

# Перспективы возможностей визуализации атеросклероза методом позитронно-эмиссионной томографии в Российской Федерации

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0001

© А.А. Аншелес<sup>1</sup>, Г.Г. Шимчук<sup>2</sup>, А.Б. Брускин<sup>3</sup>, Гр.Г. Шимчук<sup>2</sup>, В.Б. Сергиенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> НИЦ «Курчатовский институт», Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва

Для цитирования: Аншелес Алексей Аркадьевич – ORCID 0000-0002-2675-3276; Шимчук Геннадий Григорьевич – ORCID 0000-0002-1407-0697; Брускин Александр Борисович – ORCID 0000-0002-0563-9669; Шимчук Григорий Геннадьевич – ORCID 0000-0002-8147-1087; Сергиенко Владимир Борисович – ORCID 0000-0002-0487-6902. Перспективы возможностей визуализации атеросклероза методом позитронно-эмиссионной томографии в Российской Федерации. Атеросклероз и дислипидемии. 2022; 4(49):5–9. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.04.0001

## Абстракт

Атеросклероз и сопутствующее ему воспаление стенки артерий – этот процесс, предшествующий ишемии и инфаркту, и являющийся фактором ухудшения прогноза пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ранняя визуализация атеросклероза является общепризнанной актуальной задачей современной кардиологии. В настоящее время развиваются современные радионуклидные методы, позволяющие оценивать различные компоненты атерогенеза. В обзоре представлены актуальные возможности молекулярной визуализации атеросклероза с помощью позитронно-эмиссионной томографии с акцентом на наиболее перспективные радиофармацевтические препараты на основе генераторного галлия-68, используемые в данном направлении, в разрезе оценки существующей ситуации с кардиологической ПЭТ-диагностикой в Российской Федерации.

**Ключевые слова:** атеросклероз, позитронно-эмиссионная томография, радиофармацевтические препараты, галлий-68.

## Prospects for the possibilities of visualization of atherosclerosis by positron emission tomography in the Russian Federation

A.A. Ansheles<sup>1</sup>, G.G. Shimchuk<sup>2</sup>, A.B. Bruskin<sup>3</sup>, Gr.G. Shimchuk<sup>2</sup>, V.B. Sergienko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center of Cardiology named after akad. E.I. Chazov Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

<sup>3</sup> Burnasyan SRC-FMBC FMBA, Moscow, Russia

## Abstract

Atherosclerosis and the concomitant inflammation of the artery wall is the process that precedes myocardial ischemia and infarction and it deteriorates the prognosis of patients with cardiovascular diseases. Early visualization of atherosclerosis is an important task of clinical cardiology. Currently, modern radionuclide methods are developing to evaluate various components of atherogenesis. The review presents the actual possibilities of molecular visualization of atherosclerosis using positron emission tomography, emphasizing on the most promising radiopharmaceuticals based on generator-produced gallium-68, used in this regard, in the context of assessing the existing situation with a cardiology PET diagnostics in the Russian Federation.

**Keywords:** atherosclerosis, positron emission tomography, radiopharmaceuticals, gallium-68.

По данным мировой статистики сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения во всем мире. Они составляют треть от всех смертей, причем в половине случаев причиной являются наличие атеросклероза и ишемической болезни сердца [1]. Смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации в 2020 году составила 620,7 на 100 тыс. населения, что по абсолютным значениям в 5 раз выше, чем в ведущих странах мира. При этом атеросклероз и сопутствующее ему воспаление стенки артерий – этот тот процесс, который в большинстве случаев предшествует ишемии, инфаркту и сам по себе ухудшает прогноз у большинства пациентов [2]. По этой причине ранняя визуализация атеросклероза, а точнее, именно нестабильных бляшек – это одна из краеугольных задач ядерной кардиологии.

В связи с этим позиция ВОЗ состоит в первоочередной необходимости мер по первичной профилактике, что включает разработку и внедрение новых методов раннего выявления сердечно-сосудистых заболеваний. В этом плане особое значение приобретают методики ядерной кардиологии, требующие постоянной разработки и модернизации визуализирующей аппаратуры, программного обеспечения однофотонных (ОЭКТ) и позитронных (ПЭТ) томографов, а также внедрения новых специфических радиофармпрепаратов (РФП) [3]. В своих документах МАГАТЭ уже давно указывает на то, что в странах, где методы ядерной кардиологии используются недостаточно широко значительно выше смертность при сердечно-сосудистых заболеваниях [4]. Именно к таким странам относится и Россия, где за последние 20 не разработано и не выпущено ни одного нового РФП для радионуклидной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. В то же время во всем мире распространенность методов ядерной кардиологии, в том числе ПЭТ, неуклонно растет пропорционально появлению новых технологий, как технических, так и радиофармацевтических [5]. К настоящему времени известно, что своевременное проведение ПЭТ/КТ или ПЭТ/МРТ-диагностики позволяет снизить общую смертность населения на величину до 20% за счет ранней диагностики заболеваний и своевременного принятия решения врачами по тактике лечения.

Основная доля (70%) ПЭТ-исследований приходится на онкологию, однако активно развивается ПЭТ в кардиологии (20%) и неврологии (10%). Только в США число ПЭТ-исследований составляет порядка 5 млн. процедур в год, выполняемых на более чем 2500 ПЭТ-томографов различных производителей. Более 1500 из них находятся в составе клиник, а около 1000 томографов располагаются в отдельных ПЭТ-центрах. В США 1 ПЭТ приходится на 150 тыс. населения, в Японии – на 200 тыс. населения, а в Германии – на 800 тыс. населения. Наша страна существенно отстает

по этому показателю: 1 ПЭТ на более чем 1,5 млн. населения страны. В настоящее время в России функционирует около 50 ПЭТ-центров и не более 100 ПЭТ-томографов, из них современных (с  $\geq 64$ -срезовым КТ) – 23, при этом обеспечение их необходимыми изотопами осуществляется из 21 медицинских циклотронов. Важно подчеркнуть, что возможность полноценного исследования перфузии и метаболизма миокарда методом ПЭТ существует лишь в 4 центрах России. С учетом наличия в РФ 85 административных центров (из них 16 городов-миллионников), в настоящее время в областных лечебных учреждениях в крупных городах необходима организация порядка 80 новых ПЭТ-центров с возможностью не только онкологической, но и кардиологической визуализации.

Другим серьезным фактором, сдерживающим развитие клинической ПЭТ-диагностики в России, является необходимость в рамках ПЭТ-центра создавать также и комплекс для создания РФП, включающий оборудование для создания медицинских изотопов (циклотрон) и радиохимического производства меченных этими изотопами препаратов. Циклотрон необходим для производства таких наиболее востребованных изотопов, как  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{124}\text{I}$  (для ПЭТ) и  $^{123}\text{I}$  (для ОЭКТ), однако стоимость создания такого ПЭТ-центра полного цикла составляет сегодня более 10 млн. евро.

В этой связи достаточно интересными и перспективными на сегодняшний день представляются возможности применения РФП на основе изотопа галлия-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ). Главным достоинством данных РФП является генераторный способ получения изотопа, что не требует развертывания циклотронно-производственного комплекса. В основе работы данного генератора используется пара радионуклидов  $^{68}\text{Ge}$  ( $t_{1/2} = 271$  дней) /  $^{68}\text{Ga}$  ( $t_{1/2} = 68,3$  мин) [6]. Использование генератора вместо циклотрона позволяет значительно снизить стоимость ПЭТ-исследований и существенно расширить круг клинических учреждений в России, способных проводить исследования при наличии только лишь ПЭТ-томографа, не создавая для этого полноценный ПЭТ-центр с собственным ускорителем. Поставка  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  генераторов, имеющих срок годности 10–15 месяцев (соответствует долгому периоду полураспада материнского радионуклида), возможна на территорию всей России.

Другой причиной широкого распространения за рубежом  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  генераторов стала возможность создания на основе  $^{68}\text{Ga}$  целого ряда перспективных РФП, покрывающих целый ряд актуальных диагностических направлений. Это стало возможным с появлением способа получения  $^{68}\text{Ga}$  в ионной форме, пригодной для синтеза разнообразных комплексов как для диагностики, так и для планирования дальнейшей радионуклидной терапии в концепции тераностики. Это связано с тем, что галлий является элементом 3-ей группы таблицы Менделеева, в которую входят многие

важные терапевтические радионуклиды, в первую очередь  $^{90}\text{Y}$  и  $^{177}\text{Lu}$  [7]. Кроме того, применение бифункциональных (то есть связывающихся и с металлическим изотопом, и с биомолекулой) хелатирующих агентов (БХА) могут быть применены при создании более специфичных соединений для адресной доставки радионуклида *in vivo*. Для сцинтиграфии с  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  наиболее востребованными БХА остаются DTPA, MAG3 и HYNIC, а для ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$  – DOTA, NOTA и NODAGA [8].

К настоящему времени в клиническую практику внедрен целый ряд РФП на основе  $^{68}\text{Ga}$ . Первым крупным успехом стало применение  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC – производного октреотида (аналога соматостатина) для визуализации нейроэндокринных опухолей, превосходящего по диагностической точности такие давно зарекомендовавшие себя РФП, как  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и  $^{111}\text{In}$ -октреотид. С другой стороны, с той же целью при помощи традиционной сцинтиграфии успешно применяются октреотиды, меченные  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TATE и  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC), востребованные также для визуализации метастазов соматостатин-продуцирующего рака щитовидной железы [9]. К другим важным РФП на основе  $^{68}\text{Ga}$  относятся  $^{68}\text{Ga}$ -pentixafor (визуализация гематологических и солидных опухолей), семейство РФП на основе ингибитора белка активации фибробластов (FAPI-04, -21, -46 и т.д.), интегринов ( $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-RGD) для неспецифической визуализации солидных опухолей. К более специфическим онкологическим рецепторным пептидным РФП относятся  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-GGNle-CysMSHhex (агонист рецептора меланокортина-1 для визуализации меланомы),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-SP (агонист рецептора нейрокина-1 для визуализации глиом),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-MG0 (агонист рецептора холецистокинина-2 для визуализации медуллярной карциномы щитовидной железы), а также меченный  $^{68}\text{Ga}$  пептидомиметик  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (простат-специфичный мембранный антиген для визуализации рака простаты) и  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-617 (для тераностики).

К сожалению, в настоящее время в клинической практике не используются РФП для раннего выявления различных патологических процессов при атеросклерозе и для визуализации атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом. Тем не менее, за рубежом имеется ряд экспериментальных разработок, касающихся применения исходно онкологических РФП для кардиологической визуализации. А именно, ряд препаратов на основе Ga-68 и RGD-содержащих пептидов, изначально разрабатываемых для обнаружения очагов опухолевого неангиогенеза [10] находят применение и в клинической кардиологии [11]. Это становится возможным благодаря многообразию патологических процессов при возникновении, развитии и прогрессировании атеросклероза, в первую очередь воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке, что позволяет подобрать

ряд уже известных соединений для визуализации *in vivo* некоторых из этих процессов. Имеется ряд предпосылок для целесообразности внедрения в кардиологическую практику следующих РФП:  $^{68}\text{Ga}$ -FAPI,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE и  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-11-UDA (11-ундекановая жирная кислота).

**$^{68}\text{Ga}$ -FAPI.** Белок активации фибробластов (FAP) экспрессируется в фибробластах различных опухолей, и участвует в процессах, способствующих развитию рака: ремоделированию матрикса, ангиогенезу, устойчивости к химиотерапии, иммуносупрессии [12]. Поскольку FAP практически отсутствует в большинстве органов в норме, он представляет собой перспективную мишень для визуализации и эндоррадиотерапии [13]. При этом повышенное накопление меченного ингибитора FAP (FAPI) было зарегистрировано при многих неонкологических состояниях, включая воспалительные поражения, фиброз, травмы, артриты, дегенеративные заболевания костей, IgG-4-ассоциированные заболевания, патологию соединительной ткани, атеросклероз [14]. Оценка возможностей FAPI в визуализации прогрессирования атеросклероза проводилась в ряде экспериментальных исследований [15].

**$^{68}\text{Ga}$ -PSMA** (меченный простат-специфический мембранный антиген, другое название – глутамат-карбоксипептидаза II, GCP II) исходно является онкологическим пептидным РФП для визуализации при раке предстательной железы, печеночно- и почечно-клеточного рака. PSMA является трансмембранным гликопротеином типа II, обнаруженным в 1987 году в метастатических клеточных линиях рака простаты [16]. Молекула PSMA образуется 750 аминокислотами и разделена на внутриклеточную, трансмембранную и внеклеточную области. Последняя из них содержит 707 аминокислот и содержит специфические ферментативные домены, являющиеся основной мишенью для современной визуализации и терапии PSMA-лигандами [17]. Функции PSMA включают ферментативную активность пептидазы, связанную с метаболизмом фолата и глутамата, а также активацию сигнальных путей, участвующих в пролиферации и выживании клеток. Экспрессия PSMA происходит в нормальных эпителиальных клетках предстательной железы и в значительной мере активируется в опухолевых клетках в соответствии с биологической агрессивностью заболевания [18].

Тем не менее, несмотря на свое название (простат-специфический мембранный антиген), его экспрессия не является исключительной для клеток предстательной железы. PSMA обнаруживается в других эпителиальных клетках, а также, что более важно – в очагах воспаления/инфекции, а также в зонах опухолевого и атеросклеротического неангиогенеза. Возможности  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA в оценке неоваскуляризации в атеросклеротических бляшках описаны в исследовании Derlin et al. [19]. Согласно результатам данного исследования, PSMA локально

накапливался в различных участках стенки аорты, в том числе в зонах кальцинированных бляшек. Кроме того, задокументировано накопление PSMA в области диссекции аневризмы брюшной аорты [20]. Таким образом, имеются определенные перспективы для исследования возможностей потенциального применения  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA в кардиологической практике.

**$^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE** является клинически апробированным олигопептидным РФП для визуализации SSTR-позитивных (имеющих рецепторы к соматостатину) нейроэндокринных опухолей. Также известно, что SSTR экспрессируется на макрофагах, которые играют важную роль в воспалительных процессах в стенах коронарных артерий и крупных сосудов, активируясь в частности при стимуляции липополисахаридами [21]. Кроме того, экспрессия гена рецептора соматостатина 2 подтипа (SSTR-2) в коронарных эндотелиальных клетках человека снижается при воздействии воспалительным цитокином TNF- $\alpha$ , который в основном продуцируется и секретируется активированными макрофагами [22]. Следовательно, в условиях развития воспаления экспрессия SSTR-2 в макрофагах активируется, а в эндотелиальных клетках подавляется.

Поскольку воспаление является ключевым процессом, способствующим разрыву нестабильной атеросклеротической бляшки, визуализация этого процесса на ранних этапах является ключевой в плане профилактики жизнеугрожающих осложнений атеросклероза, причем  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, благодаря вышеописанному механизму, может оказаться одним из наиболее удачных РФП для визуализации нестабильных бляшек. В исследовании Tarkin et. al было показано, что целевая экспрессия SSTR-2 происходит исключительно в провоспалительных макрофагах M1, при этом специфическое связывание  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE с SSTR-2 рецепторами происходит в каротидных бляшках, содержащих большое количество CD68+ макрофагов [23]. Кроме того, соотношение ткань-пул крови при ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE достоверно определяло инфаркт/инсульт-связанную артерию у больных с ОКС и ишемическим ОНМК. В целом,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE является перспективным маркером атеросклеротического воспаления, обеспечивая более качественную, чем с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, визуализацию коронарных артерий, более высокую специфичность к макрофагам и более достоверное выявление поражения коронарных артерий высокого риска [23]. Другим механизмом визуализации нестабильных бляшек с помощью  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE может быть накопление в эндотелиальных клетках, участвующих в неангиогенезе в пределах атеросклеротической бляшки, и также экспрессирующих SSTR-2 [24]

**$^{68}\text{Ga}$ -NOTA-11-UDA** (11-амино-ундекановая кислота) является одним из перспективных экспериментальных РФП на основе жирной кислоты для визуализации метаболизма миокарда [25]. Известно, что энергетические потребности

миокарда обеспечиваются посредством утилизации жирных кислот (ЖК), глюкозы, лактата и аминокислот. Для оценки метаболизма миокарда в основном используются РФП на основе меченых жирных кислот и глюкозы. Свободные ЖК циркулируют в плазме связанными с альбумином и проникают через клеточную мембрану пассивной диффузией. Поступая внутрь клетки, ЖК могут либо выйти из нее обратной диффузией (эффузией), либо активироваться ацил-КоА-синтетазой. В последнем случае ЖК оказываются заключенными в клетке и могут либо подвергнуться  $\beta$ -окислению в митохондриях, либо включиться в внутриклеточный пул липидов. Ишемия миокарда подавляет  $\beta$ -окисление ЖК и приводит к снижению поглощения (из-за уменьшения перфузии) и задержке клиренса РФП из этих зон. Как правило, оценка метаболизма миокарда проводится совместно с перфузионным исследованием, сопоставление этих двух подходов является основным методом выявления жизнеспособного миокарда. Существуют различные подходы к конъюгированию 11-амино-ундекановой кислоты с бифункциональными хелаторами. При этом полученные РФП характеризуются достаточными показателями задержки в миокарде для получения высокого соотношения миокард-пул крови, а также активным их участием в  $\beta$ -окислении в миокарде, что подтверждается данными радиохроматографии [25].

Таким образом, в настоящее время очевидно, что радионуклидная молекулярная визуализация атеросклероза с биомолекулами, мечеными галлием-68 имеет большие возможности и перспективы. Основную роль в ближайшем будущем будет играть поиск возможностей применения в кардиологии РФП, уже разработанных для других задач. Эти РФП имеют большой потенциал для получения важной диагностической информации об активности атеросклеротического процесса. Применение ПЭТ с генераторным галлием-68 как основной составляющей молекулярной визуализации атеросклеротических изменений на клеточном уровне – будущее ядерной кардиологии.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансирования.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest or funding.

### Финансирование

Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт».

### Financing

The work was supported by the National Research Center "Kurchatov Institute".

## Список литературы / References

1. Cardiovascular diseases (CVDs). WHO fact sheet.; [cited]; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
2. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov.* 2021;20(8):589-610.
3. Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong I.S., Chareontbaitawe P, DePuey E.G., Einstein A.J., Gropler R.J., Holly T.A., Mahmariyan J.J., Park M.A., Polk D.M., Russell R, 3rd, Slomka P.J., Thompson R.C., Wells R.G. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(5):1784-846.
4. Nuclear. Cardiology. Guidance on the Implementation of SPECT Myocardial Perfusion Imaging. IAEA Human Health Series No 23 (Rev 1). 2016.
5. Beller G.A. Future growth and success of nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(2):375-78.
6. Sammartano A, Migliari S, Scarlattei M, Baldari G, Serrelli G, Lazzara C, Garau L, Gbetti C, Ruffini L. Performance and long-term consistency of five Galliform 68Ge/68Ga generators used for clinical Ga-68 preparations over a 4 year period. *Nucl Med Commun.* 2022;43(5):568-76.
7. Peer-Firozjaei M, Tajik-Mansoury M.A., Geramifar P, Ghorbani R, Zarifi S, Miller C, Rabmim A. Optimized cocktail of 90Y/177Lu for radionuclide therapy of neuroendocrine tumors of various sizes: a simulation study. *Nucl Med Commun.* 2022;43(6):646-55.
8. Fani M, Maecke H.R., Okarvi S.M. Radiolabeled peptides: valuable tools for the detection and treatment of cancer. *Theranostics.* 2012;2(5):481-501.
9. Sager S, Kabasakal L, Halac M, Maecke H, Uslu L, Onsel C, Kanmaz B. Comparison of 99mTc-HYNIC-TOC and HYNIC-TATE octreotide scintigraphy with FDG PET and 99mTc-MIBI in local recurrent or distant metastatic thyroid cancers. *Clin Nucl Med.* 2013;38(5):321-5.
10. Li L, Chen X, Yu J, Yuan S. Preliminary Clinical Application of RGD-Containing Peptides as PET Radiotracers for Imaging Tumors. *Front Oncol.* 2022;12:837952.
11. Gronman M, Tarkia M, Kiviniemi T, Halonen P, Kuivanen A, Savunen T, Tolvanen T, Teubo J, Kakela M, Metsala O, Pietila M, Saukko P, Yla-Herttuala S, Knuuti J, Roivainen A, Saraste A. Imaging of alphavbeta3 integrin expression in experimental myocardial ischemia with [(68)Ga]NODAGA-RGD positron emission tomography. *J Transl Med.* 2017;15(1):144.
12. Zhao L, Chen J, Pang Y, Fu K, Shang Q, Wu H, Sun L, Lin Q, Chen H. Fibroblast activation protein-based theranostics in cancer research: A state-of-the-art review. *Theranostics.* 2022;12(4):1557-69.
13. Lindner T, Loktev A, Altmann A, Giesel F, Kratochwil C, Debus J, Jager D, Mier W, Haberkorn U. Development of Quinoline-Based Theranostic Ligands for the Targeting of Fibroblast Activation Protein. *J Nucl Med.* 2018;59(9):1415-22.
14. Zheng S, Lin R, Chen S, Zheng J, Lin Z, Zhang Y, Xue Q, Chen Y, Zhang J, Lin K, You X, Yao S, Miao W. Characterization of the benign lesions with increased (68)Ga-FAPI-04 uptake in PET/CT. *Ann Nucl Med.* 2021;35(12):1312-20.
15. Wu M, Ning J, Li J, Lai Z, Shi X, Xing H, Hacker M, Liu B, Huo L, Li X. Feasibility of In Vivo Imaging of Fibroblast Activation Protein in Human Arterial Walls. *J Nucl Med.* 2022;63(6):948-51.
16. de Galiza Barbosa F, Queiroz M.A., Nunes R.F., Costa L.B., Zaniboni E.C., Marin J.F.G., Cerri G.G., Buchpiguel C.A. Nonprostatic diseases on PSMA PET imaging: a spectrum of benign and malignant findings. *Cancer Imaging.* 2020;20(1):23.
17. Will L, Sonni I, Kopka K, Kratochwil C, Giesel F.L., Haberkorn U. Radiolabeled prostate-specific membrane antigen small-molecule inhibitors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;61(2):168-80.
18. O'Keefe D.S., Bacich D.J., Huang S.S., Heston W.D.W. A Perspective on the Evolving Story of PSMA Biology, PSMA-Based Imaging, and Endoradiotherapeutic Strategies. *J Nucl Med.* 2018;59(7):1007-13.
19. Derlin T, Thiele J, Weiberg D, Thackeray J.T., Puschel K, Wester H.J., Aguirre Davila L, Larena-Avellaneda A, Daum G, Bengel F.M., Schumacher U. Evaluation of 68Ga-Glutamate Carboxypeptidase II Ligand Positron Emission Tomography for Clinical Molecular Imaging of Atherosclerotic Plaque Neovascularization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016;36(11):2213-19.
20. Wong V.C.K., Yip J.W.L., Stevanovic A, Le K, Mansberg R. 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake in Dissecting Abdominal Aortic Aneurysm. *Clin Nucl Med.* 2020;45(6):455-58.
21. Dalm V.A., van Hagen P.M., van Koetsveld P.M., Achilefu S, Houtsmuller A.B., Pols D.H., van der Lely A.J., Lamberts S.W., Hofland L.J. Expression of somatostatin, cortistatin, and somatostatin receptors in human monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(2):E344-53.
22. Yan S, Li M, Chai H, Yang H, Lin P.H., Yao Q, Chen C. TNF-alpha decreases expression of somatostatin, somatostatin receptors, and cortistatin in human coronary endothelial cells. *J Surg Res.* 2005;123(2):294-301.
23. Tarkin J.M., Joshi F.R., Evans N.R., Croudbury M.M., Figg N.L., Shah A.V., Starks L.T., Martin-Garrido A, Manavaki R, Yu E, Kuc R.E., Grassi L, Kreuzhuber R, Kostadima M.A., Frontini M, Kirkpatrick P.J., Coughlin P.A., Gopalan D., Fryer T.D., Buscombe J.R., Groves A.M., Ouwehand W.H., Bennett M.R., Warburton E.A., Davenport A.P., Rudd J.H. Detection of Atherosclerotic Inflammation by (68)Ga-DOTATATE PET Compared to [(18)F]FDG PET Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1774-91.
24. Adams R.L., Adams I.P., Lindow S.W., Zhong W., Atkin S.L. Somatostatin receptors 2 and 5 are preferentially expressed in proliferating endothelium. *Br J Cancer.* 2005;92(8):1493-8.
25. Jain A, Mathur A, Pandey U, Sarma H.D., Dash A. (68)Ga labeled fatty acids for cardiac metabolic imaging: Influence of different bifunctional chelators. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26(23):5785-91.