

Позитронная эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда

Сергиенко В.Б., Бабаев Ф.З.
ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, Москва

Абстракт

Повышенный интерес к ПЭТ в современной кардиологии продиктован эффективностью метода в дифференциальной диагностике здоровой и нежизнеспособной ткани, высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении субклинических очаговых изменений, возможностью комплексного исследования составляющих сердечно-сосудистой системы. Исследования с применением ПЭТ успешно используются для оценки аэробного метаболизма жирных кислот, анаэробного метаболизма глюкозы и окислительного метаболизма.

Ключевые слова: ПЭТ, жизнеспособность миокарда, перфузия миокарда, атеросклероз

Possibilities of pet for myocardial metabolism estimation

Sergienko V.B., Babaev F.Z.
Russian Cardiology Research Complex, Moscow

Abstract

There is high interest to PET in modern cardiology caused by efficiency of a method in differential diagnostics of a healthy and damaged tissue, high sensitivity and specificity in revealing of subclinical focal changes. PET is used successfully for an estimation of an aerobic metabolism of fat acids, an anaerobic metabolism of glucose and an oxidative metabolism.

Key words: PET, myocardial viability, myocardial perfusion, atherosclerosis.

Энергетические субстраты, участвующие в метаболизме сердечной мышцы являются потенциальными мишенями для разработки новых подходов в терапии в области улучшения функционирования пораженного миокарда. Использование таких методов, как ПЭТ дает ключ к пониманию метаболических особенностей миокарда.

ПЭТ с использованием ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) позволяет оценивать жизнеспособность сердца и применяется в качестве золотого стандарта в оценке метаболизма миокарда. ПЭТ является уникальной технологией, которая позволяет оценить не только метаболизм миокарда, но и его кровоток. Было показано, что данный метод обладает большой чувствительностью (87-90%) и специфичностью (78-100%) в диагностике патологии коронарных сосудов и миокардиальной жизнеспособности [1].

Для оценки метаболизма жирных кислот были разработаны различные субстраты. Миокардиальный меченый ¹¹C-пальмитат захватывается и метаболизируется по пути длинных цепей жирных кислот. После превращения ¹¹C-пальмитата в ацил-СоА его фракция попадает в митохондрии при помощи переносчика карнитина. Последующее окисление превращает длинноцепочечные жирные кислоты (ацил-СоА) в ацетил-СоА, который вступает в цикл трикарбоновых кислот и выделяется миокардом с ¹¹CO₂ [2].

Цикл трикарбоновых кислот определяется активностью митохондрий и может быть зафиксирован посредством такого маркера, как ¹¹C-ацетат. ¹¹C-ацетат метаболизируется до ¹¹CO₂ почти полностью в цикле трикарбоновых кислот – ацетат превращается в митохондриях в ацетил-СоА и затем поступает в цикл трикарбоновых кислот. ПЭТ позволяет проследить судьбу ¹¹C-ацетата и оценить окислительную способность миокарда [3].

Оценка метаболизма миокарда

Различные радиоактивные индикаторы, такие как меченый ¹³N аммоний и ¹⁵O-вода, используются в качестве неинвазивного метода диагностики коронарного кровотока [4]. Оба реагента применяются для оценки кровотока в динамике. Анализ регионального коронарного кровотока используется для выявления нефункционирующих областей миокарда. Если нормальный кровоток в актинетических сегментах свидетельствует о наличии так называемого оглушенного миокарда, то дефицит кровотока ниже 0,25 мл/г/мин с большей вероятностью говорит о наличии нежизнеспособных тканей, функцию которых ревазуляризация уже не восстанавливает. Однако истолкование изменения кровотока средней тяжести весьма затруднительно. Это может быть сочетание субэндокардиального некроза с измененными тканями – состояние, которое скорее

всего не даст улучшений после ревазуляризации, или гибернирующий миокард, при котором показана ревазуляризация. Некоторые исследования показали, что исследование одного только коронарного кровотока недостаточно для оценки обратимости или необратимости изменений тканей миокарда. Другие считают, что поздний захват ^{13}N -аммония дает важную информацию о восстановлении функций после ревазуляризации. Более того, количественный анализ коронарного кровотока имеет ограничения для оценки жизнеспособности миокарда. ПЭТ дает дополнительную информацию о возможной обратимости изменений тканей миокарда [5].

Метаболическим ответом миокарда на острую ишемию является потребление и окисление глюкозы в большей мере, чем свободных жирных кислот. Углеводный метаболизм также нарушается при остром инфаркте миокарда с развитием гипергликемии и нарушением ответа на инсулин, что является вторичным проявлением гормональных нарушений. Аккумуляция свободных жирных кислот во время ишемии также подавляет восстановление миокарда после возобновления адекватной перфузии. Это происходит за счет нарушения процесса потребления глюкозы после реперфузии. Изменения потока глюкозы и свободных жирных кислот при ишемии до конца не выяснены. Некоторые авторы предполагают, что повышенное потребление ФДГ происходит в оглушенном и гибернирующем миокарде. Другие высказывают предположение, что снижение уровня окисления свободных жирных кислот компенсируется аэробным, а в некоторых случаях и анаэробным окислением углеводов. Исследования на животных показали, что во время ишемии изменяется регуляция работы определенных транспортеров глюкозы в кардиомиоцитах (GLUT-1 и GLUT-4). При этом происходит усиление потребления глюкозы и метаболизма в целом как защита от необратимого повреждения миокарда ишемией [6].

ФДГ транспортируется в кардиомиоциты тем же путем, что и глюкоза, фосфорилируется ферментом гексокиназой в ФДГ-6-фосфат и далее подвергается частичному дефосфорилированию в миокарде. Так, ФДГ воспроизводит захват и метаболизм глюкозы в миокарде [1].

Кардиальная позитронно-эмиссионная томография является золотым стандартом оценки жизнеспособности миокарда [7, 8]. Наиболее распространенным подходом для определения жизнеспособности миокарда является оценка кровотока в сердечной мышце в комплексе с потреблением глюкозы. При заданных условиях мы можем получить 3 ситуации: нормальный кардиальный кровоток с нормальным захватом ФДГ, сниженный кровоток с нормальным захватом ФДГ (несоответствие кровотока и метаболизма) и сниженные как кровоток, так и захват ФДГ (соответствие метаболизма кровотоку). Случай с несоответствием мета-

болизма и кровотока или нормального кровотока/метаболизма определяет обратимость дисфункции миокарда (жизнеспособность тканей), в то время как случай с соответствием говорит о необратимости нарушения функции миокарда (нежизнеспособность тканей) [6].

Уровень глюкозы в плазме может влиять на процесс ее потребления миокардом. Натощак нормальный миокард предпочитательнее использует жирные кислоты. Наоборот, при повышении уровня глюкозы и инсулина в плазме (например, после употребления глюкозы), глюкоза на время становится главным энергетическим ресурсом. Известно, что ишемизированный миокард предпочитательнее использует глюкозу в качестве источника энергии. Так, опыты с ФДГ могут проводиться как на голодный желудок, так и после приема глюкозы. Однако, по результатам некоторых исследований, при проведении опытов натощак происходила патологическая аккумуляция маркера в миокарде. Более того, состояние после приема глюкозы является предпочтительным для оценки жизнеспособности миокарда. Этого состояния можно добиться пероральным применением глюкозы (50-100 г) за 30-60 минут до введения индикатора [9].

ПЭТ дает возможность визуализации распространенности атеросклеротического процесса, а также позволяют оценить состав и морфологию атеросклеротической бляшки. На основании этого можно прогнозировать развитие острого коронарного синдрома. Общеизвестно, что наиболее серьезные осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как инсульт и инфаркт миокарда, являются наиболее частой причиной смертности [10]. В исследовании Сергиенко В.Б. и соавт. [11] с использованием ПЭТ было выявлено, что в модели поврежденной артериальной стенки у кролика активность захвата ФДГ в атеросклеротических поражениях коррелировала с плотностью макрофагов в областях поражений. Такие же результаты были получены Rudd J.H.F. et al. [11]. В гиперхолестеринемической модели атеросклероза у кролика усиленный захват ФДГ соответствовал поражениям с пролиферацией интимы и коррелировал с плотностью инфильтрации макрофагами, гладко-мышечными клетками и лимфоцитами, что позволяет считать увеличенный захват маркера индикатором нестабильности бляшки [12].

Последние достижения в области молекулярной визуализации позволяют неинвазивно наблюдать апоптоз – процесс, лежащий в основе патогенеза таких заболеваний сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз коронарных артерий, ишемия миокарда и хроническая сердечная недостаточность [13].

Молекулярная мишень на клеточной мембране может быть хорошим объектом для визуализации ввиду относительной доступности по сравнению с цитоплазмой или ядром. Подавляющее большинство исследований использовало неинвазивные

технологии для визуализации апоптоза, регистрируя фосфатидилсерин на клеточной мембране. Фосфатидилсерин является аминофосфолипидом, который в норме экспрессируется только на внутреннем слое мембраны и становится доступным для регистрации только на выходе в интерстиций. Физиологически фосфатидилсерин является маркером для макрофагов, фагоцитирующих апоптотические клетки [14].

Для обнаружения апоптоза используют различные высокоаффинные лиганды. Наиболее подходящим объектом для таких целей является белок аннексин V, который обладает высоким сродством к фосфатидилсерину. В неинвазивных методиках, таких как ПЭТ, аннексин V конъюгируют с радиоизотопом (^{99m}Tc). Несмотря на то, что аннексин также может маркировать и клетки, подвергшиеся некрозу, это в любом случае дает ценную диагностическую и прогностическую информацию. Неинвазивная визуализация аннексина позволяет оценить тяжесть заболевания, возможный ответ на лечение и играет важную роль в разработке новых кардиопротекторных препаратов [15, 16].

Применение ПЭТ в клинической практике

Прогностическая точность таких показателей, как уровень кровотока в миокарде и потребление глюкозы в выявлении жизнеспособных тканей была оценена во многих исследованиях с использованием ПЭТ. Положительная прогностическая способность была точна в 72-95% случаев, а отрицательная в 74-100%. Различия в прогностической точности могут быть следствием отличий в сценарии исследования. Многие ученые отмечают положительный эффект ревазуляризации на жизнеспособном миокарде, выявленном при помощи ФДГ-исследования функции левого желудочка [17, 18].

На сегодняшний день только инвазивные коронарные методики, такие как внутрисосудистое ультразвуковое исследование, позволяющее оценить скорость коронарного кровотока, способны предоставить данные о состоянии эндотелия коронарных сосудов. В настоящее время ПЭТ является неинвазивной методикой с легко интерпретируемыми результатами, которая позволяет оценить эндотелиальную дисфункцию при помощи визуализации перфузии. Данная методика позволяет оценить эндотелиальную дисфункцию на всем протяжении коронарной сосудистой сети [6].

Патологический тонус сосудов, ассоциированный с эндотелиальной дисфункцией при коронарном атеросклерозе, выявляется на ПЭТ как участки сниженной перфузии. В отсутствие стеноза, ограничивающего кровоток, перфузия улучшается после применения прямых вазодилататоров, таких как дипиридамол или аденозин [19].

Измерение кровотока миокарда в покое и во время различных форм вазомоторного стресса дает ключ к пониманию механизмов, влияющих на

функционирование коронарных сосудов у пациентов с сердечно-сосудистыми рисками. Например, Kaufmann PA и соавт. показали, что внутривенное введение витамина C, уменьшающего оксидативный стресс, присутствующий у курильщиков, способно значительно увеличивать кровоток в миокарде в ответ на фармакологическую вазодилатацию. Последние исследования позволяют сделать предположение о том, что активные формы кислорода являются одной из главных причин ухудшения способности к вазодилатации коронарных сосудов у курильщиков. У пациентов с семейной гиперхолестеринемией или вторичной гиперхолестеринемией миокардиальная гиперемия в ответ на введение вазодилататоров, как правило, снижена по сравнению с контролем. Известно, что гиперемическое повышение кровотока в миокарде обратно пропорционально уровню липидов в плазме. При использовании ПЭТ было установлено, что холестерин липопротеинов низкой плотности является важным звеном в снижении способности коронарных сосудов к дилатации [20]. И наоборот, восстановление недостатка тетрагидробиоптерина у пациентов с гиперхолестеринемией нормализует аденозин-ассоциированный ответ коронарных сосудов [21].

Недавние исследования показали, что эндотелий-опосредованное изменение коронарного кровотока дает различные реакции при проведении опытов с холодным тестом и внутривенным введением витамина C у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, такими как курение, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия. Такие находки «in vivo» при помощи визуализации ПЭТ могут не соответствовать экспериментам прошлых лет, в которых утверждается, что повышение уровня активных форм кислорода является основной причиной эндотелиальной дисфункции. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в основе коронарной дисфункции лежит целый комплекс механизмов. Что касается хронических курильщиков, то короткое и длительное воздействие антиоксиданта витамина C улучшает перфузию миокарда при проведении холодного теста, в то время как никаких эффектов не наблюдалось при проведении тех же манипуляций на пациентах с гиперхолестеринемией. Таким образом, можно предположить, что в основе нарушения коронарной вазомоторной функции у курильщиков лежит высвобождение активных форм кислорода, в то время как в основе данной патологии у пациентов с гиперхолестеринемией лежат другие механизмы. Механизм отсроченного благоприятного действия витамина C на эндотелий-зависимый кровоток в миокарде остается непонятным. Это может быть связано с восстановлением эндотелиального окислительно-восстановительного равновесия и увеличением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы или предотвращением выключения эндотелиальной NO-синтазы посредством увеличения биодоступности

тетрагидробиоптерина [22, 23].

Структурные изменения в миоцитах дисфункционального, но жизнеспособного миокарда включает перинуклеарную потерю сократительных белков и замещение их гранулами гликогена. Выраженность описанной перестройки находится в прямой зависимости от времени и степени восстановления функциональности после реваскуляризации. Пациенты с морфологическими изменениями средней степени выраженности дают в итоге более быстрое и более полное восстановление левожелудочковой функции, чем пациенты с более тяжелыми поражениями. Недавнее исследование изучало роль ПЭТ в выявлении пациентов с высоким риском снижения желудочковой функции [24]. Наличие жизнеспособный миокард ПЭТ диагностировал жизнеспособного миокарда выявлено у 35 из 46 пациентов, которым была назначена васкуляризация. Смертность была значительно ниже у пациентов, подвергшихся ранней реваскуляризации (менее 35 дней) по сравнению с теми, кому данную процедуру провели значительно позже (более 35 дней) (0% против 24%). Более того, фракция выброса левого желудочка значительно улучшилась у пациентов в группе с ранней реваскуляризацией ($24 \pm 7\%$ против $31 \pm 11\%$). Данного эффекта не наблюдалось у пациентов, подвергшихся поздней реваскуляризации ($27 \pm 5\%$ против $28 \pm 6\%$).

В настоящее время новым направлением в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы является введение пациенту стволовых клеток. Проблема визуализации малого количества клеток в пределах живого организма решается при помощи ПЭТ. В качестве субстратов используются специальные ферментные субстраты. Преимуществом данной методики является возможность проследить за стволовыми клетками после их внедрения в организм [25].

Изменения метаболизма миокарда при различных нозологиях

В исследовании молодых женщина методом ПЭТ было показано, что индекс массы тела (ИМТ) линейно и положительно коррелирует с потреблением миокардом кислорода и захватом, потреблением и окислением миокардом жирных кислот. Резистентность к инсулину даже в большей степени коррелировала с захватом и метаболизмом жирных кислот, чем ИМТ [26]. Полученные данные соответствуют результатам, полученным в исследовании на модели животных с инсулиновой резистентностью, где повышенный захват миокардом жирных кислот и их метаболизм предшествовали и способствовали снижению сердечной функции [27].

Накопление избытка жирных кислот в толще миокарда может оказывать пагубное влияние на сердце у пациентов с ожирением. Данный процесс называется липотоксичностью. Исследования с использованием магнитно-резонансной спектроско-

пии показали, что повышение индекса массы тела коррелирует с активацией накопления триглицеридов в миокарде, что может привести к нарушению его сократимости [28].

Результаты экспериментальных и клинических ПЭТ-исследований коронарной гемодинамики в покое и на фоне нагрузочных проб подтверждают значимое влияние сахарного диабета на нарушение миокардиального кровотока [29]. Оказалось, что пациенты с сахарным диабетом 1 типа имеют большие значения показателей содержания свободных жирных кислот в плазме, потребления миокардом кислорода, использования и окисления миокардом свободных жирных кислот по сравнению с пациентами без диабета. Условия гиперинсулинемии могут повысить потребление глюкозы у пациентов с сахарным диабетом до уровня контроля [30].

В случае с сахарным диабетом 2 типа результаты более неоднородны. Исследование с применением ПЭТ показало снижение захвата миокардом глюкозы, однако другие исследования противоречат полученным результатам. Розиглитазон показал увеличение потребления глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа вне зависимости от наличия патологии коронарных артерий [31].

В условиях артериальной гипертензии происходит гипертрофия миокарда, которая приводит к снижению захвата, утилизации и окисления свободных жирных кислот по сравнению с контролем, как показывает исследование с применением ПЭТ. Повышается ли потребление глюкозы у пациентов с артериальной гипертензией, на сегодняшний день остается неизвестным [32].

Заключение

Визуализация метаболизма жирных кислот, глюкозы и окислительных процессов в миокарде дает важную информацию о патологии сердца. Анализ метаболизма жирных кислот имеет значение в диагностике предшествующих эпизодов ишемии или ранней стадии повреждения миокарда. Визуализация метаболизма глюкозы полезна в дифференциальной диагностике жизнеспособного миокарда и рубцовых тканей. Все эти данные позволяют правильно подобрать терапию для пациентов с дисфункцией левого желудочка. Визуализация окислительного потенциала миокарда дает важную информацию для прогнозирования эффективности терапии на активность миокарда. Изучение метаболизма миокарда может снизить риск осложнений у пациентов с сочетанием патологии коронарных артерий и сердечной недостаточности.

Список литературы

1. Yoshinaga K, Tamaki N *Imaging myocardial metabolism// Current Opinion in Biotechnology* – 2007 - Vol 18 – P. 52–59
2. Tamaki N, Kawamoto M, Takahashi N, et al. *Assessment of myocardial fatty acid metabolism with positron emission tomography at rest and during dobutamine infusion in patients with coronary artery disease// Am Heart J* - 1993 - Vol 125 – P. 702-710
3. Ukkonen H, Beanlands R: *Oxidative metabolism and cardiac efficiency. In Principles and Practice of Positron Emission Tomography// Edited by Wahl RL. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins* – 2002 – pp. 351-367
4. Рыжкова ДВ, Нифонтов ЕМ, Тютин ЛА, Зыков ЕМ. *Позитронная эмиссионная томография в диагностике ишемической болезни сердца (обзор литературы)// Consilium Medicum* – 2007 - №4 – С. 17-22
5. Kitsiou AN, Bacharach SL, Bartlett ML, et al. *¹³N-ammonia myocardial blood flow and uptake: relation to functional outcome of asynergic regions after revascularization// J Am Coll Cardiol* – 1999 - Vol 33 – P. 678-686.
6. Keng FY *Clinical applications of positron emission tomography in cardiology: a review// Ann Acad Med Singapore* – 2004 – Vol 33 – P. 175-182
7. Лишманов ЮБ, Чернов ВИ. *Радионуклидная диагностика для практических врачей// Издательство СТТ, Томск* – 2004 – с. 388
8. Сергиенко ВБ, Аниелес АА. *Молекулярные изображения в оценке атеросклероза и перфузии миокарда// Кардиологический вестник* – 2010 - №2 – С. 76-83
9. Choi Y, Brunken RC, Hawkins RA, et al. *Factors affecting myocardial 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake in positron emission tomography studies of normal humans// Eur J Nucl Med* - 1993 - Vol 20 – P. 308-318
10. Чазов ЕИ. *Атеросклероз// Издательство медицина, М.* – 2000
11. Сергиенко ВБ, Панчиковская ЕВ, Манукова ВА, Рудас МС. *Позитронно-эмиссионная томография в диагностике атеросклеротических бляшек у онкологических больных// Терапевтический архив* – 2010 - №4 – С. 45-48
12. Rudd JHF, Warburton EA, Fryer TD, Jones HA, Clark JC, Antoun N, Johnston P, Davenport AP, Kirkpatrick PJ, et al. *Imaging Atherosclerotic Plaque Inflammation With [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography// Circulation* - 2002 - Vol 105 – P. 2708-2711
13. Korngold EC, Jaffer FA, David RW, Sosnovik E. *Noninvasive imaging of apoptosis in cardiovascular disease// Heart Fail Rev* - 2008 - Vol 13 – P. 163-173.
14. Danial NN, Korsmeyer SJ. *Cell death: critical control points// Cell* - 2004 - Vol 116 – P. 205–219
15. Cauchon N, Langlois R, Rousseau JA, et al. *PET imaging of apoptosis with (64)Cu-labeled streptavidin following pretargeting of phosphatidylserine with biotinylated annexin-V// Eur J Nucl Med Mol Imaging* - 2006
16. Aloya R, Shirvan A, Grimberg H, et al. *Molecular imaging of cell death in vivo by a novel small molecule probe// Apoptosis* – 2006 - Vol 11 – P. 2089–2101
17. Schoder H, Campisi R, Obtake T, et al. *Blood flow-metabolism imaging with positron emission tomography in patients with diabetes mellitus for the assessment of reversible left ventricular contractile dysfunction// J Am Coll Cardiol* – 1999 - Vol 33 – P. 1328-1337
18. Pagano D, Townend JN, Littler WA, et al. *Coronary artery bypass surgery as treatment of ischemic heart failure: the predictive value of viability assessment with quantitative positron emission tomography for symptomatic and functional outcome// J Thorac Cardiovasc Surg* – 1998 - Vol 115 – P. 791-799
19. Cai H, Harrison DG. *Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress// Circ Res* – 2000 - Vol 87 – P. 840–844
20. Kaufmann PA, Gnecci-Ruscone T, Schafers KP, et al. *Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia// J Am Coll Cardiol* – 2000 - Vol 36 – P. 103–109
21. Munzel T, Daiber A, Ullrich V, Mulsch A. *Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase// Arterioscler Thromb Vasc Biol* – 2005 - Vol 25 – P. 1551–1557
22. Heller R, Unbehaun A, Schellenberg B, et al. *L-ascorbic acid potentiates endothelial nitric oxide synthesis via a chemical stabilization of tetrahydrobiopterin. J Biol Chem* – 2001 - Vol 276 – P. 40–47
23. Elsasser A, Schlepper M, Klovekorn WP, et al. *Hibernation myocardium: an incomplete adaptation to ischemia// Circulation* – 1997 - Vol 96 – P. 2920-2931
24. Beanlands RS, Hendry PJ, Masters RG, et al. *Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging// Circulation* – 1998 - Vol 98 – P. II51- II56
25. Frangioni JV, Hajjar RJ. *In vivo tracking of stem cells for clinical trials in cardiovascular disease// Circulation* – 2004 – Vol. 110 – P. 3378-3384
26. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. *Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women// Circulation* - Vol 2004 – Vol 109 – P. 2191–2196.
27. Knutti J, Takala TO, Nagren K, et al. *Myocardial fatty acid oxidation in patients with impaired glucose tolerance// Diabetologia* - Vol 2001 – Vol. 44 - P. 84–187.
28. Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. *Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging// Magn Reson Med* - 2003 - Vol 49 – P. 417–423.



29. Рыжкова Д.В., Тютин Л.А., Нифонтов Е.М. Позитронная эмиссионная томография для неинвазивной оценки параметров коронарной гемодинамики у пациентов с факторами риска ишемической болезни сердца// *Медицинская визуализация* - 2007 - №3 - С.109-114
30. vom Dahl J, Herman WH, Hicks RJ, et al. Myocardial glucose uptake in patients with insulin-dependent diabetes mellitus assessed quantitatively by dynamic positron emission tomography// *Circulation* - 1993 - Vol 88 - P. 395-404.
31. de las Fuentes L, Herrero P, Peterson LR, et al. Myocardial fatty acid metabolism: independent predictor of left ventricular mass in hypertensive heart disease// *Hypertension* - 2003 - Vol 41 - P. 83-87.
32. Peterson L. Metabolic imaging in the metabolic syndrome// *Heart And Metabolism* - 2006 - Vol. 30 - P. 167-171