



Визуализация поглощения миокардом фенилпентадекановой кислоты, меченой Mn(II)-ДТПА, с использованием низкопольной магнитно-резонансной томографии в эксперименте

М.Л. Белянин¹, О.Ю. Бородин², В.Д. Филимонов¹, В.Ю. Усов²

¹ Томский политехнический университет

² ГУ НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН

Low-field MRI Imaging of Myocardial Uptake of Phenyl-Pentadecanoic Acid Labelled with Manganese(II) – DTPA

M.L. Beljanin, O.Yu. Borodin, V.D. Filimonov, W.Yu. Ussov

In order to evaluate the possibility of application of contrast-enhanced MRI for imaging of the lipid metabolism in myocardium we carried out the synthesis of the Mn-DTPA conjugated with phenyl-pentadecanoic acid (Mn-DTPA-PPDA) and tested the ability of the complex to change the T1-weighted spin-echo images of the myocardium in rabbits. Low-field (0,2 T) scanner was employed for the imaging studies. The Mn-DTPA-PPDA complex demonstrated significant increase in intensity of the T1-weighted spin-echo images both in phantom experiments and of the myocardium in rabbits starting from the 17-th minute after intravenous injection of the complex. No toxic effects were detected with the doses of the Mn-DTPA-PPDA employed in the study. Hence the complex Mn-DTPA-PPDA is worth further studies as possible clinical paramagnetic marker of myocardial lipid metabolism.

* * *

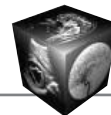
Введение

Визуализация метаболических процессов является сегодня одним из наиболее перспективных путей совершенствования диагностики наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. Способность зрительно представить ранние функ-

циональные изменения в тканях до того, как разовьются хорошо заметные, но слабо обратимые морфологические изменения, является одним из основных требований к разрабатываемым методам ранней диагностики патологии жизненно важных органов. В частности, в кардиологии такими методами являются томографические технологии визуализации метаболизма сердечной мышцы. До последнего времени исключительным первенством в визуализации процессов обмена глюкозы, жирных кислот, рецепторных агонистов в миокарде обладали однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) [1].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) давно и надежно используется для эффективной визуализации потоков крови в камерах сердца [2], точного определения абсолютных величин и пространственного распределения массы миокарда [3], патофизиологических механизмов поражения аорты и миокарда при атеросклерозе [2]. В последнее время разработаны методики количественной оценки кровотока в миокарде по данным синхронизированных с ЭКГ исследований прохождения по миокарду болюса парамагнитных контрастных соединений [4]. Накопление в миокарде

Для корреспонденции: Усов Владимир Юрьевич – 634012 Томск 12, ул. Киевская, д. 111А, лаборатория рентгеновских и томографических методов исследования ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. Факс : 8-382-2-555057. E-mail: wolf@spect.tomsk.ru.



маркеров повреждения гистогематических барьеров на основе соединений гадолиния – производных гадопентеновой кислоты, гадодиамида также широко используется для оценки тяжести и степени необратимости повреждения миокарда [5, 6]. Однако исследования метаболизма в миокарде важнейших источников АТФ, таких как жирные кислоты и глюкоза, пока далеки от практики исследований МРТ в клинических условиях. В значительной степени это обусловлено тем, что метка физиологически активных соединений и метаболитов, визуализируемых при МРТ, осуществляется сегодня, как правило, с помощью Gd^{3+} [7–10], который сочетает в себе свойства прекрасного парамагнитного агента [7, 11] и в то же время высокотоксичного в чистом виде (как свободный ион) ксенобиотика [11]. Такие соединения, как Gd -ДТПА и его аналоги, благодаря своей исключительной стойкости при температурах около 20–40°C не высвобождают Gd в биологических средах и практически не токсичны даже при внутриклеточном их накоплении [12]. Однако для комплексов Gd с биохимически метаболизируемыми молекулами вероятность высвобождения Gd в токсичных дозах исключить нельзя, что препятствует широкому внедрению неацетатных комплексов Gd хотя бы на уровень клинических испытаний [13].

В то же время марганец, будучи очень близким к гадолинию по парамагнитным свойствам, является естественным микроэлементом [14], входит в состав активного центра многих ферментов [15], содержится в плазме в количествах, сравнимых с содержанием свободного железа [16], а показатели токсичности его в свободном виде лучше показателей гадолиния практически на порядок [11]. В эксперименте $MnCl_2$ оказался пригодным для визуализации кровоснабжения миокарда в T1-взвешенных режимах без использования сложных динамических протоколов [17].

В исследованиях метаболизма жирных кислот в миокарде средствами ОЭКТ и ПЭТ наиболее интенсивно поглощаются сердечной мышцей препараты – фенильные производные пентадекановой кислоты (ФПДК) [1, 18]. Поэтому мы попытались осуществить синтез комплекса ФПДК с Mn -дитиопентауксусной кислотой (Mn -ДТПА–ФПДК) и оценить изменения визуальной картины фантомов и интактного миокарда при введении этого соединения в эксперименте.

Материал и методы

Получение $Mn(II)$ -ДТПА–ФПДК. Наиболее простой путь получения 15-(пара-аминофенил)-пентадекановой кислоты заключается в нитровании и последующем восстановлении нитропроиз-

водного фенилжирной кислоты. Однако классическая реакция нитрования первоначально приводила к получению смеси орто- и пара- изомеров. Проведение нитрования при комнатной температуре приводит к образованию смеси (48/52% по данным ЯМР 1H) орто- и пара- нитрозамещенных фенилпентадекановых кислот. Снижение температуры проведения реакции нитрования до –15°C позволило добиться преимущественного образования пара- изомера (препаративный выход 52%).

Нами была успешно проведена модификация полученной 15-(пара-аминофенил)-пентадекановой кислоты бис-ангидридом ДТПА (получен по [19]). Реакцию взаимодействия между бис-ангидридом ДТПА и ариламины обычно проводят в водных или в органических растворах (диметилсульфоксида – ДМСО или диметилформамида – ДМФА) [20] с использованием оснований или без. В нашем случае взаимодействие между бис-ангидридом ДТПА и 15-(пара-аминофенил)-пентадекановой кислотой легко проходило при комнатной температуре за 15–20 ч в безводном ДМФА. Введение в молекулу хелатора металла (Gd^{3+} , Mn^{2+}) количественно проходит при его взаимодействии с оксидами или карбонатами металлов в водном растворе. Ранее было показано, что хорошими контрастными свойствами для визуализации миокарда в свободном виде, а также и в комплексе с такими хелаторами, как ЭДТА и ДТПА, обладают соединения Mn^{2+} [17, 21]. Поэтому, а также учитывая лучшие токсикологические характеристики Mn^{2+} , в качестве парамагнитного компонента нами был выбран именно он.

Визуализационные исследования Mn -ДТПА–ФПДК с помощью низкопольной МРТ. Для оценки возможности использования полученного соединения Mn -ДТПА–ФПДК для визуализации метаболизма жирных кислот в миокарде мы исследовали изменения T1-взвешенных изображений фантомов, заполненных физиологическим раствором в смеси с различными концентрациями Mn -ДТПА–ФПДК и T1-взвешенных изображений миокарда здоровых кроликов. Все эксперименты по МРТ-визуализации проводились с использованием магнитно-резонансного томографа “Магнетом Опен” (производства “Сименс медикал”, Германия) с напряженностью поля 0,2 Тл.

Фантомные эксперименты проводили на геометрических (неантропоморфных) фантомах, представлявших собой пластмассовую стойку с флаконами из химического стекла вместимостью 10 мл, в которые помещались полученные из исходного раствора 0,5 М/л Mn -ДТПА–ФПДК разведения в физиологическом растворе в диапазоне концентраций 0,01–2 мМ/л. Одной из целей наше-

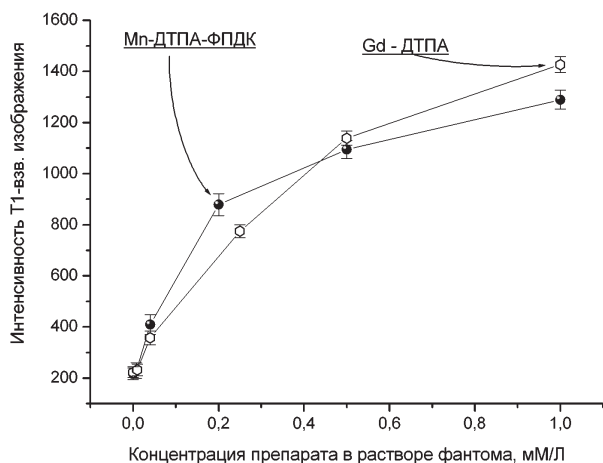


Рис. 1. Зависимость интенсивности T1-взвешенного МРТ-изображения фантомов с различной концентрацией Mn-ДТПА-ФПДК и препарата сравнения – Gd-ДТПА в физиологическом растворе. TR = 400 мс, TE = 25 мс. Все исследования проведены при индукции поля томографа 0,2 Тл. Величины представлены как среднее $\pm$ ошибка среднего.

го исследования было именно изучение визуализационных контрастирующих возможностей Mn-ДТПА-ФПДК на низкопольном МР-томографе. Поэтому фантомы были визуализированы в наиболее широко используемом при контрастных исследованиях T1-взвешенном турбо-спин-эхо-режиме при времени повторения TR = 420 мс и TE = 15 мс.

По данным количественной обработки изображений в T1-взвешенном режиме определяли величины средней интенсивности в емкостях с различным содержанием Mn-ДТПА-ФПДК и препарата сравнения и строили зависимости интенсивности от концентрации парамагнетиков. Поскольку основной целью была именно характеристика визуализирующих свойств, величины релаксивности в данном исследовании детально не определяли. В качестве препарата сравнения использовали фантомы, заполненные гадопентеновой кислотой (Gd-ДТПА), с концентрациями в том же диапазоне, что и для Mn-ДТПА-ФПДК.

In vivo были исследованы изменения интенсивности T1-взвешенного изображения миокарда и других анатомических образований на уровне грудной клетки при введении изучаемого соединения кроликам. Исследование было выполнено на 7 беспородных кроликах массой $4,5 \pm 0,5$ кг. Кролика помещали в радиочастотную катушку для МРТ шеи и суставов человека в положении лежа на животе наиболее комфортным для него образом и практически полностью выполняя ее просвет.

В целях обеспечения полной неподвижности на протяжении исследования перед его проведением

кроликов наркотизировали путем внутривенной инфузии 2 мл 0,25% дроперидола [22]. Для обеспечения длительной неподвижности и поддержания наркоза вводили раствор дроперидола в количестве до 5 мл/ч. Mn-ДТПА-ФПДК вводили в ушную краевую вену в дозе 0,05 ммоль/кг. Во время исследования у животного непрерывно контролировали ЭКГ (с помощью немагнитных медных электродов) и частоту дыхания.

В центре области исследования находилась грудная полость, исходя из того, что контрастные препараты – комплексы металлов с ДТПА и ЭДТА в соединении с жирными кислотами сходны по своим характеристикам с препаратами жирных кислот для ОЭКТ и в первые минуты после внутривенного введения в норме активно вовлекаются в метаболизм липидов в миокарде и за счет этого аккумулируются в этой области. Использовали T1-взвешенный режим с параметрами: время повторения – TR = 420 мс; время эхо – TE = 15,0/1 мс, толщина среза – SL = 6. Запись вели в матрицу 256×256 с областью поля зрения поперечником 300 мм. Исследование выполняли до контрастирования и в промежутке от момента контрастирования исследуемым препаратом до 1 ч 20 мин.

При обработке результатов исследований с помощью стандартных средств выделения зон интереса на изображениях T1-взвешенных МРТ выделяли регионы, соответствовавшие подкожной клетчатке по поверхности спины, мышцам дорсальной поверхности спины, миокарда и легким. Для каждого вычисляли изменения T1-взвешенного сигнала, индуцированные введением контрастного препарата. По экспериментальным данным строили зависимость интенсивности сигналов от времени с начала введения с обработкой результатов с использованием параметрических критериев (Стьюдента для парных выборок).

Результаты и их обсуждение

Фантомные эксперименты. Зависимость интенсивности T1-взвешенных изображений от содержания в физиологическом растворе комплекса Mn-ДТПА-ФПДК в сравнении с фантомными изображениями референтного препарата – гадопентеновой кислоты представлена на рис. 1. Можно видеть, что степень усиления T1-взвешенного изображения физиологического раствора, создаваемая Mn-ДТПА-ФПДК, составляет вполне достоверную величину, отличающуюся от исходного фона более чем вдвое уже при концентрации 0,04 мМ/л, а при 0,2 мМ/л и больших концентрациях усиление носило выраженный характер, не только не уступая, но даже превышая на 7–9% усиление интенсивности, обусловленное гадопентеновой кислотой.

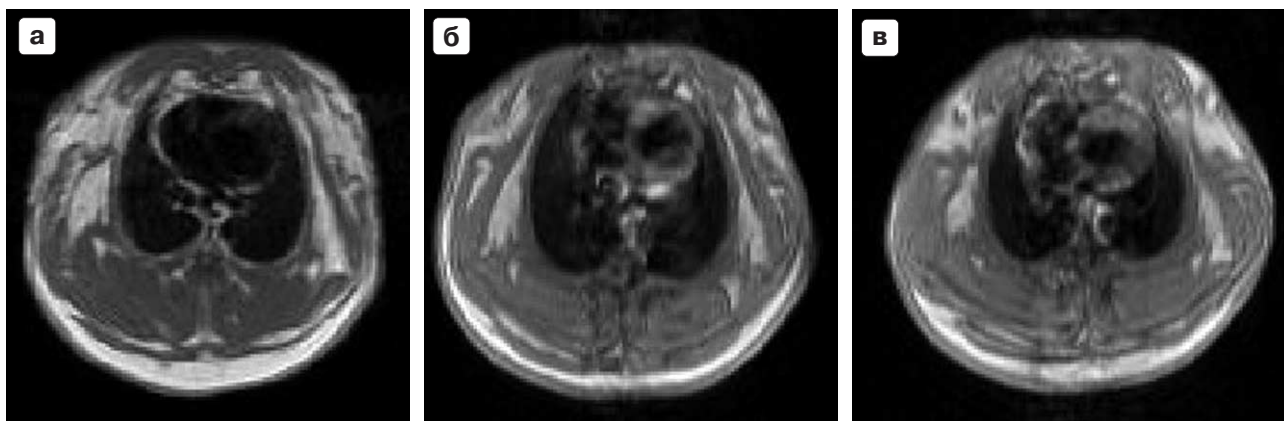
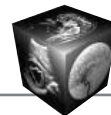


Рис. 2. T1-взвешенные МР-томограммы грудной клетки кролика до (а) и спустя 17 мин (б) и 40 мин (в) после введения Mn-ДТПА-ФПДК. Параметры исследования для всех сроков оставались неизменными: TR = 420 мс; TE = 15,0 мс, толщина среза 6 мм, матрица 256 × 256 с областью поля зрения поперечником 300 мм.

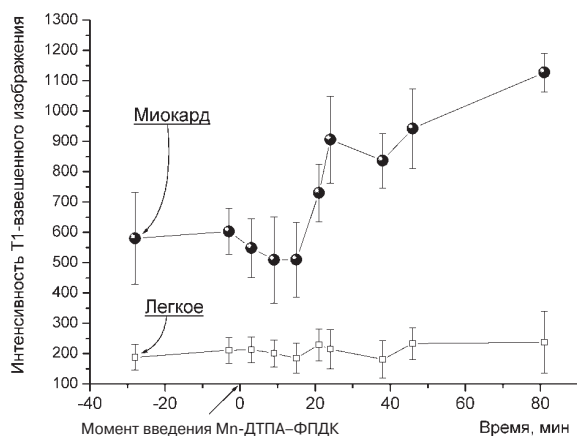


Рис. 3. Динамика величин интенсивности T1-взвешенного изображения миокарда и легкого здорового кролика после введения Mn-ДТПА-ФПДК. Для оценки интенсивности изображения миокарда использовалась область переднебоковой стенки левого желудочка, а для легкого – среднее значение интенсивностей правого и левого легкого, не включая области корней и висцеральной плевры. Данные представлены как среднее ± ошибка среднего.

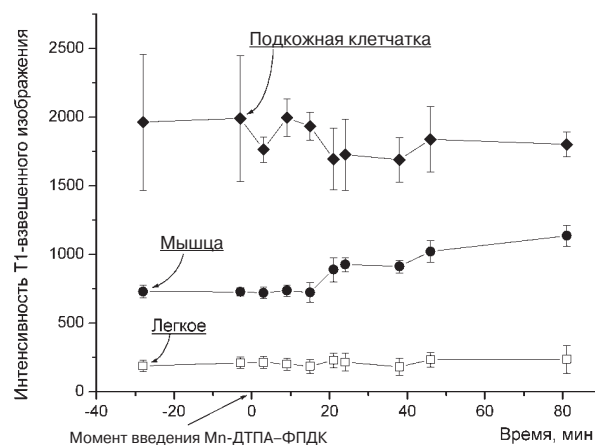
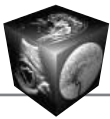


Рис. 4. Динамика величин интенсивности T1-взвешенного изображения экстракардиальных анатомических структур грудной клетки кролика после введения Mn-ДТПА-ФПДК. Для оценки интенсивности накопления препарата мышцами и подкожной клетчаткой использовались области по дорсальной поверхности тела (как более объемные) с усреднением величин по левой и правой половине. Данные представлены как среднее ± ошибка среднего.

теновой кислотой. При дальнейшем повышении концентрации – по достижении содержания препарата в среде до 1 мМ/л и более – преимущество в степени усиления интенсивности было за гадопентеновой кислотой примерно на 12–15%. Таким образом, в интервале концентраций препаратов в физиологическом растворе от 0,008 до 1 мМ/л степень усиления интенсивности T1-взвешенного изображения при использовании Mn-ДТПА-ФПДК не уступает существенно степени усиления, создаваемой гадопентеновой кислотой.

Исследования у животных. При последовательном сравнении изображений миокарда кроликов после введения им раствора Mn-ДТПА-ФПДК была отчетливо видна динамика достоверного накопления препарата в миокарде (рис. 2, 3), в то время как в окружающей ткани легких достоверных изменений интенсивности T1-взвешенного изображения не отмечалось (см. рис. 3). Также и в подкожной клетчатке практически не наблюдалось увеличения интенсивности T1-взвешенного изображения (рис. 4). В то же время при количест-



венном анализе кривых изменения интенсивности T1-взвешенного изображения миокарда (см. рис. 3) можно видеть, что во времени накопление носит несколько растянутый характер – так, что интенсивность изображения миокарда изменяется достоверно в течение примерно к 20-й минуте после момента инъекции. Это может быть объяснено, во-первых, относительно более гидрофильным характером и, следовательно, меньшей биодоступностью препарата по сравнению, например, с йодированными фенолжирными кислотами [23, 24]. Во-вторых, вероятно относительное снижение скорости транспорта жирной кислоты в миокард при добавлении к структуре молекулы ФПДК Mn-ДТПА по сравнению с интактной ФПДК. Наконец, снижение биодоступности препарата для миокарда возможно и за счет образования устойчивых белковых комплексов, медленно диссоциирующих в физиологических условиях [25]. Кроме того, вводимое количество препарата было относительно небольшим, так что накопление Mn (в составе комплекса Mn-ДТПА–ФПДК) в миокарде, достаточное для изменения локальных показателей релаксации и интенсивности T1-взвешенного изображения [26] происходило за 10–20 мин.

Однако в любом случае сам факт накопления парамагнитного препарата жирной кислоты в миокарде несомненен из визуальной картины МРТ неповрежденного миокарда кролика как таковой. Если даже предположить наличие следовых количеств свободного, не связанного с жирной кислотой Mn-ДТПА, он не мог бы служить объяснением наблюдаемых изменений МРТ миокарда, поскольку металлокомплексы (Mn-ЭДТА, Mn-ДТПА, Gd-ДТПА), обладающие ярко выраженными гидрофильными свойствами, вообще не проникают внутрь клетки миокарда и даже за пределы коронарного русла кровообращения через неповрежденные гистогематические барьеры [27, 28]. Таким образом, можно обоснованно считать, что Mn-ДТПА–ФПДК поглощается миокардом в достаточной для изменения характеристик T1-взвешенного изображения степени.

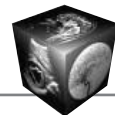
Тем не менее этот факт, который может быть успешно использован для развития Mn-ДТПА–ФПДК в клинический диагностический препарат, порождает целый ряд вопросов и методических требований. Во-первых, неясны и в настоящее время нами изучаются токсикологические характеристики комплекса Mn-ДТПА–ФПДК. Необходимость введения достаточно больших, по сути фармакологических, а не следовых доз препарата (в отличие от препаратов жирных кислот, меченных радионуклидами) требует, чтобы такое введение было, безусловно, токсикофармакологически безопасно.

Во-вторых, представляет интерес детальная кинетика поглощения и метаболическая судьба Mn-ДТПА–ФПДК в миокарде в норме и при ишемии: она позволит установить, насколько этот препарат может быть маркером аэробного метаболизма жирных кислот в сердечной мышце. И наконец, для эффективной оценки результатов исследования с контрастированием МРТ-изображений с помощью комплекса Mn-ДТПА–ФПДК скорее всего окажется недостаточной методика, общепринятая сегодня для соединений Gd и Mn с ДТПА и его производными и аналогами, когда при парамагнитном контрастировании констатируется сам факт накопления препарата в какой-либо структуре (или отсутствие такого накопления). Очевидна необходимость создания таких систем обработки МРТ-изображений, которые бы позволяли оценить абсолютную величину накопления парамагнетика в ткани в таких физиологических единицах, как 1 мМ вещества на 1 см³ ткани.

Однако полученные визуальные и количественные данные накопления Mn-ДТПА–ФПДК в миокарде здоровых кроликов позволяют уже теперь обоснованно предполагать, что в обозримом времени с помощью низко- и среднепольной, а не только спектроскопической высокопольной МРТ окажется возможной клиническая визуализация метаболических процессов в миокарде, в частности метаболизма жирных кислот.

Список литературы

1. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Сцинтиграфия миокарда в ядерной кардиологии. Томск: Изд-во ТГУ, 1997.
2. Терновой С.К., Сеницын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. М.: Изд-во Атмосфера, 2003.
3. Чашин М.В., Бородин Е.Е., Евтушенко А.В. и др. Вычислительная пространственная оценка и топографическая визуализация распределения массы миокарда гипертрофированного левого желудочка по данным ЭКГ-синхронизированной МРТ // Врач и информационные технологии. 2006. № 3. С. 26–35.
4. Wagner A., Mahrholdt H., Holly T.A. et al. Contrast-enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study // Lancet. 2003. V. 361. P. 374–379.
5. Schwartzman P.R., Srichai M.B., Grimm R.A. et al. Nonstress delayed – enhancement magnetic resonance imaging of the myocardium predicts improvement of function after revascularization for chronic ischemic heart disease with left ventricular dysfunction // Am. Heart. J. 2003. V. 146. P. 535–541.
6. Wellenhofer E., Olariu A., Klein C. et al. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to scar quantification for the prediction of functional recovery // Circulation. 2004. V. 109. P. 2172–2174.



7. Синицын В.Е., Корниенко В.Н., Никитин В.Г. и др. Применение Омнискана (гадолиамид) в магнитно-резонансных исследованиях центральной нервной системы // Вестн. рентгенол. 1995. № 4. С. 5–11.
8. 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. P. 2293–2352.
9. Muller R.N., Vander Elst L., Laurent S. Spin transition molecular materials: intelligent contrast agents for magnetic resonance imaging // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125. N 27. P. 8405–8407.
10. Laurent S., Botteman F., Vander Elst L., Muller R.N. Optimising the design of paramagnetic MRI contrast agents: influence of backbone substitution on the water exchange rate of Gd-DTPA derivatives // Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med. 2004. V. 16. N 5. P. 235–245.
11. Сергеев П.В., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. М.: Медицина, 1993.
12. Aime S., Barge A., Cabella C. et al. Targeting cells with MR imaging probes based on paramagnetic Gd(III) chelates // Curr. Pharm. Biotechnol. 2004. V. 5. N 6. P. 509–518.
13. Nunn A. D., Linder K., Tweedle M. Can receptors be imaged with MRI agents? // Quart.J.Nuc.Med. 1997. V. 41. N 2. P. 155–162.
14. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Мир, 2004.
15. Биккулова А.Т., Ишмуратова Г.М. Биоэлементология s-, p-, d- элементов. СПб.: Наука, 1999.
16. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Мир, 2003.
17. Усов В.Ю., Бородин О.Ю., Белянин М.Л. и др. Перфузионная МР-томография миокарда с $MnCl_2$ в эксперименте // Мед. виз. 2005. № 4. С. 128–134.
18. Kropp J., Ambrose K.R., Knapp F.F. et al. Incorporation of radioiodinated IPPA and BMIPP fatty acid analogues into complex lipids from isolated rat hearts // Nucl. Med. Biol. 1992. V. 19. P. 283–288.
19. Fu J., Laurent S., Muller R.N. Synthesis of a Sialyl Lewis X Mimetic Conjugated with DTPA, Potential Ligand of New Contrast Agents for medical imaging // Eur. J. Org. Chem. 2002.
20. Ge P., Selvin P.R. Carbostyryl Derivatives as Antenna Molecules for Luminescent Lanthanide Chelates // Bioconjugate Chem. 2004. V. 15. P. 1088–1094.
21. Усов В.Ю., Белянин М.Л., Бородин О.Ю. и др. Доклинические испытания Mn-этилендиаминтетраацетата в качестве парамагнитного контрастного препарата для МР-томографии // Мед. виз. 2006. № 6. С. 134–144.
22. Паршин А.А., Соболев В.А., Созинов В.А. Хирургические операции у собак и кошек. М.: Аквариум, 2000.
23. Machulla H.J., Stoecklin G., Kupfemagel C. et al. Comparative evaluation of fatty acids labelled with C-11, Cl-34m, Br-77 and I-123 for metabolic studies of the myocardium: concise communication // J. Nucl. Med. 1978. V. 19. P. 298–302.
24. Eisenhut M., Liefhold J. Radioiodinated ^{123}I -phenylene bridged fatty acids as new myocardial imaging agents: syntheses and biodistribution in rats // Appl. Radial. Isot. 1988. V. 39. P. 639–649.
25. De Geeter F., Caveliers V., Pansar I. et al. Effect of oral glucose loading on the biodistribution of BMIPP in normal volunteers // J. Nucl. Med. 1998. V. 39. N 11. P. 1850–1856.
26. Nunn A.D., Linder K.E., Tweedle M.F. Can receptors be imaged with MRI agents? // Q.J. Nucl. Med. 1997. V. 41. N 2. P. 155–162.
27. Knight R.A., Barker P.B., Fagan S.C. et al. Prediction of impending hemorrhagic transformation in ischemic stroke using magnetic resonance imaging in rats // Stroke. 1998. V. 29. N 1. P. 144–151.
28. Ding G., Jiang Q., Li L. et al. Detection of BBB disruption and hemorrhage by Gd-DTPA enhanced MRI after embolic stroke in rat // Brain Res. 2006. V. 1114. N 1. P. 195–203.

Вышла в свет книга Издательского дома Видар-М

Рентгенография в диагностике и лечении переломов костей

А.Н. Семизоров

В монографии представлены основные сведения о рентгенологическом исследовании в диагностике переломов костей и других травматических повреждениях конечностей. Приведены образцы описания рентгенограмм при травмах.

Это первая отечественная монография, в которой детально описаны изменения на рентгенограммах при металлоостеосинтезе. Автором приведены данные по основным биомеханическим особенностям фиксации отломков костей различной локализации, необходимые в клинической трактовке рентгенологической картины. Для понимания причин разрушения имплантатов и нарушения процессов регенерации костной ткани представлены результаты металлографического анализа удаленных из тканей имплантатов, часть которых деформирована или разрушена. Выявлены некоторые особенности возникновения повторных переломов после удаления имплантатов из тканей.

Монография представляет интерес для врачей – рентгенологов всех уровней, врачей травматологических пунктов и отделений, хирургов поликлиник, врачей – экспертов.

www.vidar.ru/catalog/index.asp