

УДК 541.49+546.712+547.466+543.429.23

## ВЛИЯНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ ПОЛИМЕРОВ НА ОБРАЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСОНАТОВ МАРГАНЦА(II) В РАСТВОРАХ. II. КОМПЛЕКСЫ С ДТПА

*Е.А. Бурилов, А.Б. Зиятдинова, Ю.И. Зявкина, Р.Р. Амиров*

### Аннотация

Методом ядерной магнитной релаксации исследовано образование комплексов марганца(II) с диэтилентриаминпентауксусной кислотой (ДТПА,  $H_5L$ ) в воде и водных растворах полимеров: поли(диаллилдиметиламмоний хлорида) (ПДДХ), поливинилпирролидона (ПВП), поли(стиролсульфоната натрия) (ПСС), полиэтиленimina (ПЭИ) – в широком диапазоне pH и концентраций реагентов. Добавки ПДДХ и ПВП практически не оказывают влияние на равновесие образования комплекса  $[MnHL]^{2-}$  и на его коэффициенты релаксационной эффективности ( $KРЭ_{(1,2)}$ ). Анионный полимер ПСС в кислой среде конкурирует с лигандом за связывание с ионами марганца. Добавки ПЭИ в области pH 3–6 ведут к росту спин-решеточной релаксивности растворов комплекса по сравнению с водным раствором. Наблюдаемые эффекты вызваны связыванием анионных комплексов  $[MnHL]^{2-}$  и  $[MnL]^{3-}$  с протонированным полиэтиленимином вследствие электростатического притяжения и водородного связывания. На медицинском МР-томографе получены изображения фантомных образцов на основе комплексонатов марганца.

**Ключевые слова:** марганец(II), диэтилентриаминпентауксусная кислота, водорастворимые полимеры, комплексообразование, ЯМР-релаксация, МРТ-изображения, контрастирование.

### Введение

Магнитно-резонансная томография (МРТ) широко применяется в медицине для получения изображений внутренних органов и мягких тканей организмов, причем из них более 30% (а в Европе более 70%) получают с применением контрастирования [1–6]. В основе последнего лежит способность некоторых реагентов, содержащих парамагнитные ионы ( $Gd^{3+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$  и др.), существенно снижать времена ядерной магнитной релаксации протонов молекул воды ( $T_1$  и  $T_2$ ), тем самым ускоряя ее [5, 6]. Высокая токсичность свободных катионов указанных металлов не позволяет непосредственно использовать их в МРТ. В связи с этим в настоящее время в качестве контрастных агентов (КА) используют координационные соединения парамагнитных ионов гадолиния(III) с полидентатными лигандами, например, такими как диэтилентриаминпентаацетат (ДТПА) и 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетраацетат-ионы (ДОТА) [1, 2, 4, 5]. Одним из существенных недостатков коммерческих препаратов является их невысокая контрастирующая способность [4], обусловленная сравнительно низкой релаксационной эффективностью вследствие экранирования

парамагнитного центра от молекул воды объемной молекулой комплексона. Кроме того, актуальна задача замены гадолиния(III) на ионы менее токсичных и менее дорогих металлов, например марганца(II) [3].

Таким образом, очевидна необходимость разработки новых металлокомплексных систем, способных составить новое поколение высокорелаксивных контрастных агентов для МРТ. Один из известных подходов направлен на поиск таких лигандов, которые благодаря своему размеру или способности к определенной трансформации (например, самоорганизации, нековалентному связыванию с молекулой белка и т. п.) могут образовывать с парамагнитным ионом комплексы достаточно большого размера, замедление вращения которых обеспечит необходимое укорочение времени  $T_1$ . Практически все подобные поиски сводятся к сложным синтетическим процедурам по ковалентной прививке комплекса гадолиния с ДТПА (реже с ДОТА) к различным наноразмерным платформам (линейным и разветвленным полимерам, дендримерам, оболочкам вирусов и т. п.) [5]. Для марганца(II) основные подходы к созданию КА ограничиваются главным образом поиском новых низкомолекулярных лигандов [5], поскольку комплексоны марганца(II) имеют еще более низкую релаксивность, чем гадолиния.

Для получения высокорелаксивных композиций предложено использовать нековалентное взаимодействие катионного полимера ПЭИ с прочными комплексонами марганца(II). В работе [7] в качестве лиганда для образования такого комплексоната нами была выбрана этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). Методом ЯМР-релаксации было исследовано образование комплексов марганца(II) с ЭДТА в воде и растворах полимеров: полидиаллилдиметиламмоний хлорида (ПДДХ), поливинилпирролидона (ПВП), полистиролсульфоната натрия (ПСС), полиэтиленimina (ПЭИ) в широком диапазоне pH и концентраций реагентов. Введение ПДДХ и ПВП практически не оказало влияния на равновесие образования анионного комплексоната и на его коэффициенты релаксационной эффективности ( $KR_{Э(1,2)}$ ). Влияние анионного полимера ПСС было обнаружено только в кислой среде, где он конкурировал с лигандом за связывание с ионами марганца. Добавление ПЭИ в области pH 3–6 вело к росту спин-решеточной релаксивности растворов комплекса (увеличение  $KR_{Э1}$  на 75%) вследствие связывания с протонированным полимером. Было предположено, что взаимодействие комплексоната марганца с полиэтилениминном обусловлено сочетанием электростатического притяжения и водородного связывания. Оказалось, что при всех изученных содержаниях ПЭИ добавление физиологических количеств (150 мМ) хлорида натрия приводило к практически полному вытеснению полимер-связанного комплексоната марганца в воду.

В настоящей работе в качестве лиганда для обеспечения более эффективного электростатического связывания комплексоната с катионным полимером в качестве лиганда для ионов марганца(II) выбрана диэтилентриаминпентауксусная кислота. При этом, даже если после внутривенного введения такой композиции комплексонат марганца будет конкурентно вытеснен каким-либо компонентом крови из состава ассоциата с полимером, его собственная высокая устойчивость должна предотвратить высвобождение катиона металла в живой организм.

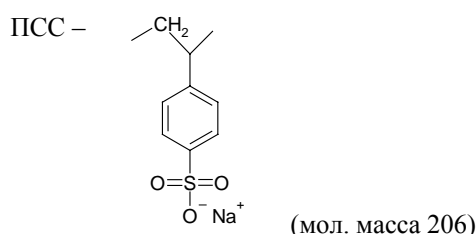
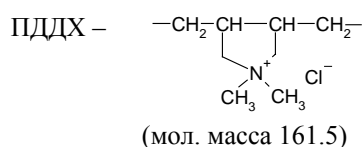
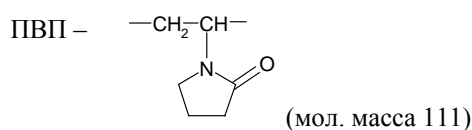
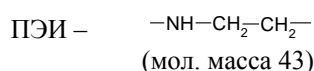
Еще одно направление, в котором могут быть использованы данные по взаимодействию комплексов металлов с полиэлектролитами, – это полимер-усиленная ультрафильтрация. Знание условий селективного связывания комплексов катионов металлов с водорастворимыми полимерами позволяет проводить целевое разделение, выделение и концентрирование ионов металлов, например, для очистки от загрязнений тяжелыми металлами или выделения радиоактивных изотопов и др. [8].

Возможности метода ЯМР-релаксации для изучения процессов с участием парамагнитных ионов в растворе (гидролиз, комплексообразование, ассоциация, связывание с крупными агрегатами типа мицелл, везикул, наночастиц или макромолекулами) обсуждены нами в [7]. В настоящей работе исследовано влияние добавок ряда водорастворимых полимеров и солей на равновесие образования комплекса марганца(II) с ДТПА и на величины его КРЭ<sub>(1,2)</sub>. Полученные результаты совместно с результатами для ЭДТА из [7] обсуждены с точки зрения пригодности полимер-связанных комплексонов марганца(II) при разработке новых высокорелаксивных наноразмерных контрастных агентов для МРТ.

### 1. Реактивы и оборудование

В работе использовали следующие реактивы: хлорид марганца(II) марки «ч.д.а.», диэтиленetriамин-N,N,N',N',N''-пентауксусную кислоту (ДТПА), ≥ 99% (Fluka), динатриевую соль этилендиамин-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты (ЭДТА) (Реахим) марки «ч.д.а.», разветвленный полиэтиленимин (ПЭИ) с мол. массой 60000 в виде 50%-ного водного раствора (Acros Organics), поливинилпирролидон (ПВП) с мол. массой 58000 (Alfa Aesar), поли(диаллилдиметиламмоний хлорид) (ПДДХ) с мол. массой 100000–200000 в виде 35%-ного водного раствора (Aldrich), поли(стиролсульфонат натрия) (ПСС) с мол. массой 70000 (Alfa Aesar), хлорид натрия марки «х.ч.», гидроксид натрия, азотную и соляную кислоты марок не ниже «ч.д.а.».

При представлении результатов концентрации полимеров в растворах приводили в расчете на одно мономерное звено с соответствующей молекулярной массой:



Растворы готовили разбавлением более концентрированных дистиллированной водой или по навеске. Все опыты проводили при 298 К.

Измерения pH растворов вели на pH-метре ThermoOrion 420A+ (Thermo Electron). Прибор калибровали по трем буферным растворам (pH 4.01, 7.00 и 9.00).

Измерения времен релаксации  $T_i$  ( $i = 1, 2$ ) проводили на малогабаритном ЯМР-спектрометре Minispec MQ20 фирмы Bruker с рабочей частотой 19.65 МГц с использованием штатных последовательностей радиочастотных импульсов: методом инверсии-восстановления (время спин-решеточной релаксации  $T_1$ ) и последовательности Карра – Парселла с модификацией Мейбума – Гилла (время спин-спиновой релаксации  $T_2$ ) с погрешностью не более 3%. Температуру поддерживали с помощью криотермостата Haake DC10 (Thermo Electron).

Величины констант равновесия комплексообразования получали путем построения математических моделей изучаемых систем, включающих схемы равновесий (со стехиометрическими коэффициентами при реагентах), значения констант равновесия образования комплексов и их коэффициентов релаксационной эффективности,  $KP_{Э(1,2)}$ . Оптимизацию численных параметров проводили с использованием компьютерной программы CPESSP [9]. Достоверность оценивали по критерию Фишера.

## 2. Результаты и их обсуждение

**2.1. Комплексы марганца(II) с ДТПА в воде и растворах ПЭИ.** Константы диссоциации диэтилентриаминпентауксусной кислоты ( $H_5L$ ) в воде приведены в табл. 1.

Табл. 1

Константы диссоциации ДТПА из работы [10] в воде

№	Равновесие	Обозначение	lg K
1	$H_7L^{2+} \rightleftharpoons H_6L^+ + H^+$	(pK <sup>11</sup> )	0.9
2	$H_6L^+ \rightleftharpoons H_5L + H^+$	(pK <sup>1</sup> )	1.7
3	$H_5L \rightleftharpoons H_4L^- + H^+$	(pK <sub>1</sub> )	2.0
4	$H_4L^- \rightleftharpoons H_3L^{2-} + H^+$	(pK <sub>2</sub> )	2.77
5	$H_3L^{2-} \rightleftharpoons H_2L^{3-} + H^+$	(pK <sub>3</sub> )	4.30
6	$H_2L^{3-} \rightleftharpoons HL^{4-} + H^+$	(pK <sub>4</sub> )	8.56
7	$HL^{4-} \rightleftharpoons L^{5-} + H^+$	(pK <sub>5</sub> )	10.54

ДТПА является октадентатным лигандом, что превышает координационные возможности иона марганца(II) с координационным числом 6. Поэтому неудивительно, что по данным pH-метрического титрования кроме средних комплексов  $[ML]^{3-}$  ДТПА образует с двухзарядными катионами, включая  $Mn^{2+}$ , также протонированные формы  $[MHL]^{2-}$  [10, 11].

В работе [7] было установлено, что наибольшее влияние на взаимодействие марганца(II) с ЭДТА оказывает присутствие ПЭИ, поэтому и с ДТПА эксперименты были начаты с использованием полиэтиленimina.

На рис. 1 представлены зависимости молярных скоростей релаксации  $R_1$  и  $R_2$  для систем  $MnCl_2$  – ДТПА и  $MnCl_2$  – ДТПА – ПЭИ от кислотности среды.

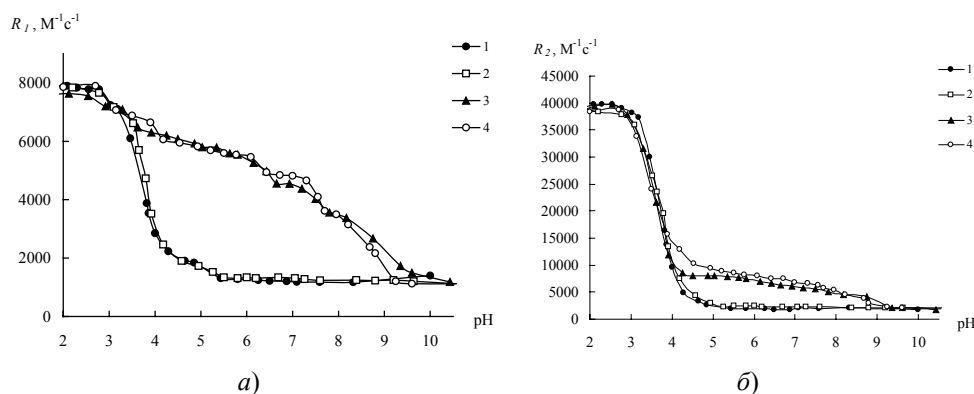
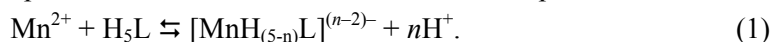


Рис. 1. Зависимость релаксационной эффективности  $R_1$  (а) и  $R_2$  (б) от pH водных (1, 2) и полимерных (3, 4) растворов комплекса марганца с ДТПА, в том числе в присутствии NaCl (2, 4);  $C_{\text{Mn(II)}}$  0.2 мМ,  $C_L$  0.22 мМ,  $C_{\text{ПЭИ}}$  23.3 мМ (3, 4),  $C_{\text{NaCl}}$  150 мМ (2, 4)

Изменения релаксационной эффективности в области pH 2.5–4.5 (рис. 1) в воде объясняли в предположении взаимодействия по схеме реакции



Оказалось, что спад кривых может быть полностью описан в рамках модели, включающей образование единственного комплекса  $[\text{MnHL}]^{2-}$  ( $n = 4$ ) с константой равновесия ( $\lg K$ ), равной  $-8.3 \pm 0.1$ . Рассчитанная с учетом констант диссоциации лиганда (табл. 1) константа устойчивости протонированного комплекса ( $\lg \beta$ ) составила 9.4, что достаточно близко к литературному значению 9.1 [10]. При этом комплексопат  $[\text{MnHL}]^{2-}$  характеризуется еще более низкими, чем в случае ЭДТА [7], значениями КРЭ<sub>1</sub> ( $1400 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) и КРЭ<sub>2</sub> ( $2500 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ). Причиной может служить удаление последних молекул воды из координационной сферы иона марганца вследствие большей дентатности ДТПА. В пользу этого говорит и более низкое значение отношения времен релаксации  $T_1/T_2$  (или соответствующих скоростей  $R_2/R_1$ ) в области полного накопления комплекса  $[\text{MnHL}]^{2-}$ , равное  $1.2 \pm 0.1$ , тогда как в случае ЭДТА оно составляло  $1.5 \pm 0.2$  (для акваиона марганца оно составляет  $4.8 \pm 0.2$ ). Как отмечалось в [7], эта характеристика является полезным инструментом анализа магнитно-релаксационных данных в случае комплексов марганца(II). Для последнего, согласно теории ЯМР-релаксации [12], скорость  $R_2$  помимо дипольного вклада (как и  $R_1$ ) содержит также контактный вклад, обычно связываемый со степенью ковалентности связи катиона с донорными атомами лигандов. Таким образом, близость величины  $R_2/R_1$  к единице говорит о том, что в данном комплексе в первой сфере иона  $\text{Mn}^{2+}$  практически отсутствуют молекулы воды.

Образование высокопрочного ( $\lg \beta = 15.6$  [10]) анионного комплексопата  $[\text{MnL}]^{3-}$  не выявляется методом ЯМР-релаксации, по-видимому, вследствие того, что отрыв протона на последней стадии



не вызывает изменения ближайшего окружения иона зонда и не влияет на скорость релаксации протонов молекул воды из второй и последующих координационных сфер центрального атома марганца.

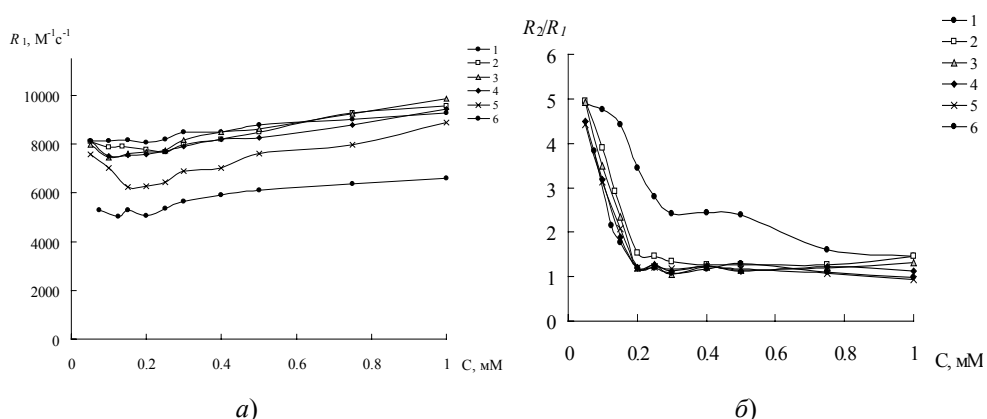


Рис. 2. Влияние содержания лиганда на релаксивность  $R_1$  (а) и отношение  $R_2/R_1$  (б) в растворах комплекса марганца с ДТПА и ПЭИ;  $C_{\text{Mn(II)}} 0.2$  мМ,  $C_{\text{ПЭИ}} 5.0$  мМ; рН 3 (1), 4 (2), 5 (3), 6 (4), 7 (5), 8 (6)

Как и для ЭДТА, присутствие физиологического количества хлорида натрия не изменяет хода релаксационных кривых 2 на рис. 1 и, соответственно, не изменяет константы образования комплексоната.

В растворе комплекса марганца с ДТПА при высоком содержании полимера (23.3 мМ) не наблюдалось величин  $R_1$  выше, чем у акваиона марганца (кривая 3, рис. 1, а), хотя в области рН 3.5–9.5, как и в случае с ЭДТА (рис. 1, а из [7]), также имеет место значительное расхождение с релаксационными кривыми ( $R_1$  и  $R_2$ ) для воды. При этом, в отличие от системы с ЭДТА, добавка соли практически не оказала влияния, и ход релаксационных кривых 3 и 4 на рис. 1 оказался очень близким. Отношение скоростей релаксации  $R_2/R_1$  было использовано для анализа состава комплексоната марганца, образующегося в растворе ПЭИ. На рис. 2 показано, как изменяются спин-решеточная релаксационная эффективность  $R_1$  и отношение  $R_2/R_1$  в зависимости от содержания комплексона в растворе полиэтиленimina.

Из анализа хода кривых на рис. 2, б очевидно, что в широком диапазоне рН (4–8) марганец количественно образует с ДТПА комплекс состава 1 : 1. Неполное образование комплексоната при рН 3, вызванное высокой долей протонированности лиганда, аналогично ситуации в водном растворе и свидетельствует об отсутствии заметного влияния полимера на положение равновесия (1). Это подтверждается значением кажущейся константы равновесия  $\lg K^{\text{каж}}$ , равным  $-7.86 \pm 0.03$ .

Большой избыток лиганда приводит к некоторому снижению скоростей релаксации в растворе ПЭИ (рис. 3), однако по сравнению с ЭДТА способность анионов ДТПА к конкурентному вытеснению связанного с ПЭИ комплекса марганца существенно ослаблена.

Изучение влияния концентрации полимера (рис. 4, а, в) показало, что, в отличие от системы с ЭДТА, релаксационные кривые имеют немонотонный характер, и избыток полимера во всем диапазоне рН (3–8) приводит к существенному снижению достигнутой релаксационной эффективности. При оптимальном содержании ПЭИ 2–5 мМ в физиологической области рН достижимы значения

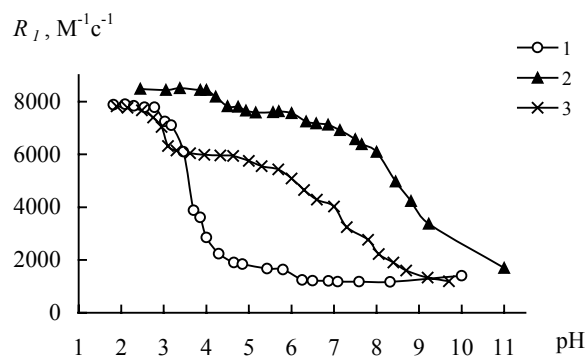


Рис. 3. Изменение релаксивности  $R_1$  в зависимости от pH в растворах комплекса марганца(II) с ДТПА;  $C_{Mn(II)}$  0.2 мМ,  $C_L$  0.22 (1, 2), 2.0 (3) мМ,  $C_{ПЭИ}$  2.5 мМ (2, 3)

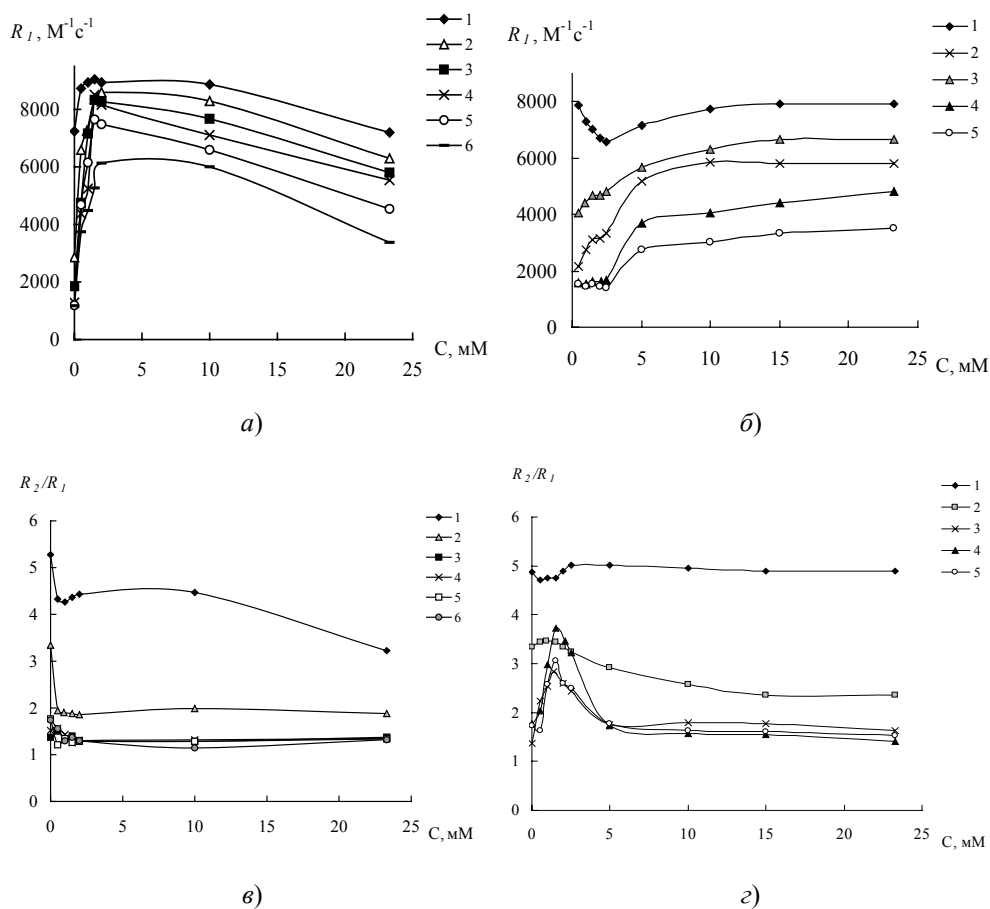


Рис. 4. Зависимости релаксивности  $R_1$  (а, б) и отношения  $R_2/R_1$  (в, г) от содержания полиэтиленимина в водном (а, в) и солевом (б, г) растворах комплекса марганца с ДТПА;  $C_{Mn(II)}$  0.2 мМ,  $C_L$  0.22 мМ, (а, в): pH 3 (1), 4 (2), 5 (3), 6 (4), 7 (5), 8 (6); (б, г): pH 3 (1), 5 (2), 7 (3), 8 (4)

$R_1$  6000–7000  $M^{-1}c^{-1}$ . Судя по характеру изменения кривых отношения  $R_2/R_1$  (рис. 4, в), вытеснение молекул воды из первой сферы ионов марганца(II)

вследствие образования его комплекса с ДТПА стимулируется добавлением даже небольших количеств полимера уже в кислой среде.

Как оказалось, в солевом растворе системы марганец(II) – ДТПА для достижения сравнительно высоких значений релаксационной эффективности ( $4000\text{--}7000\text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ) требуется достаточно большое содержание полимера (рис. 4, б). Появление «буферного» участка (0–3 мМ ПЭИ), на первый взгляд, может быть вызвано сильной конкуренцией между избыточными анионами хлора (150 мМ) и комплексопатоми марганца за связывание с катионными фрагментами полимера, которая ослабевает с ростом содержания ПЭИ в растворе. В пользу этого свидетельствует анализ кривых отношения  $R_2/R_1$  (рис. 4, г): практически полное отсутствие комплексообразования при pH 3 (кривая 1) и значительное ослабление при pH 4 (кривая 2). Однако наиболее интересным оказалось влияние присутствия соли в виде локального максимума на ход кривых 3–5, то есть в области pH существования комплекса  $[\text{MnL}]^{3-}$ .

Учитывая, что рост величин  $R_2/R_1$  вызван появлением молекул воды в первой сфере катионов марганца, можно предположить, что это является следствием уменьшения дентатности лиганда. В то же время при содержании полимера выше 5 мМ характер координации лиганда к катиону марганца восстанавливается, и отношение  $R_2/R_1$  принимает обычные значения. Таким образом, присутствие 5 мМ ПЭИ обеспечивает 200%-ный рост релаксационности комплексопатоми марганца по сравнению с водным раствором даже в физиологических условиях (150 мМ хлорида натрия).

**2.2. Влияние других полимеров на комплексообразование марганца(II) с ДТПА.** На рис. 5 показаны зависимость молярной скорости релаксации  $R_1$  и отношения  $R_2/R_1$  для системы  $\text{MnCl}_2\text{--}$  ДТПА от кислотности среды в воде (кривая 1), а также в растворах полимеров ПВП, ПДДХ и ПСС (кривые 2–4), ранее использованных при изучении комплексов марганца(II) с ЭДТА [7].

Как видно, для азотсодержащих полимеров релаксационные кривые  $R_1$  и отношения  $R_2/R_1$  совпадают с соответствующими кривыми для воды и свидетельствуют об отсутствии влияния ПВП и ПДДХ на состояние комплексопатоми марганца. Кажущиеся значения константы равновесия (1) составили  $-8.3 \pm 0.1$  и  $-8.2 \pm 0.1$  соответственно.

В случае анионного полимера наблюдаемое расхождение кривых в сильно-кислой области (наблюдавшееся и в системе с ЭДТА [7]) можно объяснить конкурентным связыванием катионов парамагнитного зонда с сульфогруппами полимера.

При дальнейшем повышении pH благодаря высокой прочности комплекса с ДТПА ионы марганца покидают полимерное окружение и образуют комплексопатоми в воде. В состоянии связывания с ПСС ионы марганца теряют небольшое число молекул воды из первой гидратной оболочки, о чем свидетельствует снижение отношения  $R_2/R_1$  от 4.8 для акваиона до 3.5 для полимер-связанных ионов  $\text{Mn}^{2+}$ . При  $\text{pH} > 4$  начинает образовываться комплекс с ДТПА, что приводит к спаду кривой  $R_1$ , а также к уменьшению величины отношения  $R_2/R_1$  до значений, характерных для водных растворов. Кажущееся значение константы равновесия (1) составило  $-8.4 \pm 0.1$ .



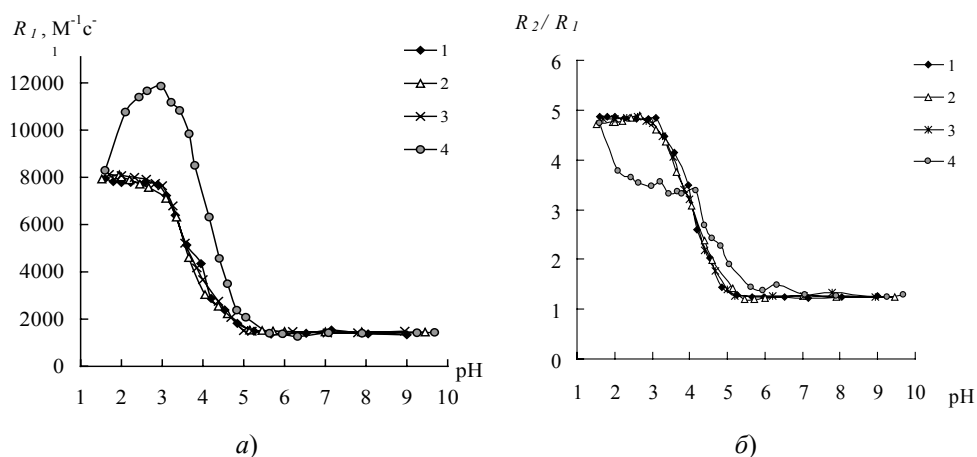


Рис. 5. Зависимости релаксивности  $R_1$  (а) и отношения  $R_2/R_1$  (б) от рН в растворах комплекса марганца с ДТПА (1), содержащих полимеры: ПВП (2), ПДДХ (3), ПСС (4);  $C_{Mn(II)}$  0.5 мМ,  $C_L$  0.55 мМ,  $C_{ПВП}$  23 мМ,  $C_{ПДДХ}$  23 мМ,  $C_{ПСС}$  10 мМ

Полученные данные будут в дальнейшем использованы при разработке методики закрепления анионных комплексонов марганца на полиэлектролитных наночастицах с участием полиэтиленimina, которые могут использоваться в качестве парамагнитного компонента новых наноразмерных контрастных агентов для МРТ-диагностики. Преимущество комплексов с ДТПА в этом случае заключается в слабом действии на организм даже в случае диссоциации их ассоциата с полимером. В связи с этим представляло интерес оценить контрастирующую способность полимерсодержащих композиций комплексонов марганца(II) по их релаксационной эффективности.

**2.3. Получение ЯМР-томографических изображений фантомных образцов, содержащих комплексоны Mn(II).** Были получены растворы комплексонов марганца в воде и в присутствии изученных полимеров, в том числе с добавлением солей, и проведены измерения их релаксационной эффективности.

Результаты приведены в табл. 2 в сравнении с данными для акваиона марганца(II).

Эти же образцы в специальном держателе были помещены в магнит низкочастотного (2.5 МГц) медицинского томографа «ТМР-0.06-КФТИ». Полученные относительно воды T1-взвешенные изображения приведены на рис. 6.

Образец 12 имеет меньшую яркость по сравнению с образцом 11. Это согласуется с отмеченным выше фактом, что в солевом растворе ПЭИ низкорелаксивный этилендиаминтетраацетатный комплекс марганца находится в воде в свободном состоянии. В то же время образцы 14 и 15 имеют примерно равную высокую яркость. Это согласуется с приведенными выше данными о сохранении комплекса марганца с ДТПА в связанном с ПЭИ состоянии при добавлении соли.

Табл. 2

Значения релаксационной эффективности  $R_1$  (в поле 20 МГц) растворов в системе Mn(II) – комплексон (ЭДТА, ДТПА) в воде и растворах полиэтиленимина

№	Состав композиции	$R_1, M^{-1}c^{-1}$
11	0.2 мМ Mn(II) + 0.2 мМ ЭДТА + 2.5 мМ ПЭИ, pH 7.32	9350
12	0.2 мМ Mn(II) + 0.2 мМ ЭДТА + 2.5 мМ ПЭИ + 150 мМ NaCl, pH 7.30	3985
13	0.2 мМ Mn(II) + 0.2 мМ ДТПА, pH 7.36	1380
14	0.2 мМ Mn(II) + 0.2 мМ ДТПА + 2.5 мМ ПЭИ + 150 мМ NaCl, pH 7.39	7360
15	0.2 мМ Mn(II) + 0.2 мМ ДТПА + 2.5 мМ ПЭИ, pH 7.32	7230
	0.2 мМ Mn(II)	8500

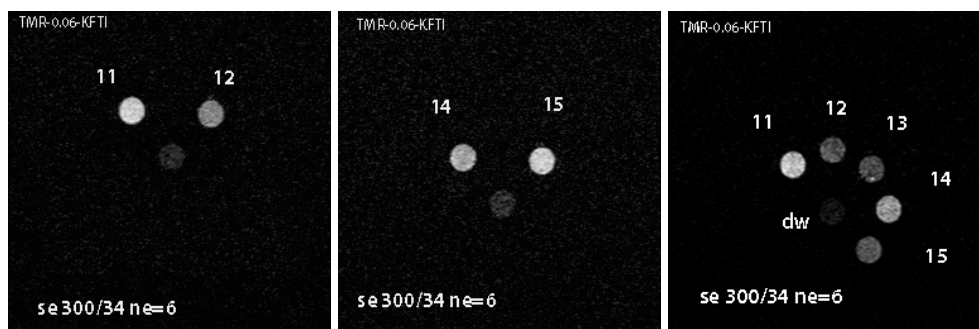


Рис. 6. МРТ-Изображения фантомных образцов № 11–15 растворов комплексов марганец(II) – комплексон в воде и растворах полиэтиленимина (нумерация как в табл. 3) относительно воды (непронумерованный кружок или обозначение «dw»)

Сопоставление данных рис. 6 и табл. 2 показывает, что, несмотря на различие в применяемых магнитных полях, измеренные значения релаксационной эффективности растворов комплексов при 20 МГц в целом соответствуют изменению относительной яркости томографических изображений, полученных в поле 2.5 МГц. Это указывает на возможность эффективного скрининга новых композиций-претендентов на роль КА в МРТ по результатам их магнитно-релаксационных измерений.

### Заключение

Использование ДТПА как более высокодентатного (по сравнению с ЭДТА) лиганда, образующего с марганцем(II) более прочные высокозарядные комплексы, позволяет получить систему с более сильным связыванием с катионным полимером. Предложенные композиции марганец – диэтилентриаминпентауксусная кислота – полиэтиленимин дают достаточно высокую яркость томографических изображений водосодержащих систем (включая солевые) и будут в дальнейшем токсикологически испытаны для проверки возможности их использования в составе контрастных средств для МРТ.

Работа выполнена в рамках госконтракта № 9040p\_14834 с ФСР МП НТС (г. Москва).

Авторы выражают благодарность кандидату физико-математических наук Я.В. Фаттахову и младшему научному сотруднику И.А. Нурмаматову (лаборатория методов медицинской физики КФТИ им. Е.К. Завойского КазНЦ РАН) за съемку МРТ-изображений фантомных образцов.

### Литература

1. *Kim M.D., Kim H.* Gadolinium dimeglumine as a contrast agent for digital subtraction angiography: in vitro hounsfield unit measurement and clinical efficacy // *Yonsei Med. J.* – 2003. – V. 44, No 1. – P. 138–142.
2. *Brasch R.C., Weinmann H.J., Wesbey G.E.* Contrast-enhanced NMR imaging: animal study using gadolinium-DTPA complex // *Am. J. Roentgenol.* – 1984. – V. 142, No 3. – P. 625–630.
3. *Усов В.Ю., Бородин О.Ю., Белянин М.Л., Филимонов В.Д.* Оценка возможностей использования парамагнитного комплекса Mn(II) – ЭДТА для контрастирования при магнитно-резонансной томографии // *Мед. визуализация.* – 2002. – № 4. – С. 36–40.
4. *Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B.* Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications // *Chem. Rev.* – 1999. – V. 99, No 9. – P. 2293–2352.
5. *Амиров Р.Р.* Соединения металлов как магнитно-релаксационные зонды для высокоорганизованных сред. Применение в МР-томографии и химии растворов. – Казань: Новое знание, 2005. – 316 с.
6. *Ринк П.А.* Магнитный резонанс в медицине. – М.: Гэотар, 2003. – 226 с.
7. *Бурилова Е.А., Зиятдинова А.Б., Зявкина Ю.И., Амиров Р.Р.* Влияние водорастворимых полимеров на образование комплексов марганца(II) в растворах. I. Комплексы с ЭДТА // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* – 2013. – Т. 155, кн. 2. – С. 10–25.
8. *Rivas B.L., Pereira E.D., Moreno-Villoslada I.* Water-soluble polymer–metal ion interactions // *Prog. Polym. Sci.* – 2003. – V. 28, No 2. – P. 173–208.
9. *Сальников Ю.И., Глебов А.Н., Девятов Ф.В.* Полиядерные комплексы в растворах. – Казань: Изд-во Казан. ун-та, 1989. – 288 с.
10. *Anderegg G., Arnaud-Neu F., Delgado R., Felcman J., Popov K.* Critical evaluation of stability constants of metal complexes of complexones for biomedical and environmental applications // *Pure Appl. Chem.* – 2005. – V. 77, No 8. – P. 1445–1495.
11. *Durham E.J., Ryskiewich D.P.* The acid dissociation constants of diethylenetriamine-pentaacetic acid and the stability constants of some of its metal chelates // *J. Am. Chem. Soc.* – 1958. – V. 80, No 18. – P. 4812–4817.
12. *Попель А.А.* Магнитно-релаксационный метод анализа неорганических веществ. – М.: Химия, 1978. – 224 с.

Поступила в редакцию  
17.04.13

---

**Бурилова Евгения Александровна** – аспирант кафедры неорганической химии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: [burilovajen@mail.ru](mailto:burilovajen@mail.ru)

**Зиятдинова Анна Булатовна** – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры неорганической химии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: *annette\_zb@mail.ru*

**Зявкина Юлия Игоревна** – кандидат химических наук, доцент кафедры неорганической химии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: *Yulia.Zyavkina@kpfu.ru*

**Амиров Рустэм Рафаэльевич** – доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой неорганической химии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: *ramirov@kpfu.ru*

\* \* \*

## INFLUENCE OF WATER-SOLUBLE POLYMERS ON THE FORMATION OF MANGANESE(II) COMPLEXONATES IN SOLUTIONS. II. COMPLEXES WITH DTPA

*E.A. Buriлова, A.B. Ziyatdinova, Yu.I. Zyavkina, R.R. Amirov*

### Abstract

The formation of manganese(II) complexes with diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA, H<sub>5</sub>L) in the wide range of pH and reagents' concentrations in water and aqueous solutions of a number of polymers (poly(diallyldimethylammonium chloride) (PDADMAC), polyvinylpyrrolidone (PVP), sodium polystyrenesulfonate (PSS), polyethyleneimine (PEI)) was studied using NMR-relaxation method. The addition of PDADMAC and PVP had little impact on the equilibrium of the [MnHL]<sup>2-</sup> complex formation and on the coefficients of relaxation efficiency (CRE<sub>(1,2)</sub>). The anionic polymer PSS competed in an acidic medium with the ligand for binding to the manganese ions. The addition of PEI in the pH range of 3–6 led to an increase in the spin-lattice relaxivity of the solutions of the complex as compared to aqueous solution. The observed effects were induced by an interaction of anionic [MnHL]<sup>2-</sup> and [MnL]<sup>3-</sup> complexes with the protonated polyethyleneimine due to combination of electrostatic attraction and hydrogen bonding. The images of phantom samples based on manganese complexonates were obtained using medical MRI equipment.

**Keywords:** manganese(II), diethylenetriaminepentaacetic acid, water-soluble polymers, complex formation, NMR relaxation, MRI scans, contrasting.

### References

1. Kim M.D., Kim H. Gadolinium dimeglumine as a contrast agent for digital subtraction angiography: in vitro hounsfield unit measurement and clinical efficacy. *Yonsei Med. J.*, 2003, vol. 44, no. 1, pp. 138–142.
2. Brasch R.C., Weinmann H.J., Wesbey G.E. Contrast-enhanced NMR imaging: animal study using gadolinium-DTPA complex. *Am. J. Roentgenol.*, 1984, vol. 142, no. 3, pp. 625–630.
3. Usov V.Yu., Borodin O.Yu., Belyanin M.JI., Filimonov V.D. Assessment of the Possibility of Using the Paramagnetic Complex Mn(II) – EDTA for Staining in Magnetic Resonance Imaging. *Med. Vizualizatsiya*, 2002, no. 4, pp. 36–40. (In Russian)
4. Caravan P., Ellison J.J., McMurry T.J., Lauffer R.B. Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. *Chem. Rev.*, 1999, vol. 99, no. 9, pp. 2293–2352.
5. Amirov R.R. Metal Compounds as Magnetic Relaxation Probes for Highly Organized Media. Application in MR Imaging and Solution Chemistry. Kazan, Novoe Znanie, 2005. 316 p. (In Russian)
6. Rinkk P.A. Magnetic Resonance in Medicine. Moscow, Geotar, 2003. 226 p. (In Russian)
7. Buriлова E.A., Ziyatdinova A.B., Zyavkina Yu.I., Amirov R.R. Influence of water-soluble polymers on the formation of manganese(II) complexonates in solutions. I. Complexes with EDTA.

- Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki*, 2013, vol. 155, no. 2, pp. 10–25. (In Russian)
8. Rivas B.L., Pereira E.D., Moreno-Villoslada I. Water-soluble polymer–metal ion interactions. *Prog. Polym. Sci.*, 2003, vol. 28, no. 2, pp. 173–208.
  9. Salnikov Yu.I., Glebov A.N., Devyatov F.V. Polynuclear Complexes in Solutions. Kazan, Izd. Kazan. Univ., 1989. 288 p. (In Russian)
  10. Anderegg G., Arnaud-Neu F., Delgado R., Felcman J., Popov K. Critical evaluation of stability constants of metal complexes of complexones for biomedical and environmental applications. *Pure Appl. Chem.*, 2005, vol. 77, no. 8, pp. 1445–1495.
  11. Durham E.J., Ryskiewich D.P. The acid dissociation constants of diethylenetriaminepentaacetic acid and the stability constants of some of its metal chelates. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, vol. 80, no. 18, pp. 4812–4817.
  12. Popel A.A. Magnetic Relaxation Method for Analysis of Inorganic Substances. Moscow, Khimiya, 1978. 224 p. (In Russian)

Received  
April 17, 2013

---

**Burilova Evgeniya Aleksandrovna** – PhD Student, Department of Inorganic Chemistry, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: [burilovajen@mail.ru](mailto:burilovajen@mail.ru)

**Ziyatdinova Anna Bulatovna** – PhD in Chemistry, Senior Lecturer, Department of Inorganic Chemistry, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: [annette\\_zb@mail.ru](mailto:annette_zb@mail.ru)

**Zyavkina Yuliya Igorevna** – PhD in Chemistry, Associate Professor, Department of Inorganic Chemistry, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: [Yulia.Zyavkina@kpfu.ru](mailto:Yulia.Zyavkina@kpfu.ru)

**Amirov Rustem Rafaelevich** – Doctor of Chemistry, Professor, Head of the Department of Inorganic Chemistry, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: [ramirov@kpfu.ru](mailto:ramirov@kpfu.ru)