

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВотоКА

Н.Ю. Ефимова^{1,2}, д. м. н., ст. науч. сотр.;

Н.Г. Кривоногов¹, д. м. н., ст. науч. сотр.;

Ю.Б. Лишманов^{1,2}, д. м. н., профессор, чл.-корр. РАН;

И.Ю. Ефимова¹, д. м. н., ученый секретарь

¹ ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

«Научно-исследовательский институт кардиологии»,
ул. Киевская, 111а, Томск, 634012, Российская Федерация;

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,
пр-т Ленина, 30, Томск, 634050, Российская Федерация

CURRENT POSSIBILITIES OF USING RADIOPHARMACEUTICALS TO EVALUATE CEREBRAL BLOOD FLOW

N.Yu. Efimova^{1,2}, MD, PhD, DSc, Senior Researcher;

N.G. Krivonogov¹, MD, PhD, DSc, Senior Researcher;

Yu.B. Lishmanov^{1,2}, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member
of Russian Academy of Sciences;

I.Yu. Efimova¹, MD, PhD, DSc, Scientific Secretary

¹ Cardiology Research Institute,
ul. Kievskaya, 111a, Tomsk, 634012, Russian Federation;

² Tomsk Polytechnic University,
prospect Lenina, 30, Tomsk, 634050, Russian Federation

Проведено сравнение возможности использования различных нейротропных радиофармпрепаратов (РФП) для скити-графической оценки перфузии головного мозга.

Из всего арсенала РФП, предназначенных для диагностики нарушений церебрального кровотока, наиболее оптимальными являются «Cereteс, ^{99m}Tс» (^{99m}Tс-гексаметилпропиленаминоксим) и «Neurolite, ^{99m}Tс» (N,N-1,2-этилендиилбис-L-цистеин-диэтилэфир). Использование в повседневной клинической практике радиофармпрепаратов ¹²³I-ИМФ (¹²³I-изопропил йодамфетамин) и ²⁰¹Tl-ДДК (диэтилдитиокарбамат, меченный таллием-201) минимизировано из-за связанной с ними лучевой нагрузки и высокой себестоимости. Фиксация ^{99m}Tс-ДДК в головном мозге оказывается кратковременной, что недостаточно для проведения томосцинтиграфического исследования.

Поиск литературы осуществлялся по базам данных Scopus, Web of Science, Pubmed, EMBASE, РИНЦ.

Ключевые слова: обзор; ^{99m}Tс-гексаметилпропиленаминоксим; N,N-1,2-этилендиилбис-L-цистеин-диэтилэфир; церебральная перфузия.

Для цитирования: Ефимова Н.Ю., Кривоногов Н.Г., Лишманов Ю.Б., Ефимова И.Ю. Современные возможности использования радиофармпрепаратов для оценки церебрального кровотока. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2017; 98 (1): 44–9. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-1-44-49

Для корреспонденции: Ефимова Наталия Юрьевна; E-mail: efimova@cardio-tomsk.ru

A comparison of the possibilities of using various neurotropic radiopharmaceuticals for scintigraphic evaluation of cerebral perfusion.

In the whole range of radiopharmaceuticals used to diagnose cerebral blood flow disorders, there are Ceretec (^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine) and Neurolite (N,N-1,2-ethylenediylbis-L-cysteine-diethyl ether), which are the most optimal agents. Due to their high cost and related radiation exposure, the radiopharmaceuticals ¹²³I-IMP (¹²³I-isopropyl-iodoamphetamine) and ²⁰¹Tl-DDC (diethyldithiocarbamate) labeled with thallium-201 virtually minimize the possibilities of being used in daily clinical practice. Fixation of ^{99m}Tc-DDC in the brain proves to be short-term, which is insufficient for tomoscintigraphy studies.

Literature has been sought in the Scopus, Web of Science, Pubmed, EMBASE, and Russian Science Citation Index databases.

Index terms: review; ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine; N,N-1,2-ethylenediylbis-L-cysteine-diethyl ether; cerebral perfusion.

For citation: Efimova N.Yu., Krivonogov N.G., Lishmanov Yu.B., Efimova I.Yu. Current possibilities of using radiopharmaceuticals to evaluate cerebral blood flow. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii (Russian Journal of Radiology)*. 2017; 98 (1): 44–9. DOI: 10.20862/0042-4676-2017-98-1-44-49

For correspondence: Nataliya Yu. Efimova; E-mail: efimova@cardio-tomsk.ru

Information about authors:

Efimova N.Yu., <http://orcid.org/0000-0001-5483-1051>

Krivonogov N.G., <http://orcid.org/0000-0001-6872-4302>

Lishmanov Yu.B., <http://orcid.org/0000-0001-7324-504X>

Efimova I.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-8093-9485>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 31 March 2016

Accepted 31 May 2016

Введение

Способы радионуклидной диагностики церебральной патологии (инсульт, транзиторные ишемические атаки, субарахноидальные кровоизлияния и ряд других нарушений мозговой гемодинамики) становятся всё более востребованными [1, 2]. Неинвазивность радиоизотопного исследования, а также получение качественной и количественной информации о состоянии мозгового кровотока позволяют своевременно диагностировать цереброваскулярную недостаточность. Важно отметить, что такой подход оказывается эффективным даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики, когда изменения в ишемизированной ткани мозга ещё обратимы и могут быть сведены к минимуму в случаях адекватной профилактики и терапии [3]. В то же время следует сказать, что для клинической практики важно не только выявление асимптомной ишемии мозга, но и определение резерва мозговой перфузии, распространенности процесса, оценка прогноза заболевания и мониторинг результатов проводимого лечения [4, 5].

Основные требования, предъявляемые к радиофармпрепаратам (РФП) для перфузионной томосцинтиграфии головного мозга, можно сформулировать следующим образом:

- способность эффективно преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) (липофильность);
- постоянная скорость экстрагирования РФП мозгом из крови в широком диапазоне скоростей кровотока;
- основное поглощение РФП мозгом при первом пассаже болюса;
- длительная фиксация РФП в ткани мозга;
- неизменяемое во времени регионарное распределение;
- высокое соотношение счёта импульсов введенного РФП

в структурах головного мозга к крови («мозг/кровь»);

– минимальная метаболизация *in vivo*, что облегчает использование количественных математических моделей в оценке локальной мозговой гемодинамики;

– низкая токсичность и химико-биологическая индифферентность РФП и его метаболитов.

Иначе говоря, РФП для оценки церебральной перфузии должны стойко фиксироваться в структурах мозга пропорционально кровотоку, в идеале обладая свойствами «химических» микросфер [6].

Цель нашего исследования – сравнить возможности использования различных нейротропных РФП для скintiграфической оценки перфузии головного мозга.

Радиофармпрепараты на основе технеция-99m

В настоящее время в мировой клинической практике для перфузионной скintiграфии головного мозга активно применяются меченные ^{99m}Tc препараты – «Ceretec» фирмы Nycomed Amersham (^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксим, или ^{99m}Tc -ГМПАО) и «Neurolite» (N,N-1,2-этиленди-илбис-L-цистеин-диэтилэфир, или ^{99m}Tc -ЕЦД). Производимый в России дженерик «Ceretec, ^{99m}Tc » – «Теоксим, ^{99m}Tc » (ООО «Диамед»), в отличие от вышеуказанных РФП, не нашел столь широкого применения по причине низкого качества получаемых изображений структур головного мозга. Наиболее предпочтительным нуклидом для мечения ГМПАО и Neurolite представляется ^{99m}Tc , получаемый из генератора сорбционного типа, поскольку его химическая чистота значительно выше, чем ^{99m}Tc , получаемого из генератора экстракционного типа [7].

В России использование РФП «Ceretec, ^{99m}Tc » для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) головного мозга также является наиболее

популярным [8, 9]. Распределение данного индикатора в ткани мозга пропорционально уровню церебральной перфузии и минимальная метаболизация его *in vivo* облегчают использование количественных математических моделей в оценке регионарной мозговой гемодинамики. Накопление указанного РФП в ткани мозга составляет 3,5–4,5% от введенного количества препарата. Стойкая фиксация ГМПАО сохраняется достаточно долго, что позволяет в полном объеме провести исследование в томографическом режиме. Как правило, лишь через 2 ч после инъекции РФП появляются первые признаки медленного выведения препарата из крови с $T_{1/2} = 16$ ч. Через 24 ч через мочевыводящую систему элиминируется более 70% индикатора. Эффективная эквивалентная доза облучения организма при этом не превышает 0,018 мЗв/МБк.

В настоящее время разработаны количественные модели расчета мозгового кровотока по данным локальной кинетики ГМПАО [10]. Показана высокая диагностическая информативность скintiграфии с ^{99m}Tc -ГМПАО при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения [11], болезни Альцгеймера [8, 12] и деменциях различного генеза [9, 13], расстройствах цереброваскулярной регуляции у больных эпилепсией [14, 15] и т. д. Тропность препарата к лейкоцитам используют для введения метки в форменные элементы крови (меченые лейкоциты), что, в свою очередь, позволяет визуализировать *in vivo* очаги воспаления различного происхождения и локализации [1].

Существенным недостатком свежеприготовленного ^{99m}Tc -ГМПАО является его достаточно низкая устойчивость – не более 30 мин [16]. При этом необходимо использовать только «свежий», полученный не более чем за 2 ч до приготовления препарата, элюат ^{99m}Tc [16].

Как уже упоминалось выше, в России выпускается дженерик указанного РФП под коммерческим названием «Теоксим, ^{99m}Tc ». Препарат накапливается в тканях головного мозга в зависимости от состояния мозгового кровотока и позволяет с помощью ОЭКТ выявлять заболевания головного мозга, связанные с нарушениями его васкуляризации.

Показания к использованию данного РФП аналогичны тем, что приняты для Ceretec. Эффективная эквивалентная доза облучения при оценке состояния перфузии головного мозга не превышает 0,018 мЗв/МБК. Работа с препаратом должна проводиться в соответствии с «Основными санитарными правилами обеспечения радиационной безопасности» (ОСПОРБ-99).

В последнее время в клинической практике все чаще применяется ОЭКТ с N,N-1,2-этиленди-илбис-L-цистеин-диэтиэфиром (^{99m}Tc -ЕЦД, «Neuro-lite, ^{99m}Tc », фирмы Lantheus Medical Imaging) [17, 18]. Данный препарат практически не отличается от Ceretec по тканевой кинетике и удельному накоплению в различных структурах головного мозга [19]. При сравнительном исследовании ^{99m}Tc -ЕЦД и ^{99m}Tc -ГМПАО, выполненном J. Leveille et al. [20], было показано, что соотношение счета импульсов введенного РФП в структурах головного мозга к фону («головной мозг/фон») для ^{99m}Tc -ЕЦД значительно выше (17/1 и 2/1 соответственно), что, по-видимому, обусловлено более быстрым клиренсом крови для этого РФП. Принципиальным преимуществом ^{99m}Tc -ЕЦД является его высокая устойчивость *in vitro* (6 ч). По сравнению с ^{123}I -инозинмонофосфатом данный препарат меньше накапливается в легких [21]. Однако использование ^{99m}Tc -ЕЦД приводит к получению заниженных значений регионарного мозгового кровотока (рМК) при визуализации глубо-

ко расположенных структур и регионов с высоким кровотоком [22].

В 1989 г. для оценки церебральной перфузии был предложен пиррольно-азометиновый комплекс, получивший название [^{99m}Tc] [TcO (MRP20)] [MRP20 is (N-(2(1H-pyrolylmethyl)N'-(4-pentene-3-one-2) ethane-1,2-diamine)], который широко используется в радионуклидной диагностике за рубежом. В России данный препарат не нашел широкого применения из-за его относительно высокой стоимости и наличия отечественного препарата ^{99m}Tc -ГМПАО, не уступающего по своим фармакокинетическим и фармакологическим свойствам ^{99m}Tc -MRP20 [23].

Радиофармпрепараты на основе йода-123

Первым радиофармпрепаратом, синтезированным для оценки церебральной перфузии на основе ^{123}I , стал ^{123}I -йодантипирин: 1-фенил-2,3-диметил-4-йодпирозолона-5, имеющий химическую формулу $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OJ}$ [24, 25].

Экспериментальные исследования на животных показали, что благодаря своей липофильности указанный РФП способен проникать через ГЭБ путем пассивной диффузии через мембраны клеток, фиксироваться в структурах головного мозга пропорционально церебральному кровотоку. Кроме того, он является безопасным и нетоксичным реагентом [24]. Однако быстрое вымывание данного индикатора из ткани головного мозга не позволяет в полной мере провести качественное радиодиагностическое исследование.

В настоящее время в неврологической практике из препаратов на основе ^{123}I применяют N-изопропил-[^{123}I]-р-йодамфетамин, фармакологическим реагентом которого является инозинмонофосфат (^{123}I -ИМФ) и ^{123}I -N,N,N-триметил-Т, синтезированный на основе [2-гидрокси-3-метил-5-йодобензил]-

1,3-пропандиамин (ГИПДМ, НРДМ).

^{123}I -изопропил йодамфетамин является оптимальным препаратом с точки зрения его кинетики. Экстракция ^{123}I -ИМФ тканью головного мозга при первом прохождении болюса РФП приближается к 100% и достигает максимума в течение 15–20 мин. При этом поглощение ^{123}I -ИМФ веществом головного мозга достаточно точно отражает распределение мозгового кровотока, исследование можно проводить в течение 2 ч после инъекции [26]. Однако при низком рН плазмы, наблюдающемся при церебральной ишемии, а также в областях с повышенным кровотоком, использование данного РФП может стать источником получения недостоверных результатов. Кроме того, частичное вымывание и перераспределение данного РФП на 35–85 мин после внутривенного введения ^{123}I -ИМФ снижает контрастность изображения, точность расчетов и воспроизводимость результатов исследования. Стандартная дозировка ^{123}I -ИМФ (5–6 мКи) обеспечивает приемлемое качество изображения, но требует длительного времени записи – до 100 с на позицию. Средние величины рМК в сером и белом веществе головного мозга, определяемые с помощью данного препарата, составляют 40 мл/100 г/мин и 27 мл/100 г/мин соответственно [27]. Лучевая нагрузка, создаваемая ^{123}I -ИМФ, достаточно велика и составляет 18,5–28,5 мЗв (легкие, печень) [27]. К сожалению, дороговизна РФП на основе ^{123}I представляет серьезное препятствие для его использования в повседневной клинической практике.

Радиофармпрепараты на основе диэтилдитиокарбамата

Имеются сведения о возможности использования для диагностики нарушений мозгового кровообращения этил- и метил-

производных тиокарбамата. Наиболее оптимальным в этом отношении оказался диэтилдитиокарбамат (ДДК), который традиционно используют при лечении таллиевой интоксикации [28], а также при гепатолентикулярной дегенерации (болезнь Вильсона–Коновалова) [29].

При лечении таллиевой интоксикации иногда отмечалось ухудшение неврологической симптоматики, что, по всей вероятности, объясняется повышением липофильности таллия при соединении его с ДДК [28]. Это наблюдение натолкнуло голландских ученых A. Vyth, P. Fennema и J. van der Schoot на мысль, что комплекс таллия и ДДК способен легко проникать через ГЭБ [30]. В своих экспериментальных исследованиях авторы впервые продемонстрировали возможность применения ^{201}Tl -ДДК для исследования церебральной перфузии [30].

Результаты изучения фармакокинетики ^{201}Tl -ДДК, проведенного на крысах и кроликах, показали, что уровень радиоактивности головного мозга достигает максимума через 60–90 с после введения РФП, что свидетельствует о близкой к 100% экстракции препарата при прохождении первого барьера индикатора. Содержание РФП в мозге остается стабильным в течение 2 ч при полном отсутствии перераспределения [31]. Поглощение ^{201}Tl -ДДК головным мозгом составляет 4,3% от введенной дозы, в то время как для ^{201}Tl -хлорида этот показатель составляет 0,9% [31]. По данным ауторадиографических исследований, радиоактивность ^{201}Tl -ДДК в головном мозге наиболее точно отражает пространственное распределение церебрального кровотока и хорошо коррелирует с локальной аккумуляцией ^{14}C -йодантипирина и ^{123}I -ИМФ, причем последнего в большей степени [32].

Механизм накопления и фиксации ^{201}Tl -ДДК внутри нерв-

ных клеток до конца не ясен, однако известно, что данный РФП локализуется в цитозольном пространстве, тогда как $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО фиксируется на оргanelлах клетки [33].

При введении 3 мКи ^{201}Tl -ДДК качество томосцинтиграфических изображений является диагностически приемлемым, хотя субъективно оно несколько уступает таковому для $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО и примерно эквивалентно изображению, получаемому с использованием ^{123}I -ИМФ [31].

Длительный период полураспада ^{201}Tl , составляющий 73 ч, позволяет осуществлять введение РФП круглосуточно, при поступлении пациентов с инсультом в ночное время, с последующим проведением ОЭКТ головного мозга в утренние часы [34]. Ни один из известных РФП для исследования церебрального кровотока не дает такой возможности. Однако данное обстоятельство имеет и негативную сторону, так как достаточно высокая лучевая нагрузка на больного ограничивает возможность проведения повторных исследований и функциональных проб.

В литературе имеются единичные публикации о попытке применения для исследования церебральной перфузии ДДК, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [35]. После внутривенного введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДДК активно проникает в структуры головного мозга, однако уже через 5 мин после инъекции отмечается резкое снижение уровня радиоактивности РФП в головном мозге – на 50% и более, а через 30 мин изображение головного мозга не визуализируется. Таким образом, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ДДК, являясь липофильным РФП, способен проникать через ГЭБ, однако его задержка головным мозгом оказывается кратковременной, недостаточной для проведения ОЭКТ.

Возможности радионуклидных методов исследования позволяют проводить своевременную диагностику цереброваску-

лярной недостаточности на ранних стадиях развития заболеваний даже при отсутствии очаговой неврологической симптоматики, когда изменения в ишемизированной ткани мозга ещё обратимы и могут быть сведены к минимуму в случаях адекватной профилактики и терапии [3]. Одним из важнейших вопросов при использовании РФП является безопасность персонала и пациентов. В последнем случае уменьшить лучевую нагрузку (дозу на пациента) можно путем ускоренного выведения РФП из организма. Поскольку чаще всего РФП выводятся из организма с мочой, обеспечить их ускоренную элиминацию можно с помощью повышенного потребления жидкости и усиления диуреза в течение 2–48 ч после обследования.

В соответствии с ныне действующими документами в области радиационной безопасности (НРБ-99, ОСПОРБ-99), контроль радиационной безопасности пациентов осуществляют по следующим параметрам:

- 1) количество вводимой активности РФП;
- 2) способ введения РФП пациенту;
- 3) определение категории пациентов.

При выборе радиоактивной метки для РФП принято исходить из соображений наибольшей радиационной безопасности для пациентов, которая обеспечивается высокой скоростью выведения радиоактивной метки из организма и наименее опасным типом излучения. Предпочтение отдается короткоживущим изотопам ($T_{1/2}$ – несколько часов), излучающим гамма-кванты с энергией 50–200 кЭв. При этом должен соблюдаться принцип получения максимальной информации при проводимых исследованиях.

Все РФП проходят аттестацию, такую же, как другие лекарства и фармацевтические препараты. Они должны иметь соответствующую химическую, радиохимическую,

радионуклидную чистоту, быть стерильными и апиrogenными.

Очень важно, чтобы препарат позволил получить полезную диагностическую информацию, был недорогим и безвредным для пациентов.

Заключение

Анализ литературы показал, что на сегодняшний день из всего арсенала РФП, предназначенных для диагностики нарушений церебрального кровотока, наиболее оптимальными являются «Ceretec, ^{99m}Tc » (^{99m}Tc -гексаметилпропиленаминоксид) и «Neurolite, ^{99m}Tc » (N,N-1,2-этилендиилбис-L-цистеин-диэтилэфир).

Лучевая нагрузка и высокая себестоимость радиофармпрепаратов ^{123}I -ИМФ (^{123}I -изопропил йодамфетамин) и ^{201}Tl -ДДК (диэтилдитиокарбамат, меченный таллием-201) практически минимизируют возможности для их использования в повседневной клинической практике. Фиксация ^{99m}Tc -ДДК в головном мозге кратковременная и не достаточна для проведения томосцинтиграфического исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература [References]

1. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Томск: STT; 2010. [Lishmanov Yu.B., Chernov V.I. National Guide on radionuclide diagnostics. Tomsk: STT; 2010 (in Russ.).]
2. Shiraishi H., Chang C.C., Kanno H., Yamamoto I. The relationship between cerebral blood flow and cognitive function in patients with brain insult of various etiology. *J. Clin. Neurosci.* 2004; 11 (2): 138–41.
3. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий. *Медицинские науки.* 2012; 8: 424–7. [Starodubtseva O.S., Begicheva S.V. Analysis of the incidence of stroke with the use of information technology. *Meditsinskie Nauki (Medical Sciences, Russian journal)*. 2012; 8: 424–7 (in Russ.).]
4. Ярошевский С.П., Ефимова И.Ю., Астанина И.А., Ефимова Н.Ю., Плотников М.П. Комплексная лучевая оценка реактивности сосудов головного мозга у пациентов с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2001; Прил. 1: 113–6. [Yaroshevskiy S.P., Efimova I.Yu., Astanina I.A., Efimova N.Yu., Plotnikov M.P. Complex assessment of radiation reactivity of cerebral vessels in patients with hemodynamically significant carotid stenosis. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny (Bulletin of Experimental Biology and Medicine, Russian journal)*. 2001; Suppl. 1: 113–6 (in Russ.).]
5. Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова Н.Ю., Кривоногов Н.Г., Ефимова И.Ю., Веснина Ж.В. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. *Сибирский медицинский журнал.* 2015; 30 (2): 21–9. [Lishmanov Yu.B., Zavadovsky K.V., Efimova N.Yu., Krivonogov N.G., Efimova I.Yu., Vesnina Zh.V. et al. The possibilities of nuclear medicine in the diagnosis of cardiovascular diseases. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal (Siberian Journal of Medicine, Russian journal)*. 2015; 30 (2): 21–9 (in Russ.).]
6. Verhoeff N.P.L., Buell U., Costa D.C., Kirsch G. Basics and recommendations for brain SPECT. *J. Nucl. Med.* 1992; 31: 114–31.
7. Скуридин В.С. Методы и технологии получения радиофармпрепаратов: Учебное пособие. Томск: Томский политехнический университет; 2013. [Skuridin V.S. Methods and techniques of reception of radiopharmaceuticals: Tutorial. Tomsk: Tomsk Polytechnic University; 2013 (in Russ.).]
8. Chen Y.J., Deutsch G., Satya R., Liu H., Mountz J. A semi-quantitative method for correlating brain disease groups with normal controls using SPECT: Alzheimer's disease versus vascular dementia. *Comput. Med. Imaging Graph.* 2013; 37 (1): 40–7.
9. Orimo S. Differential diagnosis of dementia with lewy bodies. *Brain Nerve.* 2015; 67 (4): 413–25.
10. Pupj A., Cristofaro M.T., Bacciotini L. An analysis of the arterial input curve for Tc-99m-HMPAO: quantification of rCBF using SPECT. *J. Nucl. Med.* 1991; 32 (8): 1501–6.
11. Serrano-Vicente J., Duran-Barquero C., Garcia-Bernardo L., Dominguez-Grande M., Infante-Torre J., Rayo-Madrid J. Bilateral alien hand syndrome in cerebrovascular disease: CT, MR, CT angiography, and ^{99m}Tc -HMPAO-SPECT findings. *Clin. Nucl. Med.* 2015; 40 (3): 211–4.
12. Zhu L., Ploessl K., Kung H.F. PET/SPECT imaging agents for neurodegenerative diseases. *Chem. Soc. Rev.* 2014; 43 (19): 6683–91.
13. Santra A., Sinha G.K., Neogi R., Thukral R.K. ^{99m}Tc -hexamethyl propyleneamine oxime brain perfusion single photon emission computed tomography in characterization of dementia: an initial experience in Indian clinical practice. *World J. Nucl. Med.* 2014; 13 (2): 120–7.
14. Oono M., Uno H., Umesaki A., Nagatsuka K., Kinoshita M., Naritomi H. Severe and prolonged ictal paresis in an elderly patient. *Epilepsy Behav. Case Rep.* 2014; 2: 105–7.
15. Sequeira K.M., Tabesh A., Sainju R.K., DeSantis S., Naselaris T., Joseph E. et al. Perfusion network shift during seizures in medial temporal lobe epilepsy. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e53204.
16. Hung J.C., Volkert W.A., Holmes R.A. Stabilisation of technetium-99m-d,l-HMPAO using gentisic acid. *Nucl. Med. Biol.* 1989; 16: 675.
17. Asl M.T., Yousefi F., Nemati R., Assadi M. ^{99m}Tc -ECD brain perfusion SPECT imaging for the assessment of brain perfusion in cerebral palsy (CP) patients with evaluation of the effect of hyperbaric oxygen therapy. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015; 8 (1): 1101–7.
18. Su X., Zheng K., Ma Q., Huang J., He X., Chen G. et al. Effect of local mild hypothermia on regional cerebral blood flow in patients with acute intracerebral hemorrhage assessed by ^{99m}Tc -ECD SPECT imaging. *J. Xray Sci. Technol.* 2015; 23 (1): 101–9.
19. Kameyama M. Lassen's equation is a good approximation of permeability.

- lity-surface model: new α values for ^{99m}Tc -HMPAO and ^{99m}Tc -ECD. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34 (7): 1157–61.
20. Leveille J., Demonceau G., De-Roo M. Charakterisation of technetium-99m-1,1-ECD for brain perfusion imaging, part 2: Biodistribution and brain imaging in humans. *J. Nucl. Med.* 1989; 30: 1902–10.
 21. Hayashida K., Nishimura T., Imakita S., Uehara T. Favorable biodistribution of ^{99m}Tc -ECD for brain SPECT comparing with ^{123}I -IMP using alternative body scan. *Ann. Nucl. Med.* 1992; 6 (4): 229–33.
 22. Tsuchida T., Nishizawa S., Yonekura Y. et al. SPECT images of technetium-99m-ethyl cysteinate dimer in cerebrovascular diseases: comparison with other cerebral perfusion tracers and PET. *J. Nucl. Med.* 1994; 35 (1): 27–31.
 23. Kung H.F. New Technetium-99m Labelled Brain Perfusion Imaging Agents. *Sem. Nucl. Med.* 1990; 22 (2): 150–8.
 24. Verbruggen A.M. Radiopharmaceuticals: state of art. *Eur. J. Nucl. Med.* 1990; 17 (6–8): 346–64.
 25. Краснокутская Е.А., Трусова М.Е., Гиберт Н.С., Филимонов В.Д. Синтез 4-йодантипирина йодированием без растворителя в условиях механической активации. *Химико-фармацевтический журнал.* 2007; 41 (3): 35–6. [Krasnokutskaya E.A., Trusova M.E., Gilbert N.S., Filimonov V.D. Synthesis of 4-Jodantipyrin iodization without solvent under mechanical activation. *Khimiko-Farmatsevticheskiy Zhurnal (Chemical-Pharmaceutical Journal, Russian Journal).* 2007; 41 (3): 35–6 (in Russ.).]
 26. Abe S., Kato K., Takahashi Y., Fujita N., Fujita N., Yamashita M. et al. Estimation of ^{123}I -IMP arterial blood activity using ^{123}I -IMP acquisition data from the lungs and brain without any blood sampling: validation of its usefulness for quantification of regional cerebral blood flow. *Clin. Nucl. Med.* 2012; 37 (3): 258–63.
 27. Iida H., Itoh H., Bloomfield P.M., Munaka M., Higano S., Murakami M. et al. A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. *Eur. J. Nucl. Med.* 1994; 21 (10): 1072–84.
 28. Sunderman F.W. Diethyldithiocarbamate therapy of thallotoxicosis. *Am. J. Med. Sci.* 1967; 253: 209–20.
 29. Hsia Y.E. Hepatolenticular degeneration: the comparison effectiveness of D-penicillamine, potassium sulphide and diethyldithiocarbamate as decoppering agents. *J. Pediatr.* 1966; 68: 921–6.
 30. Vyth A., Fennema P., van der Shoot J. Tl-201-diethyl-dithiocarbamate: a possible radiopharmaceutical for brain imaging. *Pharm. Weekbl (Sci).* 1983; 5: 213–6.
 31. Van Royen E.A., de Bruine J.F., Hill T.C. Cerebral blood flow imaging with thallium-201 diethyldithiocarbamate SPECT. *J. Nucl. Med.* 1987; 28 (2): 178–83.
 32. Lear J.L. Autoradiographic evaluation of ^{99m}Tc -hexamethylpropylenaminoxime (HMPAO) and Tl-201 diethyldithiocarbamate (DDC) as tracers for cerebral blood flow. *Nucl. Med.* 1987; 26: 32.
 33. Costa D.C., Lui D., Sinha A.K., Jarritt P.H., Ell P.J. Intracellular localisation of ^{99m}Tc -d,l-HMPAO and ^{201}Tl -DDC in rat brain. *Nucl. Med. Commun.* 1989; 10: 459–66.
 34. Limburg M., Hijdra A., de Bruine J.F., Verbeeten B.W.J. RCBF-SPECT in Brain infarction: when does it predict outcome? *J. Nucl. Med.* 1991; 32: 382–7.
 35. Ballinger J.R., Gerson B., Gulenchyn K.Y. Technetium-99m Dithiocarbamates as Potential Brain Agents: Evaluation of Aliphatic and Amine-containing Analogues. *Nucl. Med. Biol.* 1989; 16 (7): 721–5.

Поступила 31.03.2016
Принята к печати 31.05.2016