

Современные возможности радионуклидной молекулярной визуализации атеросклероза

В. Б. Сергиенко

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

Абстракт

Проблема ранней диагностики атеросклероза коронарных артерий является общепризнанной актуальной задачей современной кардиологии. Известна важная роль нестабильных атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом в ухудшении прогноза сердечно-сосудистых осложнений. Современные радионуклидные методы позволяют оценивать различные компоненты атерогенеза, а также ранние изменения перфузии кардиомиоцитов, вызванные атеросклерозом. В обзоре представлены современные возможности молекулярной визуализации атеросклероза с помощью радионуклидных методов диагностики, приведен перечень перспективных радиофармпрепаратов, используемых в данном направлении.

Ключевые слова: атеросклероз, молекулярная визуализация, радионуклидная диагностика, перфузия миокарда.

Modern possibilities of radionuclide molecular imaging of atherosclerosis

V. B. Sergienko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

Abstract

The problem of early diagnosis of coronary artery atherosclerosis is a primary task of modern cardiology. Unstable atherosclerotic plaques with inflammatory component play important role in the deterioration of the prognosis of cardiovascular complications. Modern radionuclide methods allow evaluation of various components of atherogenesis, as well as the early changes in myocardial perfusion caused by atherosclerosis. Current review describes modern possibilities of molecular imaging of atherosclerosis using radionuclide methods, with a list of promising radiopharmaceuticals used in this direction.

Keywords: atherosclerosis, molecular imaging, radionuclide diagnosis, myocardial perfusion.

Большая часть жизнеугрожающих последствий атеросклероза, таких как инфаркт миокарда и инсульт, возникает в результате формирования тромба на поверхности атеросклеротической бляшки (АСБ) [1]. В настоящее время в большинстве клинических исследований, посвященных атеросклерозу, группы пациентов формируются по степени стеноза артерии, вызванной АСБ. В то же время становится очевидным, что бляшки с высоким риском тромбообразования далеко не всегда значительно суживают просвет артерии. Это несоответствие между тяжестью стеноза и клиническим исходом было впервые показано с помощью коронароангиографии (КАГ) [2]. Дальнейшие исследования показали, в частности, что статины значительно снижают частоту острых коронарных осложнений при лишь умеренном

снижении тяжести стеноза [3–5]. Стало понятно, что к положительному результату приводила в большей мере стабилизация структуры бляшки, а не уменьшение ее размера. Эти результаты стимулировали проведение исследований, посвященных новым методам визуализации атеросклероза, позволяющим провести не только оценку стеноза артерии, но и структурно-функционального состояния бляшки. Особенно актуальной является визуализация фиброатером с тонкой капсулой (ФАТК), поскольку именно такие бляшки наиболее склонны к эрозиям и разрывам, приводящим к экспозиции ее некротического ядра в просвет сосуда [6]. К основным свойствам таких бляшек относятся наличие признаков воспаления с большим количеством макрофагов, прорастание в бляшку новых, хрупких сосудов,

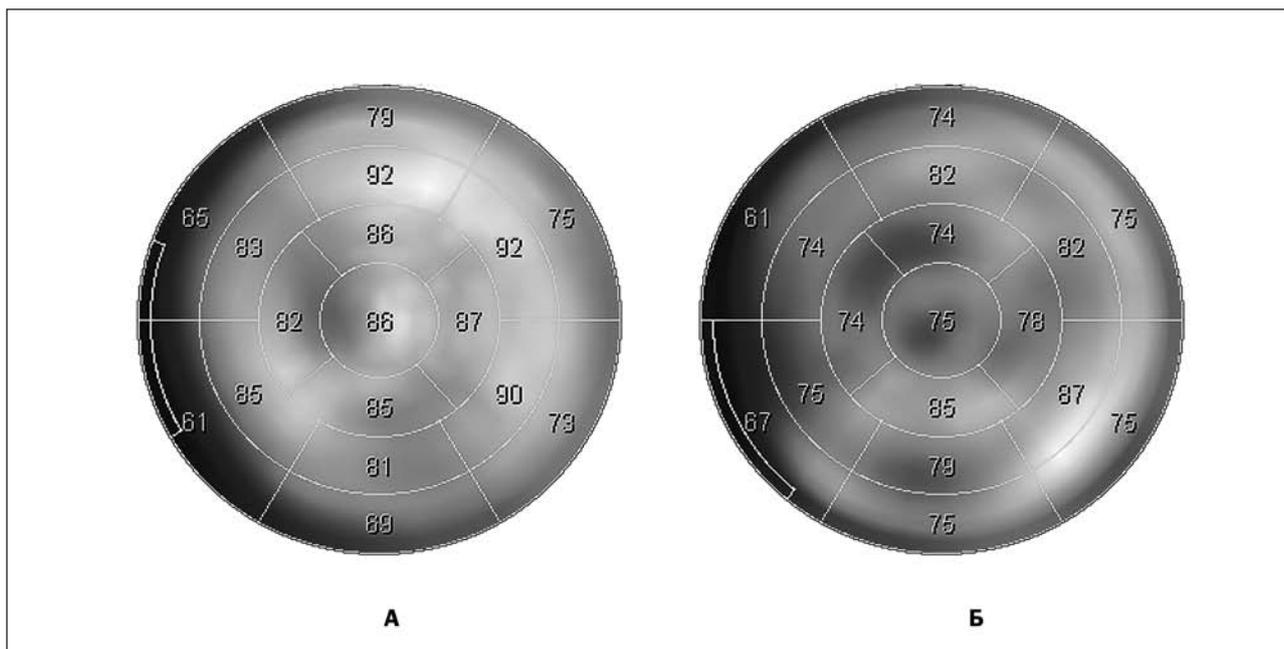
склонных к разрывам и кровоизлияниям в бляшку [1]. Визуализация этих тонких процессов, как на структурном, так и на биохимическом уровне, и является на сегодняшний день основной целью молекулярной визуализации в кардиологии.

Среди неинвазивных методов визуализации атеросклеротического поражения в рутинной клинической практике в настоящее время используется только ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением индекса интима-медиа [7]. Определенные надежды в оценке более тонких нарушений структуры бляшек связаны с внедрением методов ультразвуковой диагностики с контрастными веществами (микропузырьками) [8, 9]. Ведутся определенные работы в этом направлении методами рентгеновской компьютерной томографии с новыми контрастными веществами [10] и наночастицами [11], а также методами магнитно-резонансной томографии с контрастирующими веществами на основе гадолиния [12] или молекулярными агентами на основе суперпарамагнитных наночастиц [13]. По сравнению с данными методами радионуклидная диагностика – однофотонная (ОЭКТ) и позитронная (ПЭТ) эмиссионная томография – располагает принципиально иным подходом к визуализации. Он заключается в метке радионуклидом различных биологически активных веществ, с последующей визуализацией распределения данного вещества (радиофармпрепарата, РФП) в организме, и в частности, в сердечно-сосудистой системе. Благодаря универсальности такого подхода и постоянно растущим возможностям радиохимического синтеза и обеспечивается огромный потенциал методов радионуклидной диагностики. В настоящее время ядерная кардиология располагает несколькими десятками РФП для беспрецедентно чувствительной визуализации практически каждого из этапов атерогенеза, включая хемотаксис [14], ангиогенез [15], аккумуляцию липопротеидов [16], протеолиз [17] и тромбогенез [18].

Наряду с этим необходимо отметить роль ОЭКТ и ПЭТ в визуализации клеточной перфузии органов-мишеней, кровоснабжаемых атеросклеротически пораженными артериями, в частности, миокарда [19, 20]. Радионуклидные перфузионные исследования миокарда позволяют выявить повреждения кардиомиоцитов, вызванные не только снижением кровотока в стенозированной коронарной артерии (КА), но и, что не менее важно, при эндотелиальной дисфункции, микроциркуляторных нарушениях коронарного русла при интактных КА, по данным КАГ, а также при диффузном атеросклерозе, артериальной гипертензии, а также некоронарогенной патологии [21, 22]. При этом возможности ОЭКТ и ПЭТ включают визуализацию всего спектра жизнеспособности миокарда, то есть не только необратимых изменений (ПИКС, фиброз), но и преходящей ишемии, процессов гибернации и оглушения

миокарда, что крайне важно для предсказания потенциального эффекта от реваскуляризации стенозированного или окклюзированного сосуда [23, 24]. При перфузионной ОЭКТ используются лиганды, меченные технецием-99m, – метоксиизобутилизонитрил (МИБИ), тетрофосмин. Оценка жизнеспособности миокарда при перфузионной ОЭКТ основана на сопоставлении нарушений перфузии и локальной сократимости миокарда левого желудочка (ЛЖ) [25]. Возможности новых эмиссионных томографов с КТ-коррекцией поглощения излучения и современным программным обеспечением привели к значительному увеличению качества изображений, с визуализацией все более тонких и ранних нарушений перфузии [26–28]. Так, у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией даже в отсутствие клинических проявлений визуализируется диффузно неоднородное распределение ^{99m}Tc -МИБИ в миокарде (хотя и без достоверных дефектов), что может быть связано с начальными нарушениями на уровне микроциркуляции (рис. 1) [27].

Золотым стандартом в диагностике жизнеспособного миокарда считается проведение ПЭТ с двумя различными РФП, один из которых отражает клеточную перфузию ($^{13}\text{NH}_3$, ^{82}Rb -хлорид, H_2^{15}O), а второй – потребление миокардом глюкозы (^{18}F -ФДГ), которое в условиях обратимой ишемии может быть сохранным или даже повышенным. Несмотря на то, что ОЭКТ является более доступным методом для рутинной клинической практики, возможности ПЭТ в целом выше, чем ОЭКТ. Это связано с тем, что для ПЭТ используются испускающие позитроны изотопы фтора, углерода, азота и кислорода, то есть элементов, которые естественным образом вступают в химические реакции со многими лигандами с образованием ковалентных связей. В то же время изотопы, непосредственно испускающие гамма-излучение и используемые для ОЭКТ, представляют из себя металлы и галогены (технеций, йод, индий, таллий), и метка химических соединений такими элементами более сложна. В результате набор РФП, применяемых для ОЭКТ в настоящее время, относительно скромнен. Так, помимо упомянутых перфузионных агентов, при ОЭКТ миокарда возможна оценка обмена жирных кислот (с использованием меченой жирной кислоты ^{123}I -ВМIPP), который при ишемии замедляется и замещается анаэробным гликолизом. В то же время ПЭТ располагает целым рядом метаболических РФП, как для визуализации и количественной оценки окисления жирных кислот (^{11}C -пальмитат, ^{11}C -бутират), так и для оценки функционирования цикла Кребса (^{11}C -ацетат), гликолиза (^{11}C -лактат). ПЭТ является также и основным методом молекулярной визуализации атеросклероза на клеточном уровне. С этой целью также было синтезировано множество РФП, из которых ^{18}F -ФДГ, ^{18}F -холин и ^{11}C -ПК11195 успешно применяются в клинической практике.

Рис. 1. Перфузия ЛЖ в норме (А) и у пациента с выраженной гиперхолестеринемией (Б)

Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) является достаточно точным аналогом глюкозы, поскольку захват ФДГ клетками (в том числе кардиомиоцитами) сопоставим с захватом глюкозы, при этом фосфорилирование ФДГ также осуществляется гексокиназой, в результате чего ФДГ фиксируется в клетке. ФДГ является универсальным маркером метаболической активности клетки. Визуализация нестабильных АСБ с помощью ФДГ основана на том, что повышенная метаболическая активность в такой бляшке обеспечивается активным макрофагальным ответом. Уже с самых ранних исследований по изучению накопления ФДГ в стенке сонных артерий было выявлено, что выраженность этого накопления пропорциональна количеству макрофагов в зоне АСБ (по данным гистопатологического анализа), но при этом не имеет связи с площадью и объемом АСБ [29]. Метод является количественным, его основной показатель SUV (Standardized Uptake Value, стандартизованный уровень захвата РФП) оказался высоковоспроизводимым, что позволило проводить объективные сопоставления в динамике [30]. Так, на фоне терапии статинами, а также при изменении образа жизни снижение накопления ФДГ в стенке сосудов происходит параллельно с нормализацией липидного профиля [31]. Эти работы касаются визуализации сонных артерий и аорты, в то время как исследования накопления ФДГ в коронарных артериях представляют из себя определенную техническую проблему. Это связано как с относительно невысокой разрешающей способностью ПЭТ (3–5 мм), так и с тем, что в норме ФДГ накапливается в миокарде с интенсивностью, намного превышающей накопление в КА. В настоящее время предлагается новый протокол подготовки пациента к исследованию, включающий

предварительную низкоуглеводную высокожирную диету, которая позволяет снизить накопление ФДГ в миокарде и значительно улучшить визуализацию стенок КА [32].

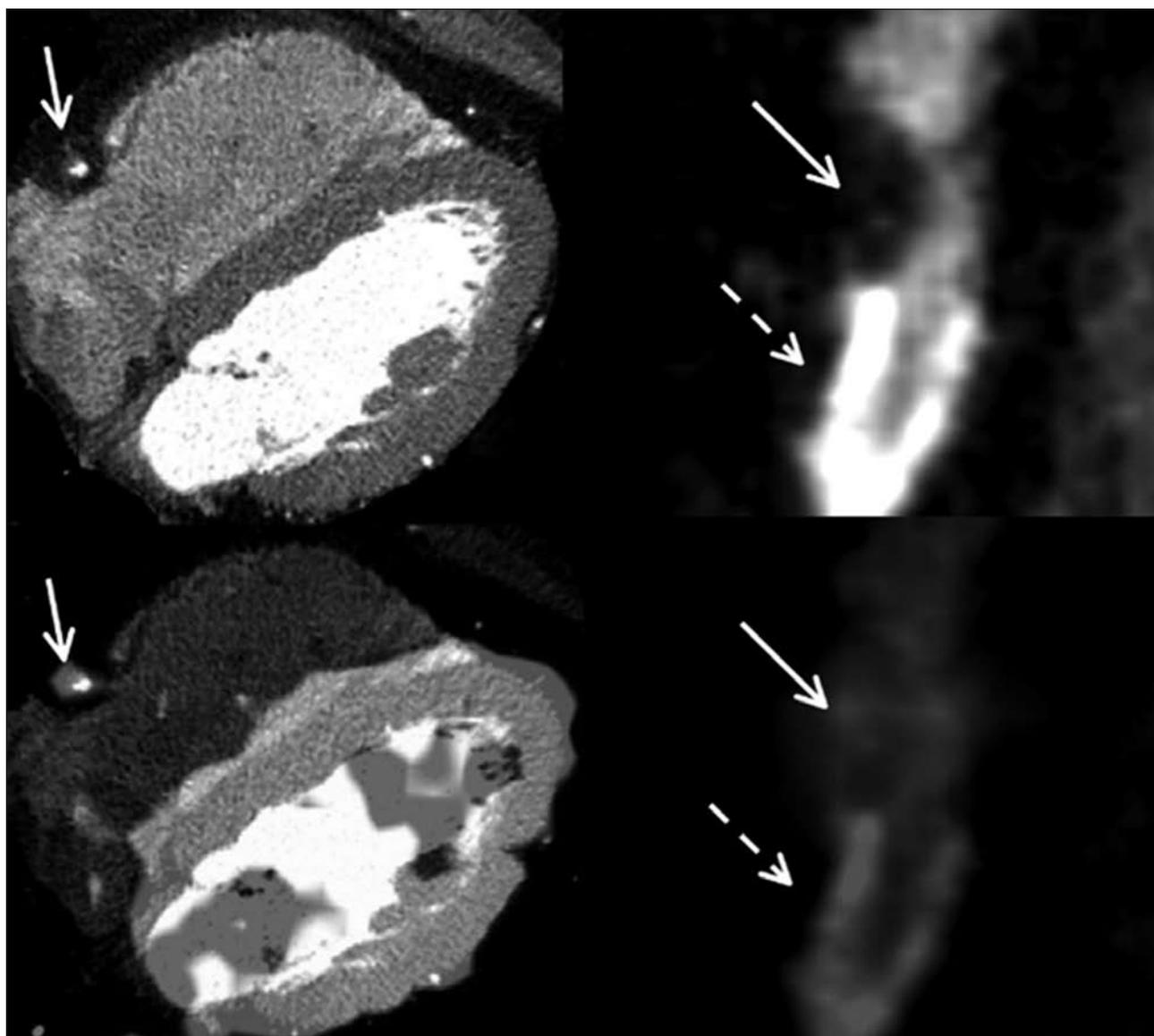
Многочисленные клинические исследования указывают на то, что повышенное накопление ФДГ в стенках крупных артерий является достаточно мощным предиктором сердечно-сосудистых осложнений [33, 34]. Как правило, такие исследования проводятся у онкологических больных с бессимптомным атеросклерозом, поскольку ПЭТ у этих пациентов проводится по показаниям, связанным с основным заболеванием, что позволяет проводить ретроспективный анализ состояния сердечно-сосудистой системы на больших группах [35]. Наиболее перспективными представляются исследования на гибридных ПЭТ/КТ-томографах, где в рамках одного исследования удается сравнить возможности обоих методов, визуализирующих различные процессы атерогенеза. Еще в 1990-е годы было показано, что наличие кальциатов в КА по данным КТ далеко не всегда совпадает с зонами повышенного накопления ФДГ по данным ПЭТ [36]. Эти данные заставили более глубоко исследовать патофизиологические процессы, протекающие непосредственно в бляшке, в частности, взаимоотношение процессов кальцификации и воспалительного ответа. К настоящему времени известно, что кальций является универсальным компонентом АСБ, присутствующим в ней как на ранних, так и на поздних этапах атерогенеза. В значительной мере кальциноз можно считать защитным механизмом, поскольку он увеличивает прочность бляшки. АСБ, имеющая плотную кальцинированную покрывку, намного более устойчива к разрыву, чем нормальная сосудистая стенка или мягкая бляшка. Однако

это касается только равномерной кальцификации. Анализ структуры кальцинированных бляшек у пациентов с нестабильной стенокардией и ОКС выявил множественные мелкие включения кальция, в то время как у пациентов с ХИБС определялись более крупные и равномерные кальцинаты [37]. По-видимому, зоны соединения между кальцинированными и мягкими участками АСБ более восприимчивы к повышенному давлению из-за различий в жесткости и в целом более уязвимы. Такие поражения с фокусным обызвествлением более подвержены диссекции и разрыву [38]. При этом механизм развития обызвествления АСБ может быть связан с наличием особых популяций гладкомышечных клеток, которые способны к усиленному захвату ионов кальция и экспрессии костных белков, что приводит к минерализации матрикса [39, 40]. Кроме того, кальцификация сосудов может быть не

связанной с атеросклерозом, а являться следствием другой патологии, в частности сахарного диабета и некоторых заболеваний почек [36]. В отличие от КТ, ПЭТ с ФДГ позволяет визуализировать воспалительный компонент бляшки, причем наиболее высокое включение ФДГ является временным, отражающим текущий высокий уровень воспаления в бляшке, имеющей высокую вероятность разрыва (рис. 2). Имеется ряд исследований, указывающих на то, что такое повышение включения ФДГ происходит в тех бляшках КА, которые впоследствии приводили к ИМ [41]. Еще одна точка приложения визуализации с ФДГ – это определение наличия воспалительных процессов в зоне стентирования КА [42].

¹⁸F-холин используется в клинической практике в основном как РФП для визуализации рака простаты, поскольку в пролиферирующих клетках

Рис. 2. Накопление ФДГ в коронарной артерии. При КТ визуализируется мягкая бляшка (сплошная стрелка) за пределами зоны стента (пунктирная стрелка). При ПЭТ данный участок бляшки активно накапливает ФДГ, что указывает на воспалительный процесс [43]



возрастает активность холин-специфичного транспортера (ChT), в результате чего ^{18}F -холин фосфорилируется и закрепляется в мембране клеток. Установлен факт повышенного захвата ^{18}F -холина не только опухолевыми клетками, но и активированными макрофагами, причем холин оказался более чувствительным маркером воспаления в коронарных артериях, чем ФДГ, не в последнюю

очередь благодаря тому, что холин практически не накапливается в миокарде [44]. Как и в случае с ФДГ, накопление холина также не всегда соответствовало зонам кальциноза в артериях [45].

Перспективной мишенью для ПЭТ-визуализации является митохондриальный белок-переносчик TSPO (Translocator Protein 18кДа), который в больших количествах экспрессируется

Таблица 1. Современные радиофармпрепараты для визуализации процессов в нестабильных атеросклеротических бляшках [49]

Процесс	Мишень	Метод	Препарат
Эндотелиальная дисфункция	P-селектин	ПЭТ	^{64}Cu -анти-P-селектин-АТ1
			^{68}Ga -фукоидан
	VCAM-1	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -VCAM1-5-АТ
Липопротеиды	Окисленные ЛПНП	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDA2
	Рецепторы ЛПНП	ПЭТ	^{124}I -CD68-Fc-оЛПНП
Воспалительный ответ	Метаболизм глюкозы	ПЭТ	^{18}F -ФДГ
	Рецептор ИЛ-2	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ИЛ-2
	Рецепторы хемокинов	ПЭТ	^{64}Cu -DOTA-vMIP-II
		ПЭТ	^{64}Cu -DOTA-DAPTA
	Рецепторы фолатов	ОЭКТ	^{111}In -EC0800
		ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -фолат
	Рецептор маннозы	ПЭТ	^{18}F -фтор-D-манноза
	Рецептор LOX-1	ОЭКТ	^{111}In -LOX-1-АТ
	Рецептор соматостатина	ПЭТ	^{68}Ga -DOTATATE
	TSPO	ПЭТ	^{11}C -PK11195
	Метаболизм холина	ПЭТ	$^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choline
	Фагоцитоз	ПЭТ	^{64}Cu -наночастицы
	Протеолиз	Матриксные металлопротеиназы	ОЭКТ
Апоптоз	Фосфатидилсерин	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -аннексин-V
Агрегация тромбоцитов	Ингибитор АДФ	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -AppCHC1ppA
	$\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ -интегрин	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -апцитид
Неоангиогенез	Интегрины	ОЭКТ	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NC100692
		ПЭТ	^{68}Ga -NOTA-RGD
		ПЭТ	^{18}F -флотегатид
		ПЭТ	^{18}F -галактоаргинилглицил-аспарагиновая кислота
	Рецептор VEGF	ПЭТ	^{89}Zr -бевацизумаб
Гипоксия	Окислительно-восстановительные реакции	ПЭТ	^{18}F -FMISO
Кальцификация	Хемосорбция	ПЭТ	^{18}F -фторид

Примечание: АТ – антитело; ПЭТ – позитронная эмиссионная томография; ОЭКТ – однофотонная эмиссионная томография, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности.

на макрофагах [46]. Селективный агонист данного рецептора, РК11195, меченный углеродом-11, оказался высокочувствительным маркером макрофагальной активности, имеющей место при рассеянном склерозе, болезни Паркинсона, системных воспалительных заболеваниях сосудов [47]. К настоящему времени проведены первые исследования возможностей данного РФП при атеросклерозе, показавшие обнадеживающие результаты [48].

Наряду с вышеуказанными РФП, в мировой литературе постоянно появляются данные о новых, экспериментальных лигандах. К настоящему времени известно более чем о 20 соединениях, которые позволяют визуализировать различные этапы атерогенеза на моделях животных или *in vitro*, с акцентом на визуализацию нестабильных АСБ. Эти данные отражены в табл. 1. Важно подчеркнуть, что некоторые из данных лигандов разработаны для визуализации методом ОЭКТ.

Таким образом, в настоящее время очевидно, что радионуклидная молекулярная визуализация атеросклероза имеет большие возможности и перспективы. Они связаны в основном с двумя направлениями: более широким внедрением в клинику

уже зарекомендовавших себя РФП и разработкой новых экспериментальных соединений. Уже сейчас у радионуклидной диагностики есть огромный потенциал для получения неопределимой диагностической информации о метаболическом, клеточном и молекулярном состоянии атеросклеротических изменений. Поскольку важнейшим фактором улучшений прогноза у больных с атеросклерозом является стабилизация воспалительного процесса, клиническое применение радионуклидной визуализации может быть эффективно для динамической оценки терапевтического эффекта. Кроме того, эти методы также могут быть полезны для разработки новых лекарственных средств для воздействия на процессы воспаления в атеросклеротической бляшке независимо от улучшения липидного профиля. Применение ПЭТ как основной составляющей молекулярной визуализации атеросклеротических изменений на клеточном уровне – будущее ядерной кардиологии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Hellings WE, Peeters W, Moll FL, Pasterkamp G. From vulnerable plaque to vulnerable patient: the search for biomarkers of plaque destabilization. *Trends Cardiovasc Med.* 2007;17(5):162-71.
2. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J.* 1988;9(12):1317-23.
3. Pedersen TR, Kjeldsen S, Berg K, Hagbøll T, Faergeman O, Faergeman G, Pyörälä K, Miettinen T, Wilhelmsen L, Olsson AG, Wedel H. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). 1994. *Atheroscler Suppl.* 2004;5(3):81-7.
4. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, Weinberger J, Wentzel J, Mizsei G, Mercuri M, Badimon JJ. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106(23):2884-7.
5. Lee JM, Robson MD, Yu LM, Shirodaria CC, Cunningham C, Kylintireas I, Digby JE, Bannister T, Handa A, Wiesmann F, Durrington PN, Channon KM, Neubauer S, Choudhury RP. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1787-94.
6. Cascyn-Pérez JD, de la Torre-Hernández JM, Ruiz-Abellyn MC, Martínez-Pascual M, Mármol-Lozano R, Lypcz-Candel J, Cano P, Fernández C, Ramos JL, Villegas M, Picy-Aracil F. Characteristics of culprit atherosclerotic plaques obtained *in vivo* by intravascular ultrasound radiofrequency analysis: Results from the CULPLAC study. *Am Heart J.* 2013;165(3):400-7.
7. Crouse JR, 3rd, Bots ML, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Raichlen JS. Does baseline carotid intima-media thickness modify the effect of rosuvastatin when compared with placebo on carotid intima-media thickness progression? The METEOR study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(2):223-9.
8. Shab F, Balan P, Weinberg M, Reddy V, Neems R, Feinstein M, Dainauskas J, Meyer P, Goldin M, Feinstein SB. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? *Vasc Med.* 2007;12(4):291-7.
9. Tsutsui JM, Xie F, Cano M, Chomas J, Phillips P, Radio SJ, Lof J, Porter TR. Detection of retained microbubbles in carotid arteries with real-time low mechanical index imaging in the setting of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(5):1036-46.

10. Hyafil F, Cornily JC, Feig JE, Gordon R, Vucic E, Amirbekian V, Fisher EA, Fuster V, Feldman LJ, Fayad ZA. Noninvasive detection of macrophages using a nanoparticulate contrast agent for computed tomography. *Nat Med.* 2007;13(5):636–41.
11. Cormode DP, Frias JC, Ma Y, Chen W, Skajaa T, Briley-Saebo K, Barazza A, Williams KJ, Mulder WJ, Fayad ZA, Fisher EA. HDL as a contrast agent for medical imaging. *Clin Lipidol.* 2009;4(4):493–500.
12. Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, Yuan C. Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology.* 2006;241(2):459–68.
13. Tang TY, Howarth SP, Miller SR, Graves MJ, Patterson AJ, JM UK-I, Li ZY, Walsh SR, Brown AP, Kirkpatrick PJ, Warburton EA, Hayes PD, Varty K, Boyle JR, Gaunt ME, Zaleski A, Gillard JH. The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study. Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(22):2039–50.
14. Obtsuki K, Hayase M, Akashi K, Kapiwoda S, Strauss HW. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 receptor expression in experimental atherosclerotic lesions: an autoradiographic study. *Circulation.* 2001;104(2):203–8.
15. Haubner R. Alpha β 3-integrin imaging: a new approach to characterise angiogenesis? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33 Suppl 1:54–63.
16. Virgolini I, Rauscha F, Lupattelli G, Angelberger P, Ventura A, O'Grady J, Sinzinger H. Autologous low-density lipoprotein labelling allows characterization of human atherosclerotic lesions in vivo as to presence of foam cells and endothelial coverage. *Eur J Nucl Med.* 1991;18(12):948–51.
17. Choudhary S, Higgins CL, Chen IY, Reardon M, Lawrie G, Vick GW, 3rd, Karmonik C, Via DP, Morrisett J.D. Quantitation and localization of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid endarterectomy tissues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(10):2351–8.
18. Greco C, Di Loreto M, Ciavolella M, Banci M, Taurino M, Cerquetani E, Chiavarelli R, Naro F, Cusella-De Angelis G, Mele A, et al. Immunodetection of human atherosclerotic plaque with 125 I-labeled monoclonal antifibrin antibodies. *Atherosclerosis.* 1993;100(2):133–9.
19. Ansheles AA, Sergienko VB. Tomographic modalities in the evaluation of myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2011;3:74–9. Russian (Аншелес АА, Сергиенко ВВ. Томографические методы диагностики при оценке перфузии миокарда у больных с ишемической болезнью сердца. *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2011;3:74–9).
20. Sergienko VB, Ansheles AA. Tomographic modalities in the evaluation of myocardial perfusion. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii.* 2010;3:10–4. Russian (Сергиенко ВВ, Аншелес АА. Томографические методы в оценке перфузии миокарда. *Вестник рентгенологии и радиологии.* 2010;3:10–4).
21. Ansheles AA, Sergienko VB. Current potentials of nuclear imaging in arterial hypertension. *Systemic Hypertension.* 2016;13(1):22–8. Russian (Аншелес АА, Сергиенко ВВ. Современные возможности радионуклидной диагностики при артериальной гипертензии. *Системные гипертензии.* 2016;13(1):22–8).
22. Ansheles AA, Schigoleva YaV, Sergienko IV, Tereschenko SN. Myocardial perfusion and sympathetic innervation according to single-photon emission computed tomography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2016(1):24–33. Russian (Аншелес АА, Шиголева ЯВ, Сергиенко ИВ, Терещенко СН. Особенности перфузии и симпатической иннервации миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Кардиологический вестник.* 2016(1):24–33).
23. Ansheles AA, Shul'gin DN, Solomyani VV, Sergienko VB. Comparison of the results of stress tests, myocardial single-photon emission computed tomography and coronary angiography in patients with ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2012;2:10–7. Russian (Аншелес АА, Шульгин ДН, Соломяный ВВ, Сергиенко ВВ. Сопоставление результатов нагрузочных проб, данных однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда и коронарографии у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиологический вестник.* 2012;2:10–7).
24. Ansheles AA, Shul'gin DN, Solomyani VV, Sergienko VB. The clinical significance of nuclear medicine in coronary angiography planning in patients with ischemic heart disease. *Terapevt.* 2012;9:34–41. Russian (Аншелес АА, Шульгин ДН, Соломяный ВВ, Сергиенко ВВ. Клиническая значимость радионуклидной диагностики при решении вопросов направления больных ИБС на коронароангиографию. *Терапевт.* 2012;9:34–41).
25. Sergienko VB, Ansheles AA, Shul'gin DN, Ivanov KP, Mironov SP. Guidelines: myocardial perfusion scintigraphy and SPECT. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2015;2:6–21. Russian (Сергиенко ВВ, Аншелес АА, Шульгин ДН, Иванов КП, Миронов СП. Методические рекомендации: перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиологический вестник.* 2015;2:6–21).
26. Ansheles AA, Halikova EI, Ryjikova OA. A method of quantitative assessment of myocardial perfusion impairments by single-photon emission computed tomography. *Medical Physics.* 2016;69(1):46–53. Russian (Аншелес АА, Халикова ЭИ, Рыжикова ОА. Способ количественной оценки нарушений перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Медицинская физика.* 2016;69(1):46–53).

27. Ansheles AA, Martirosyan LA, Sergienko IV, Sergienko VB. New approaches to the quantification of the initial impairments and heterogeneity of myocardial perfusion according to single photon emission computed tomography. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2015;5:17–26. Russian (Аншелес АА, Мартиросян ЛА, Сергиенко ИВ, Сергиенко ВВ. Новые подходы к количественной оценке начальных нарушений и неоднородности перфузии миокарда по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015;5:17–26).
28. Ansheles AA. Interpreting myocardial perfusion single photon emission computed tomography with attenuation correction. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii*. 2014;2:5–20. Russian (Аншелес АА. Особенности интерпретации перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с компьютерно-томографической коррекцией поглощения. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2014;2:5–20).
29. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermynen D, Cury RC, Yates D, LaMuraglia GM, Furie K, Houser S, Gewirtz H, Muller JE, Brady TJ, Fischman AJ. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9):1818–24.
30. Rudd JH, Myers KS, Bansilal S, Machac J, Pinto CA, Tong C, Rafique A, Hargeaves R, Farkoub M, Fuster V, Fayad ZA. Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations. *J Nucl Med*. 2008;49(6):871–8.
31. Lee SJ, On YK, Lee EJ, Choi JY, Kim BT, Lee KH. Reversal of vascular 18F-FDG uptake with plasma high-density lipoprotein elevation by atherogenic risk reduction. *J Nucl Med*. 2008;49(8):1277–82.
32. Rogers IS, Nasir K, Figueroa AL, Cury RC, Hoffmann U, Vermynen DA, Brady TJ, Tawakol A. Feasibility of FDG imaging of the coronary arteries: comparison between acute coronary syndrome and stable angina. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(4):388–97.
33. Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CG, Schmidt M, Foerster S, Nikolaou K, Reiser MF, Bartenstein P, Hacker M. 18F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med*. 2009;50(10):1611–20.
34. Lee DH, Lee SJ, Lee DJ, Kwon SH, Jo KS, An YS, Yoon JK. Carotid Artery FDG Uptake May Serve as a Biomarker for Cardiovascular Risk Stratification in Asymptomatic Adults. *Nucl Med Mol Imaging*. 2014;48(3):196–202.
35. Sergienko VB, Ponchikovskaya EV, Manukova VA, Rudas MS. Positron emission tomography in atherosclerotic plaques assessment in cancer. *Therapeutic archive*. 2010;4(82):45–8. Russian (Сергиенко ВВ, Пончиковская ЕВ, Манукова ВА, Рудас МС. Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных. *Терапевтический архив*. 2010;4(82):45–8).
36. Proudfoot D, Shanahan CM, Weissberg PL. Vascular calcification: new insights into an old problem. *J Pathol*. 1998;185(1):1–3.
37. Doberty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(20):11201–6.
38. Otsuka F, Finn AV, Virmani R. Do vulnerable and ruptured plaques hide in heavily calcified arteries? *Atherosclerosis*. 2013;229(1):34–7.
39. Abedin M, Tintut Y, Demer LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1161–70.
40. Bostrom K, Watson KE, Horn S, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1800–9.
41. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, Johnstrom P, Davenport AP, Kirkpatrick PJ, Arch BN, Pickard JD, Weissberg PL. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation*. 2002;105(23):2708–11.
42. Cheng VY, Slomka PJ, Le Meunier L, Tamarappoo BK, Nakazato R, Dey D, Berman DS. Coronary arterial 18F-FDG uptake by fusion of PET and coronary CT angiography at sites of percutaneous stenting for acute myocardial infarction and stable coronary artery disease. *J Nucl Med*. 2012;53(4):575–83.
43. Rudd JH, Narula J, Strauss HW, Virmani R, Machac J, Klimas M, Tabara N, Fuster V, Warburton EA, Fayad ZA, Tawakol AA. Imaging atherosclerotic plaque inflammation by fluorodeoxyglucose with positron emission tomography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(23):2527–35.
44. Matter CM, Wyss MT, Meier P, Spath N, von Lukowicz T, Lobmann C, Weber B, Ramirez de Molina A, Lecal JC, Ametamey SM, von Schulthess GK, Luscher TF, Kaufmann PA, Buck A. 18F-choline images murine atherosclerotic plaques ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(3):584–9.

45. Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Israel O. Evaluation of ^{18}F -FDG uptake and arterial wall calcifications using ^{18}F -FDG PET/CT. *J Nucl Med.* 2004;45(11):1816-21.
 46. Batarseh A, Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18 kDa (TSPO) expression in health and disease states. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;327(1-2):1-12.
 47. Imaizumi M, Briard E, Zogbbi SS, Gourley JP, Hong J, Fujimura Y, Pike VW, Innis RB, Fujita M. Brain and whole-body imaging in nonhuman primates of ^{11}C PBR28, a promising PET radioligand for peripheral benzodiazepine receptors. *Neuroimage.* 2008;39(3):1289-98.
 48. Owen DR, Gunn RN, Rabiner EA, Bennacef I, Fujita M, Kreisl WC, Innis RB, Pike VW, Reynolds R, Matthews PM, Parker CA. Mixed-affinity binding in humans with 18-kDa translocator protein ligands. *J Nucl Med.* 2011;52(1):24-32.
 49. Lee SJ, Paeng JC. Nuclear Molecular Imaging for Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *Korean J Radiol.* 2015;16(5):955-66.
-