

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-1297>

Неинвазивное измерение метаболизма кислорода. Часть 1: исторический обзор и современное состояние

© Постнов А.А.^{1, 2, 3, 4*}, Калаева Д.Б.^{1, 2}, Балахонов А.Б.¹, Пронин И.Н.¹

¹ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д.16, Российская Федерация

² Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»; 115409 Москва, Каширское шоссе, 31, Российская Федерация

³ АО «Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации»; 115230 Москва, Варшавское шоссе, д. 46, Российская Федерация

⁴ Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН; 119991 Москва, Ленинский проспект, д. 53, Российская Федерация

Метаболизм кислорода является ключевым фактором жизни живого организма. Статья является первой частью обзора методов измерения метаболизма кислорода.

Цель исследования: дать представление об истории развития методов измерения метаболизма кислорода, перехода от глобального измерения перфузии головного мозга к локальному, описать роль изотопа ^{15}O как основы «золотого стандарта» измерения метаболизма кислорода с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), а также привести примеры использования методики.

Материал и методы. Проанализировано более 200 работ из базы научных публикаций Pubmed по ключевым словам “positron emission tomography + O-15”, также изучались релевантные ссылки в данных публикациях, не содержащих указанных ключевых слов либо содержащих их в иной формулировке. Приведен пример измерения перфузии опухоли головного мозга методом КТ-перфузии, МР-ASL и ПЭТ с H_2^{15}O из собственной практики.

Результаты. Для иллюстрации эволюции методов измерения перфузии и метаболизма кислорода процитированы 57 работ, описывающих ключевые достижения в технологиях измерения. Приведены примеры использования ПЭТ с H_2^{15}O в фундаментальных исследованиях и клинической практике.

Заключение. Очевидная ценность данных, полученных ПЭТ с изотопом кислорода, сочетается с инвазивностью (в некоторых случаях), технической сложностью и высокой стоимостью процедуры. Вторая часть обзора будет посвящена альтернативным методам измерения метаболизма кислорода, которые развиваются в XXI веке и которые предназначены для широкого клинического применения.

Ключевые слова: метаболизм кислорода, ПЭТ с ^{15}O , перфузия

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Постнов А.А., Калаева Д.Б., Балахонов А.Б., Пронин И.Н. Неинвазивное измерение метаболизма кислорода. Часть 1: исторический обзор и современное состояние. *Медицинская визуализация*. 2023; 27 (4): 138–149. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1297>

Поступила в редакцию: 11.12.2022. **Принята к печати:** 19.12.2022. **Опубликована online:** 08.02.2023.



Non-invasive measurement of oxygen metabolism. Part 1: Historical review and state of the art

© **Andrey A. Postnov**^{1, 2, 3, 4*}, **Diana B. Kalaeva**^{1, 2}, **Anton B. Balakhonov**¹, **Igor' N. Pronin**¹

¹ N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 16, 4rd Tverskaya-Yamskaya str., Moscow 125047, Russian Federation

² National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); 31, Kashirskoe shosse, Moscow 115230, Russian Federation

³ Research Institute of Technical Physics and Automation ("NIITFA"); 46, Varshavskoe shosse, Moscow 115230, Russian Federation

⁴ P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences; 53, Leninsky prospect, Moscow 119991, Russian Federation

Oxygen metabolism is a key factor in the life of a living organism. The article is the first part of a review of methods for measuring oxygen metabolism.

Purpose. The aim of this review is to present an insight into the evolution of methods for measuring oxygen metabolism in a way from global to local measurement of brain perfusion. The role of the ^{15}O isotope as the "gold standard" for measuring oxygen metabolism using positron emission tomography (PET) is described. We also provide a case report of brain tumor perfusion measurements from our clinic.

Materials and methods. More than 200 Pubmed publications were studied with the keywords "positron emission tomography + O-15". Relevant publications that do not contain these keywords or contain them in a different wording were also analyzed. A clinical case of a brain tumor perfusion using CT perfusion, MR-ASL and PET with H_2^{15}O is provided.

Results. The evolution of methods for measuring perfusion, oxygen extraction, and oxygen metabolism, is described. More than 50 papers are cited depicting key advances in measurement technologies. Examples of the use of PET with H_2^{15}O in fundamental research and clinical practice are given.

Conclusion. The obvious value of oxygen-isotope PET data is combined with the invasiveness (in some cases), technical complexity and high cost of the procedure. The second part of the review will be devoted to alternative methods for measuring oxygen metabolism, which are developing in the 21st century and which are intended for wide clinical use.

Keywords: oxygen metabolism, ^{15}O PET, perfusion

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Postnov A.A., Kalaeva D.B., Balakhonov A.B., Pronin I.N. Non-invasive measurement of oxygen metabolism. Part 1: Historical review and state of the art. *Medical Visualization*. 2023; 27 (4): 138–149. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-1297>

Received: 11.12.2022.

Accepted for publication: 19.12.2022.

Published online: 08.02.2023.

Введение

Метаболизм кислорода является ключевым фактором жизни живого организма. Попытки измерить транспорт (движение) кислорода и его распределение в тканях предпринимались задолго до появления технологий молекулярной визуализации (такие как КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография и ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография). До появления возможности получения ^{15}O с помощью циклотрона, расположенного в медицинском учреждении, для измерения перфузии использовались иные биомаркеры, в частности закись азота [1], изотопы инертных газов ^{85}Kr и ^{133}Xe [2, 3].

Изотоп ^{15}O – самый долгоживущий из изотопов кислорода (период полураспада 122 с), распа-

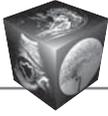
дается с испусканием позитрона, что позволяет использовать его для получения изображений в ПЭТ.

Использование изотопа кислорода позволяет проследить за метаболизмом соединений, в которые этот нестабильный элемент может быть интегрирован. К таким соединениям относятся H_2^{15}O , $^{15}\text{O}_2$, C^{15}O , C^{15}O_2 , также вместо вдыхания $^{15}\text{O}_2$ возможно вводить кровь с заранее насыщенным кислородом гемоглобином (^{15}O -Hb) [4].

В результате возможно проследить за следующими параметрами метаболизма кислорода:

CBF – cerebral blood flow, перфузия ткани, измеряемая обычно в мл/100 г/мин;

OEF – oxygen extraction fraction, коэффициент экстракции кислорода, безразмерная величина,



равная доле кислорода, покинувшего кровотока для поддержания жизнеспособности тканей. OEF может быть как повышенным, так и пониженным;

$CRMO_2$ – cerebral metabolic rate of oxygen utilization, уровень метаболизма кислорода. Как и перфузия, выражается в мл/100 г/мин и пропорционален произведению CBF и OEF, а также содержанию кислорода в крови. Именно метаболизм кислорода является важнейшим показателем жизнеспособности ткани.

Ввиду того что в ПЭТ измеряется напрямую плотность событий аннигиляции позитронов в пространстве, которая пропорциональна плотности распределения химического соединения, содержащего изотоп, измерения перфузии, метаболизма кислорода и коэффициента экстракции кислорода с помощью изотопа ^{15}O признано “золотым стандартом” [5, 6], с которым сравниваются другие технологии измерения, к примеру КТ-перфузия или МР-ASL-перфузия.

Вместе с тем применение ПЭТ с ^{15}O остается дорогостоящей процедурой как с точки зрения производства изотопа, так и его использования (требуется дополнительное специальное оборудование), а также инвазивной, поэтому на настоящее время лишь ограниченное количество исследовательских центров продолжают использовать кислород в качестве трэйсера в научных исследованиях. Перфузия в клинических условиях измеряется в основном с помощью КТ и МРТ.

Цель исследования: обзор применения ^{15}O , методов квантификации (выделения количественных значений измеряемых параметров) полученных результатов, а также практических задач, решаемых с помощью ПЭТ с кислородом с первого его применения и по настоящее время. В обзоре приводится сравнение “золотого стандарта” ^{15}O -ПЭТ с КТ-перфузией и МР-ASL-перфузией.

Проанализировано более 200 работ из базы научных публикаций Pubmed по ключевым словам “positron emission tomography + O-15”, также изучались релевантные ссылки в данных публикациях, не содержащие указанных ключевых слов либо содержащие их в иной формулировке. В случае, если в работах применялись одинаковые методы и получены схожие результаты, в список литературы выбиралась по возможности статья, находящаяся в свободном доступе (около 60% из списка литературы), для облегчения поиска цитируемого материала заинтересованным читателем. В исторической части обзора цитируются либо первые публикации на заданную тему, либо публикации авторов методик, где они обобщают собственный опыт и ссылаются на свои ранние работы.

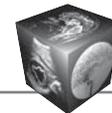
Первая часть обзора посвящена методам, основанным на использовании ^{15}O , вторая часть обзора касается альтернативных неинвазивных методов измерения перфузии с помощью КТ и МРТ и их валидации с помощью ПЭТ с $H_2^{15}O$.

История развития методов измерения метаболизма кислорода

Впервые величину кровотока, а также коэффициент экстракции и метаболизм кислорода измерили S.S. Kety и C.F. Schmidt [1]. В публикации 1948 г. они дали определение этим понятиям, описали методику получения численных значений, а также опубликовали результаты своих экспериментов в 1945–1947 гг. с количественными данными по перфузии (CBF), а также метаболизму кислорода ($CRMO_2$), вычисленные с использованием принципа Фика. Кети и Шмидт не использовали радиоактивных изотопов, а роль биомаркера выполнял газ N_2O .

В 1955 г. Нильс Лассен предложил использовать радиоактивный газ ^{85}Kr (криптон) вместо азота, что связано с тем, что 15% концентрация N_2O , используемая в методе Кети–Шмидта, сама по себе вносила изменения в перфузию и обладала фармакологическим эффектом [2]. К 1959 г. он собрал обширные данные по метаболизму кислорода в головном мозге в разных условиях, при физической нагрузке, изменении кровяного давления, приеме лекарств, инсульте, энцефалопатии, болезнях сосудов и т.д. [7]. Следует обратить внимание на то, что все эти измерения производились на образцах венозной и артериальной крови, до появления сцинтиграфии, таким образом, детали региональной перфузии или регионального метаболизма кислорода оставались неизвестными за отсутствием возможности получения изображений самого мозга.

По мере развития инструментальных возможностей локального измерения активности (появления прототипов гамма-детекторов с пространственным разрешением) ^{85}Kr был заменен на ^{133}Xe (ксенон) с распадом с удобной для получения изображений энергией фотонов (350 кэВ) [8]. Введение радиофармпрепаратов (РФП) было возможно ингаляционным путем либо напрямую в сонную артерию. Инертным газом при этом насыщали физиологический раствор, который затем вводили болюсной инъекцией. Со временем, ближе к 80-м годам XX века, внутриартериальный ввод РФП перестал восприниматься как норма, несмотря на очевидные преимущества с точки зрения квантификации (известна общая активность препарата в мозге в первые секунды после введения, нет необходимости в мониторинге ак-



тивности РФП в артериальной крови) из-за слишком высокой инвазивности.

Изотоп $^{15}\text{O}_2$ впервые был применен у человека (региональные особенности перфузии легких у больных с митральным стенозом, сам изотоп получен бомбардировкой атомов азота дейтроном) в 1960 г. в госпитале Хаммерсмит в Великобритании [9]. В 1970 г. М.М. Ter-Pogossian и соавт. [4] разработали методику применения $^{15}\text{O}_2$ для определения параметров метаболизма кислорода, при этом требовалось 2 инъекции в сонную артерию. Первая – физиологический раствор с кровью, гемоглобин которой имел связанный ^{15}O , для определения ОЕФ как доли кислорода, оставшейся после прохождения РФП в головном мозге. Вторая инъекция содержала H_2^{15}O для определения перфузии. Зная начальную концентрацию кислорода в крови, поток через единицу объема и долю кислорода, метаболизированного в мозге, произведением этих величин возможно определить потребление мозгом кислорода в единице объема (скорость метаболизма кислорода), т.е. CRMO_2 .

Опасность и сложность введения РФП через артерию привела к созданию в 1976 г. T.Jones, D.A. Chesler и М.М. Ter-Pogossian технологии “равновесного состояния” (steady state), основанной на вдыхании радиоактивных газов $^{15}\text{O}_2$ и C^{15}O_2 до состояния динамического равновесия (когда концентрация изотопа ^{15}O в тканях и крови становится постоянной) [10]. Время достижения такого равновесия составило 8–9 мин. При этом для получения количественных результатов требовался один образец артериальной крови. C^{15}O_2 метаболизируется в легких карбоангидразой в H_2^{15}O , что делает эксперимент похожим на введение РФП внутрь артерии, только теперь РФП не готовятся заранее, а создание радиоактивной воды и насыщение гемоглобина кислородом происходит в легких естественным путем. Та же публикация содержит исторически первые метаболические изображения мозга, полученные на прототипе ПЭТ-сканера.

В дальнейшем технология была дополнена вдыханием газа C^{15}O , который оставался связанным гемоглобином, не проходил гематоэнцефалический барьер и позволял измерить вклад кровеносных сосудов в поле зрения (до появления ПЭТ-визуализации при проведении глобальных измерений проблемы удельного объема крови в области изображения не существовало) [11].

В 1966 г. N.A. Lassen и M.D. Copenhagen обратили внимание, что цвет венозной крови у пациентов с повреждением мозга более яркий, что навело его на мысль, что артериальная кровь не успевает отдать свой кислород, т.е. перфузия увеличе-

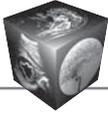
на [12]. Проведя исследование перфузии и потребления кислорода у пациента (опыты проводились с ^{133}Xe) с контузией мозга в результате тяжелой травмы, N.A. Lassen подтвердил свою гипотезу и назвал наблюдаемое явление эффектом “роскошной перфузии”, тем самым положив начало исследованиям в области перфузионно-метаболического несоответствия (flow-metabolism uncoupling). Оригинальность работы заключалась еще и в том, что исследователь не имел возможности наблюдать за региональными изменениями кровотока и скорости метаболизма кислорода, эффект он наблюдал на целиком поврежденном мозге.

Возможность локальных наблюдений за метаболизмом появилась с появлением коммерческих ПЭТ-сканеров. Использование газа позволило кардинально снизить сложность эксперимента и улучшить качество метаболических изображений мозга, так как исследователь мог выбирать длительные экспозиции при сканировании в равновесном состоянии и тем самым повышать соотношение сигнал/шум на реконструируемых сечениях головного мозга (ГМ).

В 1980–85 гг. наблюдался рост числа работ по ^{15}O ПЭТ-исследованиям метаболизма мозга в нормальных и патологических условиях, при cerebrovascularных заболеваниях и инсульте. Синдром “роскошной перфузии” был подробно исследован у больных с разной степенью ишемии тканей головного мозга, причем было показано, что в этом состоянии падает CRMO_2 , т.е. уменьшается ОЕФ. Такое состояние остается необратимым, т.е. происходит перфузия неживой ткани, не приводящая к обеднению крови кислородом. Тем самым показано, что наличие кровотока не означает функционирования пораженного участка мозга [13, 14].

В дополнение к “роскошной перфузии” J.C. Varon и соавт. [15] методами ^{15}O ПЭТ обнаружили и противоположный эффект “нищей перфузии”, заключающийся в повышении ОЕФ при падении CBF с целью сохранения скорости метаболизма кислорода. Данный эффект наблюдается при ишемии как компенсация истощения резерва вазодилатации в живой ткани. Если состояние “роскошной перфузии” является неблагоприятным для пациента и, чаще всего, необратимым, синдром “нищей перфузии” свидетельствует о жизнеспособности тканей с возможностью восстановления, что продемонстрировал тот же автор годом позже, наблюдая возобновление кровотока и восстановление функций мозга после шунтирования [16].

С этого момента, т.е. с начала 1980-х годов, началось активное применение ^{15}O в фундаментальных и прикладных исследованиях, причем для



части исследований было важно знать OEF, и такие исследования проводились с использованием ^{15}O в составе газов. Другая часть исследований ограничивалась измерением перфузии, тогда технически более сложное производство и ингаляцию газов возможно было заменить внутривенной инъекцией H_2^{15}O . Обзор современных методов исследований с использованием H_2^{15}O , а также газов $^{15}\text{O}_2$, C^{15}O и C^{15}O_2 приведен в данной статье.

Измерения перфузии с H_2^{15}O на основе ПЭТ/КТ

ПЭТ/КТ с H_2^{15}O без забора артериальной крови

Наиболее простым с технической точки зрения способом использования H_2^{15}O является внутривенное введение РФП без забора образцов крови.

Такая методика применяется при фундаментальных исследованиях функционирования головного мозга человека. При этом используется тот факт, что активация отделов мозга в ответ на воздействие сопровождается мгновенным изменением перфузии, которая может быть измерена в течение 2–3 мин. В статьях [17–19] приведены параметрические карты активации и деактивации отделов мозга при боли в желудке, контролируемые приступы которой вызывались внутрижелудочным баллоном. В таких исследованиях подряд (до 12 сканов [17, 20–22]) с перерывом 10–12 мин, используя тот факт, что изотоп ^{15}O успевает распасться за это время (период полураспада 122 с). Далее использовался пакет SPM [23] для пространственной нормализации мозга и определения статистически значимой разницы сигнала от вокселей, при этом проводится усреднение по всем участникам исследования. При наличии атласа мозга полученные результаты могут быть представлены в виде определения отделов мозга, имеющих разницу в перфузии. В статье [20] по данной методике определяли отделы головного мозга, отвечающие за процесс глотания, а в статье [24] исследовали разницу между активностью мозга во время сна и в состоянии бодрствования. Многократное повторение ПЭТ-сканирования возможно из-за минимальной лучевой нагрузки для пациента при использовании H_2^{15}O , не превышающей 1 мЗв/исследование [25], что обеспечивается быстрым распадом изотопа.

Патологические состояния в функционировании мозга также могут быть визуализированы этим методом. В работе [26] изучили изменение сознания и региональной активности мозга при гипогликемии, вызванной внутривенным введением инсулина у добровольцев.

Методика применялась для выяснения разницы в работе мозга в норме и при аффективных расстройствах, шизофрении. В работе [27] показана разница между нормальным функционированием мозга, а также при шизофрении и депрессии при принятии решений в моделируемых ситуациях. В работе [28] исследовали, как лекарства оланзапин и галоперидол меняют локально перфузию отделов мозга при шизофрении.

В работе [29] изучали нейропсихологический отклик на травматические воспоминания об аварии. Показано, что за 3 мес воспоминания ослабевают.

Кроме фундаментальных исследований, измерение изменений регионального кровотока проводится и в клинической практике. В работе [30] исследовали активность слухового поля у детей-кандидатов на слуховой имплант.

К сожалению, хотя интегральный ПЭТ-сигнал и зависит от перфузии, провести полноценную квантификацию без забора артериальной крови не представляется возможным, несмотря на видимые изменения, к примеру в случае ишемического инсульта (рис. 1).

ПЭТ/КТ с H_2^{15}O с забором артериальной крови

Ввиду того что наблюдаемый при динамическом ПЭТ-исследовании сигнал (накопление РФП) есть отклик на концентрацию РФП в плазме крови, т.е. доступного для транспортировки в орган-мишень, для полноценной квантификации ПЭТ-исследования необходимо знать артериальную функцию входа (arterial input function, AIF), т.е. активность H_2^{15}O в плазме как функцию времени. Далее проводится моделирование фармакокинетики с использованием однообъемной модели Кети–Шмидта [1], позволяющее вычислить перфузию, выраженную в абсолютных величинах (мл/100 г/мин).

Забор артериальной крови осуществляется непрерывно, кровь с помощью инфузионного насоса прокачивается через детектор гамма-излучения колодезного типа непрерывного счета (online sampler). Отдельные образцы крови, измеренные в стационарном гамма-счетчике, используются для калибровки детектора непрерывного счета.

ПЭТ с H_2^{15}O может применяться с другими РФП для изучения изменения кровотока, влияющего на накопление второго РФП. Так, при исследовании влияния гипертиреоза на метаболизм бурого жира [31] применялись H_2^{15}O и ^{18}F -ФДГ (фтордезоксиглюкоза), а при исследовании возможности использования аденозина для активации метабо-

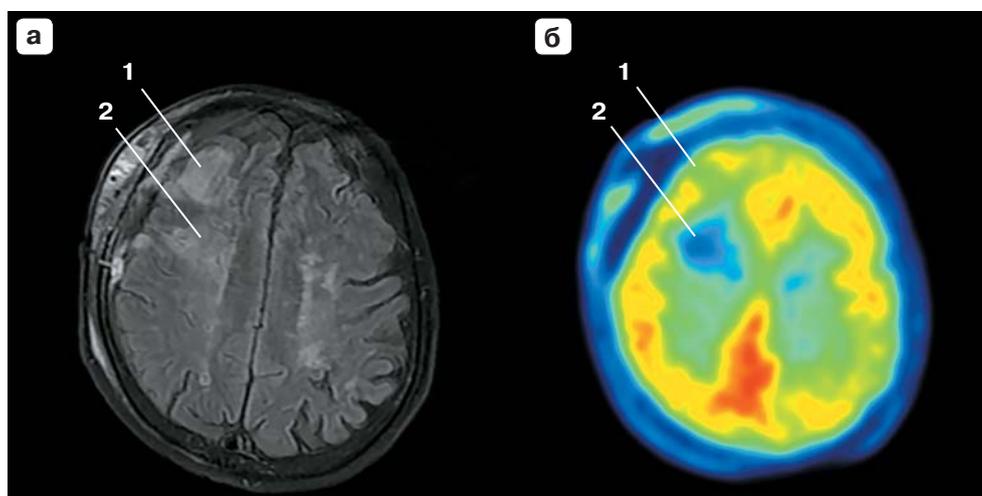
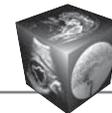


Рис. 1. Пациент М., 45 лет, с инсультом. **а** – МРТ FLAIR изображение, 1 – зона острого инсульта, 2 – зона “старого” инсульта; **б** – усредненное по всему времени сканирования (3 мин) изображение ПЭТ с $H_2^{15}O$. В зоне 1 перфузия снижена, в зоне 2 кровотока отсутствует. Изображения получены в ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России.

Fig. 1. Patient M., 45 years, with stroke. **a** – MRI FLAIR image, 1 – indicates the area of the acute stroke, 2 – the area of the previous stroke; **б** – $H_2^{15}O$ PET image averaged over the entire scan time (3 min). In zone 1 perfusion is reduced, in zone 2 there is no blood flow. The images were obtained at the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

лизма бурого жира [32] применяли $H_2^{15}O$ в комбинации с ^{11}C -TMSX. Та же комбинация применялась [33] для определения, влияет ли перфузия при саркоме на накопление ^{18}F -ФДГ, а также для определения полного набора кинетических параметров в мышцах [34]. Комбинация $H_2^{15}O$ и ^{18}F -использовалась [35] для оценки неоваскуляризации на месте операции по коррекционной хирургии бедренных костей.

Важно обратить внимание на то, что вода не создает меченных ^{15}O метаболитов за время измерения, имеет постоянное соотношение концентраций между плазмой крови и самой кровью, в связи с чем есть основания измерить AIF прямо на самом ПЭТ-изображении. В статье Т. Коорман и соавт. [36] приведен обзор методов квантификации перфузии отделов ГМ с использованием артериальных функций входа, полученных из изображения. К сожалению, ни один из этих методов на настоящее время не дает удовлетворительных результатов, если не применяются дополнительно МРТ-технологии (см. часть 2 обзора). Метод “средней по популяции” функции входа [37] также не обеспечивает достаточной точности измерений. В связи с этим квантификация в ГМ (и только в нем!) по-прежнему осуществляется с забором артериальной крови.

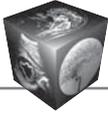
Проблема измерения входной функции при исследовании ГМ связана с отсутствием достаточно крупного сосуда в поле зрения, где активность

артериальной крови можно было бы измерить без существенного влияния эффекта частично заполненного объема.

ПЭТ/КТ с $H_2^{15}O$ с артериальной входной функцией, выделенной на изображении

Аорта имеет максимальный диаметр из артериальных сосудов, в связи с чем используется для квантификации в кардиологии, в первую очередь при измерениях перфузии миокарда, нарушенной в результате патологических состояний, таких как хроническая тотальная окклюзия коронарных артерий [38] (измеряется перфузия миокарда), влияние атеросклеротических бляшек [39], а также влияние на перфузию миокарда отложения кальция в коронарной артерии. Иные источники влияния на состояние миокарда, такие как облучение при раке молочной железы [40] либо диабет [41], также могут быть изучены с использованием $H_2^{15}O$ в упрощенном режиме без забора артериальной крови.

Исследование ишемической болезни сердца и влияние ее на гемодинамику проведено на 204 пациентах [42], причем ПЭТ с $H_2^{15}O$ комбинировалась как с КТ-ангиографией, так и с обычной ангиографией. ПЭТ-сканирование проводилось в обычных условиях и в условиях гиперемии с внутривенным непрерывным введением аденозина и анализом регионального кровотока с вычислением градиента перфузии и оценки его диагности-



ческой ценности. Построение секторных диаграмм перфузии миокарда требовало измерения активности внутри правого желудочка, что также производилось на изображении [43].

Использование крупных сосудов в поле зрения вместо забора артериальной крови было валидировано для рака легких [44], когда оба метода, инвазивный и неинвазивный, применялись одновременно и сравнивались между собой. Те же авторы чуть ранее [45] установили, что воспроизводимость результатов измерения перфузии в опухоли составила 18%, если проводить измерения подряд. Более ранняя работа оценивала воспроизводимость измерения перфузии в опухоли в 37% [46].

Главной причиной использования комбинации $H_2^{15}O$ с ^{18}F ДГ в онкологии является связь перфузии с васкуляризацией. Использование двух РФП позволяет независимо оценивать тропность опухоли к глюкозе и объем глюкозы, доставленной к опухоли. Обычно используемая в клинике для квантификации стандартизованная величина поглощения SUV пропорциональна произведению этих величин. Показано, что зоны максимальной перфузии и максимального метаболизма не совпадают (на примере исследования рака шейки матки [47]).

Также использование $H_2^{15}O$ позволяет показать эффективность действия препаратов, призванных уменьшить ангиогенез опухоли.

Так, показан эффект химиотерапии (сунитиниб, 50 мг/день) [48] на перфузию при новообразованиях различного генеза. Измеренное падение перфузии опухоли лежало в пределах 20–85%.

Ингаляция газов $C_{15}O$, $C_{15}O_2$ (либо внутривенное введение $H_2^{15}O$) и $^{15}O_2$

Использование дополнительных РФП на основе ^{15}O , которые могут быть применены только в газообразном виде, позволяет вычислить церебральный коэффициент экстракции кислорода OEF (oxygen extraction fraction), т.е. долю свободного кислорода, которая метаболизируется исследуемой тканью. Кроме исследований церебральной ишемии и инсульта, упомянутые в исторической части данного обзора газообразные РФП применяются в настоящее время в исследованиях, где происходит рассогласование перфузии и экстракции кислорода, т.е. требуется измерить $CRMO_2$ в дополнении к кровотоку.

Из-за технической сложности использования радиоактивных газов их применение в последнее десятилетие ограничено, работы представлены в основном исследователями из Японии. Так, в госпитале университета Хоккайдо [49] показали, что

снижение когнитивных функций после травматического поражения мозга в результате аварии сопровождается повышением $CRMO_2$ в зонах Бродмана 44 и 45 справа.

В медицинской школе Осаки [50] велись работы по сравнению данных CBF и $CRMO_2$, измеренных с помощью ингаляции радиоактивных газов, для изучения default-mode network (DMN). Было показано, что количество связанных отделов мозга по данным CBF превышает таковое по данным $CRMO_2$, и, таким образом, измерение перфузии является более чувствительным методом.

Отслеживание изменений в метаболизме кислорода у 68 больных миеомой на протяжении 2 лет с повторными ПЭТ-исследованиями проводилось в медицинском университете Иват [51]. Квантификация всех исследуемых параметров осуществлялась методом равновесного состояния (steady state), когда концентрация РФП в крови и мозговом веществе находится в состоянии динамического равновесия. Для этого вдыхание газа ($C^{15}O$, $C^{15}O_2$ и $^{15}O_2$) осуществлялось через маску в течение нескольких минут до достижения равновесия. При этом непрерывный забор артериальной крови не требовался, однако единичные образцы артериальной крови необходимы для калибровки активности [52], таким образом, метод остается инвазивным.

Клиническое наблюдение

В «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» обратилась женщина 56 лет с подозрением на глиому для обследования и выбора тактики лечения

Из анамнеза: пациентка жаловалась на головные боли, нечеткость зрения.

В отделении рентгенологии были проведены следующие исследования: МРТ (+ASL), КТ-перфузия и ПЭТ с $H_2^{15}O$. Исследование по ПЭТ было одобрено этическим комитетом госпиталя, от пациентки получено информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование ПЭТ/КТ (сканер Siemens Biograph40 Truepoint, Siemens Medical Solutions, USA) с РФП $H_2^{15}O$ проводилось в режиме list-mode. Для производства $H_2^{15}O$ использовался модуль синтеза RWG (Hidex, Finland). Сбор данных начинался одновременно с внутривенным введением РФП в течение последующих 9,5 мин. Реконструировалось 35 кадров продолжительностью 24×5 с, 7×30 с и 4×60 с. Для реконструкции изображений применялся OSEM 3D-алгоритм с 5 итерациями и 8 подмножествами.

Пациентка была исследована 2 раза: одно исследование было проведено в области сердца, второе в области головы. Кривая активности $H_2^{15}O$ в восходящей части аорты была использована как входная функция для кинетического моделирования прохождения РФП через

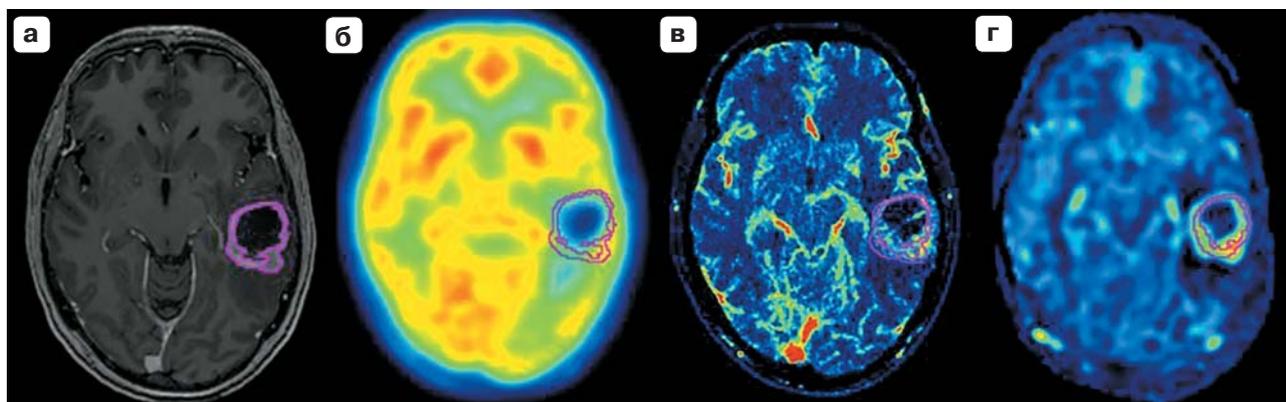


Рис. 2. Глиобластома. **а** – T1 MPT + Gd; **б** – ПЭТ с $H_2^{15}O$, усредненное по всей продолжительности исследования изображение; **в** – параметрическая карта CBF, построенная на основе КТ-перфузии; **г** – параметрическая карта CBF, построенная на основе ASL-MP-перфузии.

Fig. 2. Glioblastoma. **a** – T1 MRI + Gd; **б** – PET с $H_2^{15}O$ image averaged over the entire duration of the study; **в** – parametric CBF map based on CT perfusion; **г** – parametric CBF map based on ASL-MR perfusion.

головной мозг [53, 54]. Далее кинетическое моделирование проводилось с использованием стандартной модели Кети–Шмидта, при этом выделялись 3 объемные области интереса (VOI – volume of interest): серое вещество (лобная доля контралатерального к опухоли полушария), белого вещества (сфера диаметром 1 см³), а также зона контрастирования глиомы, определяемая на T1-MPT-изображении с применением Gd-based контрастирования (рис. 2). Количественные результаты измерения перфузии в выделенных зонах приведены в таблице.

КТ-перфузия была выполнена на 64-срезовом сканере Optima 660 (GE) в 3 этапа: на первом выполнялась низкодозная КТ с толщиной 5 мм (с последующей автоматической перестройкой КТ-срезов в аксиальной проекции с толщиной 0,625), дальше следовали перфузионный протокол с внутривенным болюсным введением йодсодержащего контрастного препарата (Омнипак-350) и завершающая постконтрастная серия КТ-изображений [55].

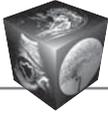
MPT-сканирование проводилось на MP-сканере Signa HD 3,0 Тл (GE) с использованием головной 8-канальной катушки. Протокол исследования включал серию стандартных режимов (T2, T2-FLAIR, DWI и T1 FSPGR BRAVO до и после контрастного усиления), а также дополнительное ASL-исследование. Параметры ИП 3D FSE pcASL: траектория сканирования 8-заходная спираль. Задержка между маркированием и регистрацией контрольных данных составляла 1525 мс; TR = 4717 мс; TE = 9,8 мс; NEX = 3; толщина среза – 4 мм; FOV = 24 мм; матрица – 128 × 128; разрешение – 3,49 мм; полоса частот – 62,5 Гц. Продолжительность исследования 4–5 мин. Карты скорости мозгового кровотока (BF – blood flow) были построены в программе ReadyView – 4,5 (GE Healthcare) [56].

Все измерения разными модальностями были совмещены в пространстве, таким образом все VOI имели одну и ту же ориентацию. Для совмещения и обработки изображений было использовано программное обеспечение PMOD (v.4.1, Zurich, Switzerland).

Таблица. Значения перфузии в сером и белом веществе, а также в опухоли, очерченной в виде зоны контрастного усиления на МР-изображении (мл/100 г/мин)

Table. Perfusion values in gray and white matter and in the tumor delineated as contrast enhanced zone at MR image (ml/100 g/min)

Локализация Localization	ПЭТ/КТ с $^{15}O-H_2O$ PET with $^{15}O-H_2O$	КТ-перфузия CT-perfusion	ASL-перфузия ASL-MR-perfusion
Серое вещество Grey matter	44,0	30,7	33,1
Белое вещество White matter	19,8	17,0	24,9
Опухоль Tumor	27,1	58,3	71,2



Обращает на себя внимание, что все модальности отмечают повышенную перфузию в одной и той же области, однако численные значения перфузии отличаются. Измерения, проведенные с помощью ПЭТ, демонстрируют более консервативные значения (27 мл/100 г/мин) против 58 и 71 мл/100 г/мин для КТ-перфузии и ASL-перфузии соответственно. Данное наблюдение коррелирует с результатами более ранних публикаций [11, 57], также указавших на переоценку перфузии методами КТ.

Заключение

Позитронно-эмиссионная томография с использованием $^{15}\text{O}_2$ и H_2^{15}O является “золотым стандартом” в определении как перфузии, так и метаболизма кислорода тканями. Технология остается инвазивной при исследованиях головного мозга, так как требуются образцы артериальной крови для измерения активности радиофармпрепарата, доставляемого к тканям. В случае использования в кардиологии или онкологии, при нахождении крупной артерии либо сердца в поле зрения, квантификация перфузии возможна неинвазивным способом. ПЭТ с ^{15}O остается уникальным инструментом для определения коэффициента экстракции кислорода, также удобен при комбинировании с другим радиофармпрепаратом для выделения перфузионной составляющей сигнала. Прямое наблюдение за распределением измеряемых веществ (воды и кислорода) сохраняет актуальность и востребованность метода в современных научных исследованиях и клинической практике.

Финансирование исследования

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-25-00201).

Участие авторов

Постнов А.А. – концепция и дизайн исследования, написание текста, подготовка и редактирование текста, подготовка, создание опубликованной работы, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Калаева Д.Б. – обзор публикаций по теме статьи.

Балахонов А.Б. – сбор и обработка данных.

Пронин И.Н. – концепция и дизайн исследования, подготовка и редактирование текста, утверждение окончательного варианта статьи.

Authors' participation

Postnov A.A. – concept and design of the study, writing text, text preparation and editing, preparation and creation of the published work, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article.

Kalaeva D.B. – review of publications.

Balakhonov A.B. – collection and analysis of data.

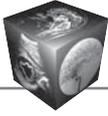
Pronin I.N. – concept and design of the study, text preparation and editing, approval of the final version of the article.

Список литературы [References]

1. Kety S.S., Schmidt C.F. The Nitrous Oxide Method for The Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values. *J. Clin. Invest.* 1948; 27 (4): 476–483. <https://doi.org/10.1172/JCI101994>
2. Lassen N.A., Munck O. The Cerebral Blood Flow in Man Determined by the Use of Radioactive Krypton. *Acta. Physiol. Scand.* 1954; 33 (1): 30–49. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1955.tb01191.x>
3. Olsen T.S., Lassen N.A. Blood Flow and Vascular Reactivity During Attacks of Classic Migraine: Limitations of the Xe-133 Intraarterial Technique. *Headache J. Head. Face Pain.* 1989; 29 (1): 15–20. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1989.hed2901015.x>
4. Ter-Pogossian M.M., Eichling J.O., Davis D.O., Welch M.J. The measure in vivo of regional cerebral oxygen utilization by means of oxyhemoglobin labeled with radioactive oxygen-15. *J. Clin. Invest.* 1970; 49 (2): 381–391. <https://doi.org/10.1172/JCI106247>
5. Huang S.C., Carson R.E., Phelps M.E. Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: A general input technique. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1982; 2 (1): 99–108. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1982.11>
6. Huang S.C., Carson R.E., Hoffman E.J., et al. Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and ^{15}O -water. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 1983; 3 (2): 141–153. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1983.21>
7. Lassen N.A. Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man. *Physiol. Rev.* 1959; 39 (2): 183–238.
8. Harper A.M., Glass H.I., Steven J.L., Granat A.H. The Measurement of Local Blood Flow in the Cerebral Cortex From the Clearance of Xenon-133. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1964; 27: 255–258. <https://doi.org/10.1136/jnnp.27.3.255>
9. Dollery C.T., West J.B. Regional uptake of radioactive oxygen, carbon monoxide and carbon dioxide in the lungs of patients with mitral stenosis. *Circ. Res.* 1960; 8: 765–771. <https://doi.org/10.1161/01.RES.8.4.765>
10. Jones T., Chesler D.A., Ter Pogossian M.M. The continuous inhalation of Oxygen 15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man. *Br. J. Radiol.* 1976; 49 (580): 339–343. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-49-580-339>
11. Lammertsma A.A., Wise R.J.S., Heather J.D. Correction for the presence of intravascular oxygen-15 in the steady-state technique for measuring regional oxygen extraction ratio in the brain. II. Results in normal subjects and brain tumour and stroke patients. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1983; 3 (4): 425–431. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.1983.68>
12. Lassen N.A., Copenhagen M.D. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet.* 1966; 2 (7473): 1113–1115. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(66\)92199-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(66)92199-4)



13. Ackerman R.H., Correia J.A., Alpert N.M. et al. Positron Imaging in Ischemic Stroke Disease Using Compounds Labeled With Oxygen 15. *Arch. Neurol.* 1981; 38 (9): 537. <https://doi.org/10.1001/archneur.1981.00510090031002>
14. Hakim A.M., Pokrupa R.P., Villanueva J. et al. The Effect of Spontaneous Reperfusion on Metabolic Function in Early Human Cerebral Infarcts. *Ann. Neurol.* 1987; 21 (3): 279–289. <https://doi.org/10.1002/ana.410210310>
15. Baron J.C., Bousser M.G., Comar D., Kellershohn C. Human Hemispheric Infarction Studied by Positron Emission Tomography and the 15-O Continuous Inhalation Technique. *Comput. Tomogr.* Published online 1980: 231–237.
16. Baron J.C., Bousser M.G., Rey A., Guillard A., Comar D., Castaigne P. Reversal of focal “misery-perfusion syndrome” by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia a case study with ¹⁸O positron emission tomography. *Stroke.* 1981; 12 (4): 454–459. <https://doi.org/10.1161/01.STR.12.4.454>
17. Van Oudenhove L., Vandenberghe J., Dupont P. et al. Abnormal regional brain activity during rest and (anticipated) gastric distension in functional dyspepsia and the role of anxiety: A H₂¹⁵O-PET study. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105 (4): 913–924. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.39>
18. Geeraerts B., Van Oudenhove L., Dupont P., et al. Different regional brain activity during physiological gastric distension compared to balloon distension: A H₂¹⁵O-PET study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 23 (6): 533–544. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01642.x>
19. Van Oudenhove L., Vandenberghe J., Dupont P. et al. Cortical deactivations during gastric fundus distension in health: Visceral pain-specific response or attenuation of “default mode” brain function? A H₂¹⁵O-PET study. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009; 21 (3): 259–271. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2008.01196.x>
20. Hamdy S., Rothwell J.C., Brooks D.J. et al. Identification of the cerebral loci processing human swallowing with H₂¹⁵O PET activation. *J. Neurophysiol.* 1999; 81 (4): 1917–1926. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.81.4.1917>
21. Prevett M.C., Duncan J.S., Jones T. et al. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H₂¹⁵O and pet. *Neurology.* 1995; 45 (7): 1396–1402. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.7.1396>
22. Bolding M.S., White D.M., Hadley J.A. et al. Antipsychotic drugs alter functional connectivity between the medial frontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens as measured by H₂¹⁵O PET. *Front Psychiatry.* 2012; 3 (DEC). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00105>
23. Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J. et al. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum. Brain Mapp.* 1995; 2 (4): 189–210. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020402>
24. Braun A.R., Balkin T.J., Wesensten N.J. et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂¹⁵O PET study. *Brain.* 1997; 120 (7): 1173–1197. <https://doi.org/10.1093/brain/120.7.1173>
25. Narayana S., Hichwa R.D., Ponto L.L.B. et al. Dosimetry of [¹⁵O] water: A physiologic approach. *Med. Phys.* 1996; 23: 159. <https://doi.org/10.1118/1.597793>
26. Bie-Olsen L.G., Kjaer T.W., Pedersen-Bjergaard U. et al. Changes of cognition and regional cerebral activity during acute hypoglycemia in normal subjects: A H₂¹⁵O positron emission tomographic study. *J. Neurosci. Res.* 2009; 87 (8): 1922–1928. <https://doi.org/10.1002/jnr.22002>
27. Kim J.J., Park H.J., Jung Y.C. et al. Evaluative processing of ambivalent stimuli in patients with schizophrenia and depression: A [¹⁵O] H₂O PET study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2009; 15 (6): 990–1001. <https://doi.org/10.1017/S1355617709990403>
28. Lahti A.C., Weiler M.A., Holcomb H.H., Tamminga C.A., Cropsey K.L. Modulation of limbic circuitry predicts treatment response to antipsychotic medication: A functional imaging study in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34 (13): 2675–2690. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.94>
29. Osuch E.A., Willis M.W., Bluhm R. et al. Neurophysiological Responses to Traumatic Reminders in the Acute Aftermath of Serious Motor Vehicle Collisions Using [¹⁵O]-H₂O Positron Emission Tomography. *Biol. Psychiatry.* 2008; 64 (4): 327–335. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.010>
30. Mamach M., Wilke F., Durisin M. et al. Feasibility of ¹⁵O-water PET studies of auditory system activation during general anesthesia in children. *EJNMMI Res.* 2018; 8 (1): 11. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0362-z>
31. Lahesmaa M., Orava J., Schalin-Jäntti C. et al. Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (1): 28–35. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2312>
32. Lahesmaa M., Oikonen V., Helin S. et al. Regulation of human brown adipose tissue by adenosine and A 2A receptors – studies with [¹⁵O]H₂O and [¹¹C]TMSX PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2019; 46 (3): 743–750. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4120-2>
33. Lindholm P., Sutinen E., Oikonen V. et al. PET imaging of blood flow and glucose metabolism in localized musculoskeletal tumors of the extremities. *Nucl. Med. Biol.* 2011; 38 (2): 295–300. <https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2010.08.012>
34. Ng J.M., Bertoldo A., Minhas D.S. et al. Dynamic PET imaging reveals heterogeneity of skeletal muscle insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014; 99 (1): 102–106. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2095>
35. Temmerman O.P.P., Raijmakers P.G.H.M., Heyligers I.C. et al. Bone metabolism after total hip revision surgery with impacted grafting: Evaluation using H₂¹⁵O and [¹⁸F] fluoride PET; A pilot study. *Mol. Imaging Biol.* 2008; 10 (5): 288–293. <https://doi.org/10.1007/s11307-008-0153-4>
36. Koopman T., Yaqub M., Heijtel D.F.R. et al. Semi-quantitative cerebral blood flow parameters derived from non-invasive [¹⁵O]H₂O PET studies. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2019; 39 (1): 163–172. <https://doi.org/10.1177/0271678X17730654>
37. Komar G., Oikonen V., Sipilä H., Seppänen M., Minn H. Noninvasive parametric blood flow imaging of head and neck tumours using [¹⁵O]H₂O and PET/CT. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (11): 1169–1178. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283579e6e>
38. Stuijtzand W.J., Driessen R.S., Raijmakers P.G. et al. Prevalence of ischaemia in patients with a chronic total occlusion and preserved left ventricular ejection fraction. *Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging.* 2017; 18 (9): 1025–1033. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jew188>
39. Danad I., Raijmakers P.G., Harms H.J. et al. Impact of anatomical and functional severity of coronary atherosclerotic plaques on the transmural perfusion gradient:



- A [^{15}O]H $_2$ O PET study. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (31): 2094–2105. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu170>
40. Zyromska A., Małkowski B., Wiśniewski T. et al. ^{15}O -H $_2$ O PET/CT as a tool for the quantitative assessment of early post-radiotherapy changes of heart perfusion in breast carcinoma patients. *Br. J. Radiol.* 2018; 91 (1088). <https://doi.org/10.1259/bjr.20170653>
41. Nielsen R., Jorsal A., Iversen P. et al. Heart failure patients with prediabetes and newly diagnosed diabetes display abnormalities in myocardial metabolism. *J. Nucl. Cardiol.* 2018; 25 (1): 169–176. <https://doi.org/10.1007/s12350-016-0622-0>
42. Bom M.J., Driessen R.S., Rajmakers P.G. et al. Diagnostic value of longitudinal flow gradient for the presence of haemodynamically significant coronary artery disease. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019; 20 (1): 21–30. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jey129>
43. Harms H.J., Knaapen P., Haan S. De, Lubberink M. Automatic generation of absolute myocardial blood flow images using [^{15}O]H $_2$ O and a clinical PET/CT scanner. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2011; 38 (5): 930–939. <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1730-3>
44. Van Der Veldt A.A.M., Hendrikse N.H., Harms H.J. et al. Quantitative parametric perfusion images using ^{15}O -labeled water and a clinical PET/CT scanner: Test-retest variability in lung cancer. *J. Nucl. Med.* 2010; 51 (11): 1684–1690. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.079137>
45. De Langen A.J., Lubberink M., Boellaard R. et al. Reproducibility of tumor perfusion measurements using ^{15}O -labeled water and PET. *J. Nucl. Med.* 2008; 49 (11): 1763–1768. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.053454>
46. Lodge M.A., Carson R.E., Carrasquillo J.A. et al. Parametric images of blood flow in oncology PET studies using [^{15}O] water. *J. Nucl. Med.* 2000; 41 (11): 1784–1792.
47. Apostolova I., Hofheinz F., Buchert R. et al. Combined measurement of tumor perfusion and glucose metabolism for improved tumor characterization in advanced cervical carcinoma: A PET/CT pilot study using [^{15}O]water and [^{18}F] fluorodeoxyglucose. *Strahlenther Onkol.* 2014; 190 (6): 575–581. <https://doi.org/10.1007/s00066-014-0611-7>
48. Scott A.M., Mitchell P.L., O’Keefe G. et al. Pharmacodynamic analysis of tumour perfusion assessed by ^{15}O -water-PET imaging during treatment with sunitinib malate in patients with advanced malignancies. *EJNMMI Res.* 2012; 2 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1186/2191-219X-2-31>
49. Abiko K., Shiga T., Katoh C. et al. Relationship between intelligence quotient (IQ) and cerebral metabolic rate of oxygen in patients with neurobehavioural disability after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2018; 32 (11): 1367–1372. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1496478>
50. Aoe J., Watabe T., Shimosegawa E. et al. Evaluation of the default-mode network by quantitative ^{15}O -PET: comparative study between cerebral blood flow and oxygen consumption. *Ann. Nucl. Med.* 2018; 32 (7): 485–491. <https://doi.org/10.1007/s12149-018-1272-x>
51. Miyoshi K., Chida K., Kobayashi M. et al. Two-Year Clinical, Cerebral Hemodynamic, and Cognitive Outcomes of Adult Patients Undergoing Medication Alone for Symptomatically Ischemic Moyamoya Disease Without Cerebral Misery Perfusion: A Prospective Cohort Study. *Clin. Neurosurg.* 2019; 84 (6): 1233–1241. <https://doi.org/10.1093/neuros/ny234>
52. Frackowiak R.S.J., Lenzi G.L., Jones T., Heather J.D. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission tomography: Theory, procedure, and normal values. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1980; 4 (6): 727–736. <https://doi.org/10.1097/00004728-198012000-00001>
53. Thomassen A., Braad P.E., Pedersen K.T. et al. ^{15}O -water myocardial flow reserve PET and CT angiography by full hybrid PET/CT as a potential alternative to invasive angiography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2018; 34 (12): 2011–2022. <https://doi.org/10.1007/s10554-018-1420-3>
54. Tolbod L.P., Nielsen M.M., Pedersen B.G. et al. Non-invasive quantification of tumor blood flow in prostate cancer using ^{15}O -H $_2$ O PET/CT. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2018; 8 (5): 292–302. PMID: 30510847
55. Шульц Е.И., Пронин И.Н., Баталов А.И., Соложенцева К.Д., Павлова Г.В., Дрозд С.Ф., Беляев А.Ю., Маряшев С.А., Пицхелаури Д.И. Исследование гемодинамики злокачественных глиом методом КТ-перфузии. *Медицинская визуализация.* 2020; 24 (2): 105–118. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-105-118>
- Shults E.I., Pronin I.N., Batalov A.I., Solozhentseva K.D., Pavlova G.V., Drozd S.F., Belyaev A.Yu., Maryashev S.A., Pitskhelauri D.I. CT-perfusion in assessment of the malignant gliomas hemodynamics. *Medical Visualization.* 2020; 24 (2): 105–118. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2020-2-105-118>. (In Russian)
56. Batalov A.I., Zakharova N.E., Pronin I.N. et al. 3D pCASL-perfusion in preoperative assessment of brain gliomas in large cohort of patients. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 2121. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05992-4>
57. Grüner J.M., Paamand R., Kosteljanetz M., Broholm H. Brain perfusion CT compared with ^{15}O -H $_2$ O PET in patients with primary brain tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012; 39: 1691–1701. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2173-1>

Для корреспонденции*: Постнов Андрей Александрович – 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16. Тел.: +7-926-857-3739. E-mail: postnov.email@gmail.com

Постнов Андрей Александрович – канд. физ.-мат. наук, научный сотрудник отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России; доцент Национального исследовательского ядерного университета “МИФИ”; руководитель проекта, АО “Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации”; научный сотрудник Физического института им. П.Н. Лебедева РАН, Москва. <https://orcid.org/0000-0003-2504-2090>. E-mail: postnov.email@gmail.com

Калаева Диана Борисовна – медицинский физик отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России; аспирант Национального исследовательского ядерного университета “МИФИ”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8719-2225>. E-mail: dkalaeva@nsi.ru



Балахонов Антон Борисович – ведущий инженер отделения рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-3666-0911>. E-mail: ABalakhonov@nsi.ru

Пронин Игорь Николаевич – академик РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением рентгеновских и радиоизотопных методов диагностики ФГАУ “НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко” Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>. E-mail: pronin@nsi.ru

Contact*: Andrey A. Postnov – 16, 4-th Tverskaya-Yamskaya str., Moscow 125047, Russian Federation. Phone: +7-926-857-3739. E-mail: postnov.email@gmail.com

Andrey A. Postnov – Cand. of Sci. (Phys.-Math.), researcher of Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia; assistant professor of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); project leader of Research Institute of Technical Physics and Automation (“NIITFA”); researcher of P.N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow. <https://orcid.org/0000-0003-2504-2090>. E-mail: apostnov@nsi.ru

Diana B. Kalaeva – Medical physicist of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia; graduate student of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8719-2225>. E-mail: dkalaeva@nsi.ru

Anton B. Balakhonov – Lead Engineer of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-3666-0911>. E-mail: ABalakhonov@nsi.ru

Igor’ N. Pronin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of X-ray and Radioisotope Diagnostic Methods, N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0002-4480-0275>