

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-54-59

## ПЭТ-КТ С $^{18}\text{F}$ -FMISO В ДИАГНОСТИКЕ ГИПОКСИИ ТРАНСПЛАНТАТА ПЕЧЕНИ

*И.И. Тилеубергенов, А.А. Иванова, А.Л. Долбов, О.А. Герасимова, А.Р. Шералиев, В.Н. Жуйков, Д.А. Гранов*

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель:** на основании данных литературных источников и опыта применения радиофармпрепарата (РФП)  $^{18}\text{F}$ -FMISO в онкологии авторы пилотного исследования предприняли попытку оценить возможность неинвазивной ПЭТ-КТ-диагностики выявлять гипоксию в трансплантате печени, развивающуюся вследствие ишемического реперфузионного повреждения (ИРП). **Материалы и методы.** Поглощение РФП  $^{18}\text{F}$ -FMISO опухолями при ПЭТ-КТ дает количественную карту гипоксии, использование изображений гипоксии для управления лучевой терапией является областью активных исследований. В процессе отработки методики исследования впервые получены изображения накопления РФП в печени пациентки в отдаленном периоде после трансплантации печени. **Результаты.** За положительный результат исследования, т. е. наличие гипоксии трансплантата, принимали увеличение среднего и максимального SUV на 180-й минуте после введения внутривенного РФП по сравнению с 90-й минутой, получали две серии изображений: КТ и ПЭТ. Выявили диффузное накопление препарата в печени: на 180-й минуте обнаружена более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й. **Заключение.** Полученные сведения позволяют предположить гипоксию трансплантата при отсутствии биохимических отклонений. Методика представляется перспективной для диагностики изменений в трансплантате печени, приводящих к гипоксии, но требует дальнейшего ее усовершенствования.

*Ключевые слова:* РФП  $^{18}\text{F}$ -FMISO, трансплантат печени, ПЭТ-КТ, ишемия, реперфузия.

## ASSESSMENT OF LIVER GRAFT HYPOXIA VIA $^{18}\text{F}$ -FMISO PET-CT IMAGING

*I.I. Tileubergenov, A.A. Ivanova, A.L. Dolbov, O.A. Gerasimova, A.R. Sheraliev, V.N. Zhuykov, D.A. Granov*

Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russian Federation

**Objective:** drawing on existing literature and the clinical use of radiopharmaceutical (RFP)  $^{18}\text{F}$ -FMISO in oncology, this pilot study aims to assess the feasibility of using non-invasive PET-CT imaging to detect hypoxia in liver grafts resulting from ischemia-reperfusion injury. **Materials and methods.**  $^{18}\text{F}$ -FMISO uptake in tumors, as visualized by PET-CT, enables the generation of quantitative maps of tissue hypoxia, a technique that is increasingly being explored to guide radiation therapy planning. As part of refining the study methodology, the research team successfully obtained the first PET-CT images demonstrating  $^{18}\text{F}$ -FMISO uptake in the liver of a patient at a late postoperative stage following liver transplantation. **Results.** A positive indication of transplant hypoxia was defined as an increase in both the mean and maximum standardized uptake values (SUVs) when measured at 180 minutes post-intravenous injection of the radiopharmaceutical, compared to measurements at 90 minutes. Two imaging series – CT and PET – were acquired. Diffuse uptake of the radiopharmaceutical was observed in the liver, with greater tracer retention relative to background at 180 minutes compared to 90 minutes post-injection. **Conclusion.** The findings suggest the presence of transplant hypoxia despite the absence of biochemical abnormalities. This technique shows promise as a non-invasive diagnostic tool for detecting hypoxic changes in liver grafts. However, further optimization and validation of the technique are necessary.

*Keywords:*  $^{18}\text{F}$ -FMISO, radiopharmaceutical, liver transplant, PET-CT, ischemia-reperfusion injury.

**Для корреспонденции:** Герасимова Ольга Анатольевна. Адрес: 197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, 70. Тел. (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

**Corresponding author:** Olga Gerasimova. Address: 70, Leningradskaya str., St. Petersburg, 197758, Russian Federation. Phone: (812) 439-66-40. E-mail: ren321@mail.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Ишемическое реперфузионное повреждение (ИРП) печени после трансплантации печени (ТП) осложняет течение послеоперационного периода, приводит к развитию билиарных осложнений и фиброзу трансплантата. ИРП реализуется через различные механизмы: молекулярные пути активации передачи сигналов toll-подобных рецепторов, изменения экспрессии микро-РНК, продукции активных форм кислорода, а также через регуляцию аутофагии и активацию индуцируемых гипоксией факторов. Действие разворачивается в множестве типов клеток, таких как клетки синусоидов, гепатоциты, клетки Купфера, нейтрофилы и тромбоциты. Признанными факторами риска ИРП при трансплантации печени являются стеатоз донорского органа, время ишемии, возраст донора, а также коагулопатия у донора и реципиента [1].

ИРП печени инициируется гемодинамическими изменениями и возникает уже на ранних стадиях извлечения органов и консервации трансплантата, вследствие тепловой и холодовой ишемии развивается метаболическая дисфункция, вызванная гипоксией, что приводит к повреждению гепатоцитов, холангиоцитов и синусоидальных эндотелиальных клеток печени [2]. Восстановление кровотока через орган (реперфузия) усугубляет повреждение за счет транзиторной портальной гипертензии и гипердинамического стресса. Транзиторная портальная гипертензия является начальным событием, вызывающим гипердинамический стресс эндотелия. Давление в воротной вене может увеличиться с 30–35 до 60–70 см H<sub>2</sub>O сразу после реперфузии [3]. Ударный объем крови вызывает прямое повреждение синусоидальных эндотелиальных клеток печени и обнажает стенку сосуда для адгезии циркулирующих тромбоцитов и лейкоцитов. Затем из-за агрегации тромбоцитов сужается вена, а при активации тромбоцитов высвобождается большое количество цитокинов, хемокинов и вазоактивных молекул [4, 5].

Дисбаланс факторов вазоконстрикции и вазодилатации еще больше усугубляет нарушения микроциркуляции. Было обнаружено, что уровни сосудосуживающего пептида эндотелина-1 увеличиваются в 1,6 раза, тогда как эндотелиальная синтаза оксида азота, которая продуцирует оксид азота, снижается на 17,4 мкмоль/л соответственно [3]. Нарушение микроциркуляции усиливает гипердинамический стресс, что может приводить к закупорке синусоидов и коллапсу пространства Диссе между эндотелиальными клетками и гепатоцитами, тем самым пролонгируя гипоксию. Реперфузионное повреждение более разрушительно из-за производства большого количества активных форм кислорода, которые в основном образуются во внутриспеченочных нейтрофилах и клетках Купфера. В неоптимальных трансплантатах

дисфункция митохондрий является более тяжелой и многофакторной. Пик окислительного стресса приходится примерно на 2–6 часов после реперфузии. В результате повреждения клеток молекулярные структуры попадают в кровообращение и могут активировать врожденный иммунный ответ [6].

К сожалению, ИРП является неизбежным процессом при трансплантации печени и остается серьезной проблемой из-за риска ранней дисфункции и потери трансплантата. Молекулярные механизмы ИРП, как было сказано выше, уточняются, поэтому эффективные профилактические и терапевтические стратегии в настоящее время отсутствуют. Нарушение регуляции микроциркуляции в печени, нарушение окислительно-восстановительного гомеостаза и митохондриальная дисфункция вызывают повреждение на очень ранней стадии и инициируют иммунный каскад. Как врожденный, так и адаптивный иммунитет способствуют дальнейшему повреждению трансплантата из-за адгезии и рекрутирования макрофагов, нейтрофилов и дендритных клеток, а также путем стимуляции лимфоидных клеток, натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов.

Недавние исследования выявили множество новых биомаркеров, которые позволяют лучше прогнозировать повреждение трансплантата в ранние сроки после трансплантации печени. Одним из них является лактат – повышение его уровня в печени и артериях наблюдается во время ИРП из-за усиленного гликолиза после нарушения микроциркуляции и длительной гипоксии. Гепатоциты отвечают за обработку более 70% лактата в организме. Таким образом, повышение лактата в крови или в трансплантате, или снижение клиренса лактата, предположительно указывает на дисфункцию трансплантата. Содержание лактата в артериальной крови >5 ммоль/л было предложено в качестве биомаркера ИРП с положительной прогностической ценностью 35,5% [7]. Чувствительность и специфичность составили 0,39 и 0,83 соответственно. Однако поскольку уровень лактата очень динамичен и во всех тканях с гипоперфузией лактат вырабатывается, использовать только артериальный лактат в качестве биомаркера, вероятно, недостаточно для предикции раннего ИРП.

В отдаленном же послеоперационном периоде ишемия трансплантата может поддерживаться недостаточным притоком крови к органу при перераспределении кровотока. Длительная ишемия реализуется в формировании неанастомотических стриктур желчных протоков, развитии вторичного билиарного цирроза.

Для диагностики гипоперфузии трансплантата печени требуется ангиографическое исследование с флуориметрией, поскольку при неинвазивных методах диагностики, таких как УЗИ и МСКТ, нарушений кровоснабжения органа можно и не обнаружить [8].

При этом исследование выполняется в условиях стационара и имеет риск осложнений. Поиск возможностей неинвазивной диагностики перфузионных нарушений привел авторов к идее использования ПЭТ-КТ в амбулаторных условиях при введении изотопа  $^{18}\text{F}$ -FMISO. Основываясь на механизме действия изотопа, маркирующего гипоксию, авторы предполагают, что исследование с использованием  $^{18}\text{F}$ -FMISO применимо для оценки как ишемических реперфузионных осложнений в ранние сроки после трансплантации печени, так и неэффективного артериального кровоснабжения в более отдаленном периоде. Подобных исследований в РФ не проводилось. Планируется исследовать пациентов с осложнениями, обусловленными перфузионными нарушениями в трансплантате печени в различные сроки после ТП.

$^{18}\text{F}$ -FMISO маркирует гипоксию в тканях солидных опухолей, накоплен опыт его применения в онкологии. РФП содержит молекулу нитроимидазола, меченную фтором-18 [9, 10]. После того как нитроимидазол попадает в клетку через кровоток, он может вступать в окислительно-восстановительные реакции под действием ксантиноксидазы. В нормальных клетках, не находящихся в состоянии гипоксии, восстановленная нитрогруппа может окисляться в исходное вещество с помощью  $\text{O}_2$ , что позволяет РФП выходить из клеток. При попадании в жизнеспособную клетку нитрогруппа нитроимидазола FMISO восстанавливается. В негипоксических клетках восстановленная молекула  $^{18}\text{F}$ -FMISO может окисляться, и следовательно, диффундировать из клетки, свободно циркулировать и в конечном итоге выводиться из организма. В клетках, находящихся в состоянии гипоксии, восстановленная нитрогруппа не может быть окислена. Она стабильно соединяется с некоторыми клеточными компонентами, таким образом фиксируя РФП в клетках. Накопление  $^{18}\text{F}$ -FMISO в тканях обратно пропорционально концентрации  $\text{O}_2$  в них. Затем расположение гипоксических тканей можно количественно визуализировать с помощью позитронно-эмиссионной томографии [11, 12]. Поглощение  $^{18}\text{F}$ -FMISO опухолями дает количественную карту гипоксии, которую можно использовать для повышения дозы при лучевой терапии. Было разработано несколько методов для количественной оценки и определения объемов опухолевой гипоксии: соотношение опухоли к крови (TBR), соотношение опухоли к нормальной ткани (TNR) и подходы к компарментальному моделированию [13].

Крупномасштабные клинические испытания с  $^{18}\text{F}$ -FMISO не проводились, однако из небольших исследований на ранних стадиях визуализации получены некоторые доказательства того, что использование  $^{18}\text{F}$ -FMISO для оценки гипоксии позволяет прогнозировать выживаемость и некоторые локо-регионарные показатели у больных раком головы и шеи,

при некоторых других видах рака. Использование изображений гипоксии для управления лучевой терапией является областью активных исследований [14].

Несмотря на возможность выявления гипоксии в опухолевых тканях, остаются нерешенными вопросы специфичности и чувствительности  $^{18}\text{F}$ -FMISO [15]. Кроме онкологии, существует научный интерес в области визуализации сердечной гипоксии. Такой опыт ограничен из-за минимального различия между мишенью и фоном, а также задержек визуализации из-за медленного клиренса крови [16].

Приводим клинический пример диагностики ишемического повреждения трансплантата печени методом ПЭТ-КТ с использованием  $^{18}\text{F}$ -FMISO. Данный опыт получен впервые в процессе отработки методики сканирования изображений печени.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Пациентке О. 1962 г. р. выполнена ТП по поводу сочетания первичного билиарного холангита с первичным склерозирующим холангитом с исходом в декомпенсированный билиарный цирроз (MELD-Na 20 б.) 06.05.2022 г. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России. В раннем послеоперационном периоде на 13-е сутки выявлен гемодинамически значимый стеноз нижней полой вены (НПВ), проведено стентирование НПВ. По данным ангиографии сохранялись признаки синдрома обкрадывания печеночной артерии. На 20-е сутки после ТП выполнена эмболизация ствола селезеночной артерии. После процедуры развилась лихорадка и системная воспалительная реакция на фоне инфарктов селезенки. Проводили инфузионную и антибактериальную терапию. На 38-е сутки пациентка была выписана на амбулаторное лечение с функционирующим трансплантатом печени. Течение отдаленного послеоперационного периода осложнилось формированием стриктуры общего желчного протока (ОЖП). Потребовались повторные госпитализации для проведения дренирующих процедур, баллонной пластики и стентирования ОЖП.*

*При контрольном ангиографическом исследовании НПВ стеноза не обнаружено. В дальнейшем наблюдался рецидив холангита, потребовалась антибактериальная терапия. Иммуносупрессивная двухкомпонентная терапия: такролимус пролонгированного действия и микофеноловая кислота.*

*На момент выполнения исследования ПЭТ-КТ с  $^{18}\text{F}$ -FMISO (27! мес. после ТП) лабораторные показатели, отражающие функцию печени, не отклонялись от нормы. Специальной подготовки перед исследованием не требовалось.  $^{18}\text{F}$ -FMISO вводили внутривенно из расчета 3,7 МБк на 1 кг массы тела. Исследования проведены на ПЭТ/КТ-сканере Siemens mCT40. (Siemens, ФРГ). Сканирование проводили два раза:*

через 90 и 180 мин после введения РФП. В первое сканирование входила зона от макушки до бедер (протокол «все тело»), во второе – только брюшная полость. Оба сканирования включали топограмму, КТ без контрастного усиления на свободном дыхании и регистрацию ПЭТ. Первое сканирование занимало примерно 20 мин, второе – 10 мин.

Изображения обрабатывали на рабочей станции AW Volume Share 7 (GE, США).

Для каждой серии изображений проведена реконструкция в трех плоскостях: аксиальной, корональной и сагитальной, а также в 3D. Дополнительно серии ПЭТ и КТ совмещали между собой (fusion) (рис. 1–3).

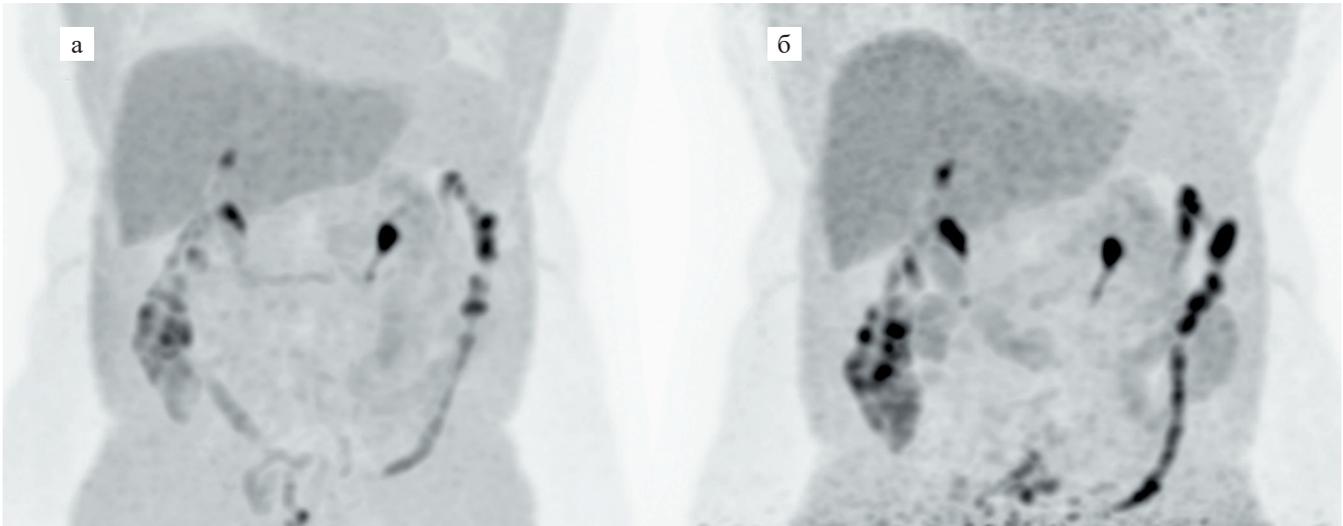


Рис. 1. 3D-изображения (проекция максимальной интенсивности) ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -FMISO: а – через 90 мин; б – через 180 мин. Определяется диффузное накопление препарата в печени. На 180-й мин отмечается более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й мин. Физиологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -FMISO в чашечно-лоханочных системах почек, по ходу толстой кишки

Fig. 1. 3D PET images (maximum intensity projection) with  $^{18}\text{F}$ -FMISO: а – at 90 minutes post-injection; б – at 180 minutes post-injection. Diffuse tracer uptake is evident in the liver, with higher tracer retention relative to background at 180 minutes compared to 90 minutes. Physiological uptake of  $^{18}\text{F}$ -FMISO is also noted in the renal pelvis and calyces, along the colon

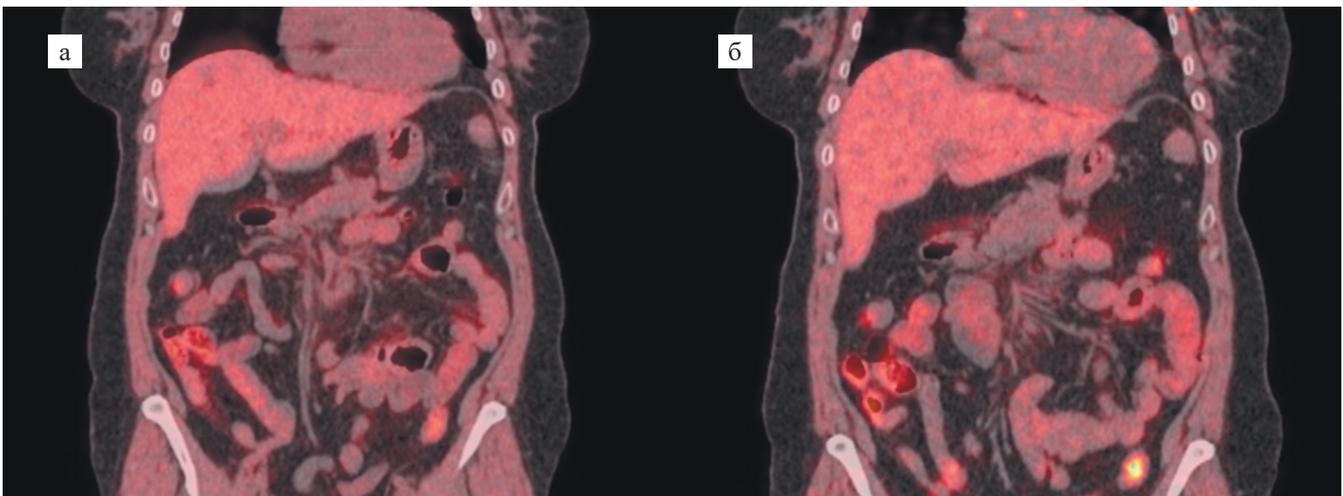


Рис. 2. Корональные совмещенные изображения ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -FMISO (КТ выполнена без контрастного усиления): а – через 90 мин; б – через 180 мин. Определяется диффузное накопление препарата в печени. На 180-й мин отмечается более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й мин. Физиологическое накопление  $^{18}\text{F}$ -FMISO по ходу толстой кишки

Fig. 2. Coronal fused PET/CT images with  $^{18}\text{F}$ -FMISO (native CT): а – at 90 minutes post-injection; б – at 180 minutes post-injection. Diffuse tracer uptake is evident in the liver, with higher tracer retention relative to background at 180 minutes compared to 90 minutes. Physiological uptake of  $^{18}\text{F}$ -FMISO along the colon is also observed

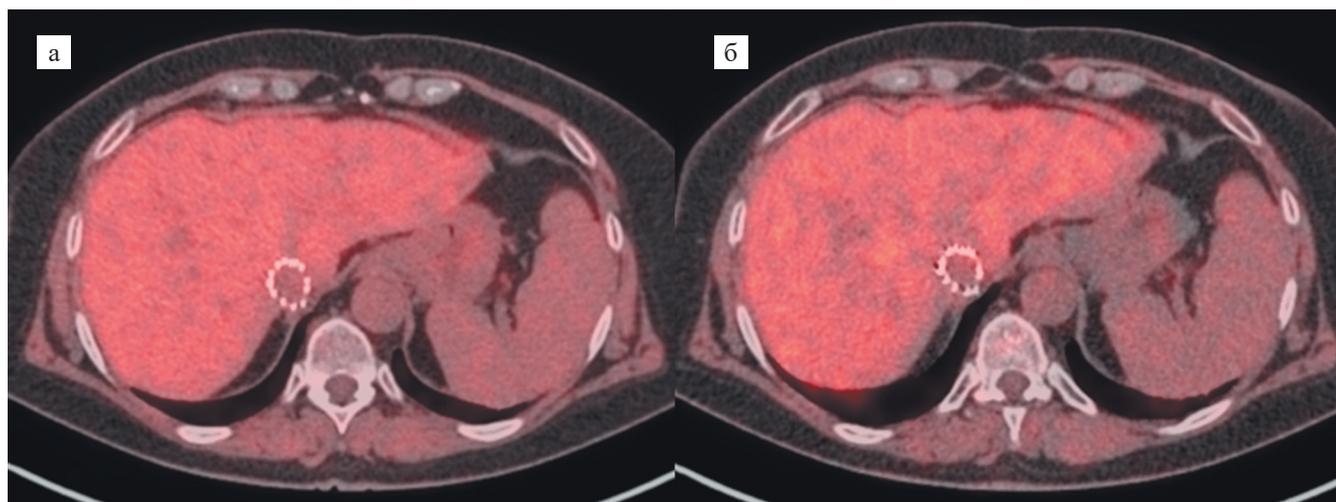


Рис. 3. Аксиальные совмещенные изображения ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -FMISO (КТ выполнена без контрастного усиления): а — через 90 мин; б — через 180 мин. Определяется диффузное накопление препарата в печени. На 180-й мин отмечается более сильная фиксация препарата в печени относительно фона, чем на 90-й мин

Fig. 3. Axial fused PET/CT images with  $^{18}\text{F}$ -FMISO (native CT): a – at 90 minutes post-injection; б – at 180 minutes post-injection. Diffuse tracer uptake is evident in the liver, with higher tracer retention relative to background at 180 minutes compared to 90 minutes

Накопление  $^{18}\text{F}$ -FMISO в печени оценивали на обоих исследованиях как визуально, так и с помощью полуколичественного метода оценки накопления РФП – SUV. На каждой ПЭТ-серии измерено максимальное и среднее значение SUV во всем объеме печени. За положительный результат исследования, а именно наличие гипоксии трансплантата, принимали увеличение среднего и максимального SUV на 180-й минуте по сравнению с 90-й минутой, получали две серии изображений: КТ и ПЭТ.

Поскольку подобное исследование ранее не проводилось, оценка полученных изображений оказалась непростой. В данном случае были основания, исходя из данных анамнеза пациентки, предполагать наличие гипоксии в трансплантате, несмотря на удовлетворительную его функцию. Как видно из представленных изображений (рис. 1–3), накопление РФП к 180-й мин от начала введения действительно было больше, чем на 90-й мин.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря полученным сведениям, подтвердившим наличие гипоксии в трансплантате печени у пациентки через 27 месяцев после пересадки, авторам методика представляется перспективной для диагностики изменений в трансплантате печени, приводящих к гипоксии, но требует дальнейшего уточнения, накопления материала для анализа как в раннем, так и отдаленном посттрансплантационном периодах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dar WA, Sullivan E, Bynon JS, Eltzschig H, Ju C. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms. *Liver Int.* 2019 May; 39 (5): 788–801. doi: 10.1111/liv.14091.
2. Zhai Y, Petrowsky H, Hong JC, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Ischaemia-reperfusion injury in liver transplantation – from bench to bedside. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Feb; 10 (2): 79–89. doi: 10.1038/nrgastro.2012.225.
3. Man K, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Fung PC, Liang TB et al. Graft injury in relation to graft size in right lobe live donor liver transplantation: a study of hepatic sinusoidal injury in correlation with portal hemodynamics and intra-graft gene expression. *Ann Surg.* 2003 Feb; 237 (2): 256–264. doi: 10.1097/01.SLA.0000048976.11824.67.
4. Esch JS, Jurk K, Knoefel WT, Roeder G, Voss H, Tustas RY et al. Platelet activation and increased tissue factor expression on monocytes in reperfusion injury following orthotopic liver transplantation. *Platelets.* 2010; 21 (5): 348–359. doi: 10.3109/09537101003739897.
5. Miyashita T, Nakanuma S, Ahmed AK, Makino I, Hayashi H, Oyama K et al. Ischemia reperfusion-facilitated sinusoidal endothelial cell injury in liver transplantation and the resulting impact of extravasated platelet aggregation. *Eur Surg.* 2016; 48: 92–98. doi: 10.1007/s10353-015-0363-3.
6. Liu J, Man K. Mechanistic Insight and Clinical Implications of Ischemia/Reperfusion Injury Post Liver Transplantation. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023; 15 (6): 1463–1474. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.003.
7. Golse N, Guglielmo N, El Metni A, Frosio F, Cosse C, Naili S et al. Arterial Lactate Concentration at the End of Liver Transplantation Is an Early Predictor of Primary

- Graft Dysfunction. *Ann Surg.* 2019 Jul; 270 (1): 131–138. doi: 10.1097/SLA.0000000000002726.
8. Моисеенко АВ, Поликарпов АА, Таразов ПГ, Гранов ДА. Первый опыт прямого перфузионного исследования трансплантата после ортотопической пересадки печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2020; 22 (3): 99–106. Moiseenko AV, Polikarpov AA, Tarazov PG, Granov DA. Initial experience in direct graft perfusion assessment following orthotopic liver transplant. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (3): 99–106. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-3-99-106>.
  9. Rajendran JG, Mankoff DA, O'Sullivan F, Peterson LM, Schwartz DL, Conrad EU et al. Hypoxia and glucose metabolism in malignant tumors: evaluation by [18F]fluoromisonidazole and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Clin Cancer Res.* 2004 Apr 1; 10 (7): 2245–2252. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-0688-3.
  10. Zschaek S, Steinbach J, Troost EG. FMISO as a Biomarker for Clinical Radiation Oncology. *Recent Results Cancer Res.* 2016; 198: 189–201. doi: 10.1007/978-3-662-49651-0\_10.
  11. Masaki Y, Shimizu Y, Yoshioka T, Tanaka Y, Nishijima K, Zhao S et al. The accumulation mechanism of the hypoxia-imaging probe «FMISO» by imaging mass spectrometry: possible involvement of low-molecular metabolites. *Sci Rep.* 2015 Nov 19; 5: 16802. doi: 10.1038/srep16802.
  12. Sorace AG, Elkassem AA, Galgano SJ, Lapi SE, Larimer BM, Partridge SC et al. Imaging for Response Assessment in Cancer Clinical Trials. *Semin Nucl Med.* 2020 Nov; 50 (6): 488–504. doi: 10.1053/j.semnucl-med.2020.05.001.
  13. Abdo R-alla, Lamare F, Allard M, Fernandez P, Bentourkia M. Delineation techniques of tumor hypoxia volume with <sup>18</sup>F-FMISO PET imaging. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings (NSS/MIC).* 2018: 1–5. doi: 10.1109/NSSMIC.2018.8824757.
  14. Lopes S, Ferreira S, Caetano M. PET/CT in the Evaluation of Hypoxia for Radiotherapy Planning in Head and Neck Tumors: Systematic Literature Review. *J Nucl Med Technol.* 2021 Jun; 49 (2): 107–113. doi: 10.2967/jnmt.120.249540.
  15. Wray R, Mauguen A, Michaud L, Leithner D, Yeh R, Riaz N et al. Development of <sup>18</sup>F-Fluoromisonidazole Hypoxia PET/CT Diagnostic Interpretation Criteria and Validation of Interreader Reliability, Reproducibility, and Performance. *J Nucl Med.* 2024 Oct 1; 65 (10): 1526–1532. doi: 10.2967/jnumed.124.267775. PMID: 39266287; PMCID: PMC11448606.
  16. Jagtap R, Asopa RV, Basu S. Evaluating cardiac hypoxia in hibernating myocardium: Comparison of <sup>99m</sup>Tc-MIBI/<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose and <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole positron emission tomography-computed tomography in relation to normal, hibernating, and infarct myocardium. *World J Nucl Med.* 2019 Jan-Mar; 18 (1): 30–35. doi: 10.4103/wjnm.WJNM\_16\_18. PMID: 30774543; PMCID: PMC6357711.

Статья поступила в редакцию 28.09.2024 г.  
The article was submitted to the journal on 28.09.2024