках и во всех областях головного мозга. Кроме того, у животных в конце эксперимента выявлено снижение массы тела и изменение ряда биохимических параметров: активности щелочной фосфатазы, уровня мочевины [10]. При нахождении крыс в аналогичной атмосфере с марганцем в течение 6 час/день/ 5 дней в неделю/13 недель обнаружено накопление марганца в бледном шаре и хвостатом ядре и снижение количества нервных клеток в них [9].

3. Доза мангапентета, необходимая для диагностики, примерно в 100 раз превышает ежедневное количество марганца, потребляемое человеком с пищей. Если бы созданный авторами комплекс Mn-DTPA был стабилен, то не было бы опасений в накоплении марганца в организме. Однако доказательств такой стабильности *in vivo* нет: это можно было сделать, используя меченый марганец. Однако те авторы, которые использовали именно такой комплекс, показали, что комплекс Mn-DTPA не стабилен и его фармакокинетика не отличается от фармакокинетики MnCl₂ [4, 5]. О нестабильности мангапентетата косвенно свидетельствуют и результаты самих авторов (табл. 3), согласно которым МР-сигнал изменялся не только в почках, но и в печени (в почках накапливается как свободный Mn, так и комплекс Mn, а в печени только свободный Mn, так как комплексы металлов с DTPA выделяются практически полностью с мочой).

4. В настоящее время участились случаи отравления марганцем, так как увеличилось его присутствие в различных производственных процессах. В литературе можно найти данные об избыточном поступлении марганца в организм при вдыхании его паров (например, соединений марганца, присутствующих в некоторых марках бензина). В последнее время появляется

все больше работ, посвященных изучению марганцевых отравлений и описанию симптомов, связанных с интоксикацией марганцем [2, 7–9]. Поэтому теорию марганцевой безопасности для МРКС нельзя считать обоснованной.

5. Эксперименты авторов были проведены на здоровых животных и добровольцах. Однако МРКС часто вводят больным с нарушенной функцией выделительных органов. В таком случае выведение мангапентетата будет замедленным и еще более возрастет риск накопления Mn в организме в связи с нестабильностью комплекса Mn-DTPA.

Несмотря на высказанные критические замечания в отношении новизны и безопасности предлагаемого авторами статьи мангапентетата в качестве МРКС редколлегией сочла целесообразным опубликовать полученные данные об острой токсичности и контрастирующей способности мангапентетата. Хотя эти результаты и литературные данные не позволяют считать предложенный комплекс достаточно безопасным, нельзя исключить, что направление работ с комплексами Mn приведет к созданию более стабильных препаратов Mn, которые найдут клиническое применение.

ЛИТЕРАТУРА

1. П. В. Сергеев, Ю. А. Поляев, А. Л. Юдин, Н. Л. Шимановский, *Контрастные средства*, Известия, Москва (2007).
2. J. Crossgrove, W. Zheng, *Manganese toxicity upon overexposure*, *NMR Biomed*, **17**, 544–553 (2004).
3. S. O. Hustvedt, D. Grant, T. E. Southon, and K. Zech, *Plasma pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of MnDPDP in the rat and dog after intravenous administration*, *Acta Radiol.*, **38**, 690–699 (1997).
4. B. Gallez, C. Baudelet, J. Adline, et al., *Accumulation of manganese in the brain of mice after intravenous injection of manganese-based contrast agents*, *Chem Res Toxicol.*, **10**, 360–363 (1997).
5. B. Gallez, C. Baudelet, and M. Geurts, *Regional distribution of manganese found in the brain after injection of a single dose of manganese-based contrast agents*, *Magn Reson Imaging.*, **16**, 1211–1215 (1998).
6. G. B. Gerber and A. Léonard, *Hantson Ph Carcinogenicity, mutagenicity and teratogenicity of manganese compounds. Critical reviews in oncology*, *Hematology*, **42**, 25–34 (2002).
7. L. Normandin, L. Ann Beaupré, F. Salehi, et al., *Manganese distribution in the brain and neurobehavioral changes following inhalation exposure of rats to three chemical forms of manganese*, *Neurotoxicology*, **25**, 433–441 (2004).
8. F. Salehi, D. Krewski, D. Mergler, et al., *Bioaccumulation and locomotor effects of manganese phosphate/sulfate mixture in Sprague-Dawley rats following subchronic (90 days) inhalation exposure*, *Toxicol Appl Pharmacol.*, **191**, 264–271 (2003).
9. F. Salehi, L. Normandin, D. Krewski, et al., *Neuropathology, tremor and electromyogram in rats exposed to manganese phosphate/sulfate mixture*, *J. Appl. Toxicol.*, **26**, 419–426 (2006).
10. D. Tapin, G. Kennedy, J. Lambert, and J. Zayed, *Bioaccumulation and locomotor effects of manganese sulfate in Sprague-Dawley rats following subchronic (90 days) inhalation exposure*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **211**, 166–174 (2006).
11. H-J. Weinmann, W. Ebert, B. Misselwitz, et al., *Tissue-specific MR contrast agents*, *Eur. J. Radiol.*, **6**, 33–44 (2003).