

И.А. Знаменский, А.К. Кондаков, А.В. Гречко**ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННАЯ ТОМОГРАФИЯ
С КИСЛОРОДОМ-15 В НЕВРОЛОГИИ.****ЧАСТЬ 1. ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ И ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР****I.A. Znamenskiy, A.K. Kondakov, A.V. Grechko****Positron Emission Tomography with Oxygen-15 in Neurology.
Part 1. Basic and Historical Review**

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Цель: Проанализировать историю возникновения и развития так позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с радиофармпрепаратами на основе кислорода-15 и определить границы её применения в настоящее время.

Материал и методы: Представлен обзор литературных источников, отобранных в международных библиографических базах данных.

Результаты: Показано, что ПЭТ с радиофармпрепаратами на основе кислорода-15 берет начало от перфузионных исследований головного мозга в начале 1960-х гг. Эти исследования, вышедшие на новый уровень в середине 1970-х гг. благодаря появлению технологии ПЭТ, позволили достаточно глубоко изучить патофизиологические основы ряда заболеваний головного мозга, преимущественно ишемического характера. В этой части обзора представлены основные методики ПЭТ с меченой водой и газообразными радиофармпрепаратами на основе кислорода-15.

Выводы: ПЭТ с радиофармпрепаратами на основе кислорода-15 в настоящее время — единственный прямой валидированный метод измерения ряда величин, характеризующих перфузию и функциональные способности головного мозга. Широкому распространению и внедрению этого метода препятствует необходимость применения большого количества технических дорогостоящих средств медицинской визуализации.

Ключевые слова: *позитронная эмиссионная томография, кислород-15, перфузия, головной мозг*

Purpose: A historical review of emergent technologies and the development of positron-emission tomography with radiopharmaceuticals based on oxygen-15 along with its application in contemporaneity.

Material and methods: The article presents a review of sources selected from international bibliographic databases.

Results: It is shown that positron-emission tomography with radiopharmaceuticals based on oxygen-15 originated from studies of brain perfusion in the early 1960th. With positron emission tomography invented in mid-1970s, these studies lead to deep exploration of pathophysiologic basis of a number of brain diseases, mainly ischemic type diseases. The article presents basic methods of positron-emission tomography with labelled water and gaseous radiopharmaceuticals based on oxygen-15.

Conclusion: Positron-emission tomography with radiopharmaceuticals based on oxygen-15 in contemporaneity is the only one direct validated method of measurement of a number of quantities characterizing the perfusion and functional capacity of the brain. The need to implement a large number of expensive technical measures prevents the wide application of this method.

Key words: *positron emission tomography, oxygen-15, perfusion, brain*

Введение

Обзор посвящен использованию позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с изотопом кислорода-15 (¹⁵O) в неврологической практике. В нем суммирован опыт применения ПЭТ с радиофармпрепаратами (РФП) на основе кислорода-15 в практике зарубежных научных и клинических центров.

Кислород-15 и радиофармпрепараты на его основе представляют большой интерес, так как являются естественным биомаркером экстракции кислорода из крови и потребления его тканями организма, в том числе головным мозгом. ПЭТ представляет не только возможность визуализации томографических срезов, отражающих распределение процессов экстракции и потребления кислорода тканями, но и позволяет ко-

личественно, а не качественно, оценивать регионарную концентрацию радиофармпрепарата в тканях.

Первая часть обзора посвящена основным сведениям о процессах, лежащих в основе физиологии распределения РФП в тканях головного мозга, а также историческим деталям появления, развития и становления ПЭТ, позволившей достаточно полно изучить механизмы такого распределения.

Методология поиска

В данный обзор включены статьи, обзоры, оригинальные исследования, опубликованные с 1960 г. по настоящее время, индексируемые в базах данных MedLine и РИНЦ. Поиск статей осуществлялся с использованием ресурса PubMed по ключевым сло-

вам «positron-emission tomography» (термин MeSH) и «oxygen-15». В поисковых системах РИНЦ и Google Scholar производился поиск русскоязычных статей с использованием ключевых слов « ^{15}O -вода», « ^{15}O -кислород», «позитронно-эмиссионная томография». Дополнительно осуществлялся поиск опубликованных данных исследований по библиографическим ссылкам в найденных статьях.

Таким образом, в исследование было включено 93 работы, из них 87 идентифицировано в базах данных, а 6 — при поиске по библиографическим ссылкам. В первой части работы использованы 35 источников.

Исторический обзор

Изотоп кислорода-15 — радионуклид, получаемый циклотронным способом, с периодом полураспада 2,1 мин, является самым долгоживущим из позитронно-излучающих радиоизотопов кислорода. Этот радионуклид претерпевает распад, испуская позитрон, аннигиляция которого со свободным электроном, находящимся в веществе, приводит к возникновению двух квантов аннигиляционного излучения с энергией 511 кэВ, которые возможно зарегистрировать с использованием двух включенных на совпадения детекторов. Сборки таких детекторов на основе, как правило, сцинтилляционных кристаллов, являются основной детектирующей частью ПЭТ-томографов [1]. Первый ПЭТ-томограф, предложенный в 1975 г., позволял реконструировать распределение концентрации позитронно-излучающих радионуклидов в ряде срезов исследуемых тканей [2].

Наиболее раннее упоминание о применении кислорода-15 для исследования живых существ опубликовано в 1957 г., когда этот радионуклид (в виде газообразного кислорода) был использован для оценки потребления кислорода опухолевыми клетками. В этом исследовании, проведенном еще до внедрения в клиническую практику гамма-камер и ПЭТ-томографов, визуализация распределения радионуклида в тканях достигалась методом авторадии [3].

Первые сообщения о применении кислорода-15 у человека относятся к 1960 г. Так, в работе Dollery и West описывается применение изотопа кислорода-15 в виде газообразного кислорода ($^{15}\text{O}_2$) и меченого углекислого газа (C^{15}O_2) для исследования регионарной экстракции газов в лёгких человека. Применение РФП на основе кислорода-15 и физиология его экстракции из воздуха в кровеносную систему также описаны в работе Dyson et al. [4]. В частности, в ней показано, что кислород-15, вдыхаемый в составе газовой смеси, может быть использован для исследования физиологии лёгких, и, кроме того, обладает большей степенью экстракции из воздуха в кровь,

чем стабильный изотоп кислорода-16. В ряде последующих работ были уточнены характеристики этого радионуклида для исследования функции легких [5–7].

В 1969 г. группа исследователей из Сент-Луиса впервые применила кислород-15 как средство оценки регионарной перфузии и экстракции кислорода в головном мозге человека [8]. Исследование проводилось после однократного вдыхания газовой смеси, содержащей меченый кислород, после чего с помощью включенных на совпадения двух детекторов регистрировалось время прохождения радиоактивного вещества через мозг. Была сформирована математическая модель кинетических параметров кровотока, однако оценить таким методом фракцию экстракции кислорода (OEF, oxygen extraction fraction), количественно характеризующую потребление кислорода тканями, было невозможно. Для уточнения этого параметра мозгового кровообращения в 1970 г. той же группой учёных был разработан метод внутриартериального введения меченных кислородом-15 эритроцитов с последующей регистрацией мозгового кровотока тремя парами детекторов, расположенных над полушариями головного мозга пациента [9]. Новая модель содержала быструю и медленную компоненты. Предполагалось, что после внутриартериального введения меченых эритроцитов фракция кислорода, поглощённая тканями из крови, метаболизируется путём связывания с ионами водорода, возникающими при работе системы цитохрома, и превращается в воду. Медленное вымывание поглощённой тканями и включенной в метаболизм части кислорода (в виде ^{15}O -воды) и создаёт медленную компоненту кинетики РФП, в то время как непоглощённая фракция кислорода, остающаяся в эритроцитах внутри капилляров, покидает головной мозг гораздо быстрее. Это позволяет оценивать фракцию экстракции кислорода в соответствующем положении детектора объёма мозга.

Разработанный Davis et al. метод анализа регионарного мозгового кровотока с использованием меченной кислородом-15 воды позволил при её внутриартериальном введении количественно оценивать скорость мозгового кровотока в единицах мл/г/мин, исходя из времени транзита воды [10]. H_2^{15}O в тканях головного мозга пропорциональна скорости кровотока, причем она быстрее вымывается из тех участков головного мозга, перфузия которых высока [11, 12]. Количественные оценки перфузии, фракции экстракции кислорода и содержания кислорода в крови (на основе серии взятия образцов венозной крови пациента во время исследования) были использованы для оценки величины CMRO_2 (cerebral metabolic rate of oxygen, скорость метаболизма кислорода в го-

ловном мозге) [9]. Исследования, устанавливающие взаимосвязь между объёмным мозговым кровотоком (CBV, cerebral blood volume) и скоростью мозгового кровотока (CBF, cerebral blood flow), были проведены на лабораторных животных [13], а затем перенесены на человека [14].

Несмотря на то, что внутриартериальное введение предоставляло уникальную информацию о скорости утилизации кислорода в тканях, его высокая инвазивность и неэффективность применения не-визуализирующих детекторов серьёзно ограничивали применение этого метода при оценке состояния головного мозга человека. Для дальнейшего развития этой методики была необходима технология, предоставляющая данные о распределении радионуклида в тканях с высоким пространственным разрешением. В то время ведущим визуализационным прибором была камера Ангера (гамма-камера), отличавшаяся низкой чувствительностью к регистрации квантов аннигиляционного излучения и не позволявшая регистрировать динамические процессы. Самым значительным преимуществом внутриартериального введения было то, что $CMRO_2$ можно было измерить путём анализа динамических кривых первого прохождения РФП через головной мозг. Технология вычисления физиологических параметров метаболизма кислорода с использованием другой техники, а именно неинвазивного однократного вдыхания газовой смеси, содержащей меченый кислород, требовала внесения поправок на экстракцию кислорода из воздуха и времени прохождения его по кровеносным сосудам. Применяя математические модели транспорта кислорода-15 к статистически небогатому материалу, исследователи обнаружили, что получавшийся результат подвержен большому влиянию статистического шума. Кроме того, требовалось внесение поправок для учета рециркуляции меченой воды, обуславливающих необходимость отбора проб венозной крови для анализа содержания РФП в течение некоторого времени [15]. Для преодоления этих трудностей был разработан метод, при реализации которого концентрация кислорода в тканях достигала равновесного состояния путём постоянного вдыхания меченого кислорода в составе газовой смеси [16]. С учетом периода полураспада кислорода, равного 2,1 мин, стабильное состояние достигалось через 8–9 мин, когда наступало динамическое равновесие между процессами доставки кислорода в головной мозг, его экстракцией, образованием меченой воды и вымыванием её из головного мозга. Преимуществом такого вида записи является возможность получения достаточного сигнала для формирования картины распределения радиоактивного изотопа кислорода в тканях голов-

ного мозга даже с использованием не-визуализирующих устройств [17, 18].

Такой же метод пригоден и для анализа распределения радионуклида в зависимости от степени использования кислорода тканями. Как его развитие был предложен метод оценки перфузионно-опосредованного распределения радиоиндикатора в тканях с использованием меченого кислородом углекислого газа. Математические модели для анализа результатов измерений этими методами опубликованы в 1976 г. [16]. Предложенный метод значительно упрощал количественную оценку CBF, CBV, OEF и $CMRO_2$, а его применимость была продемонстрирована в исследованиях на приматах. Это, в конечном итоге, привело к разработке планарной позитронной камеры [19], использованной для визуализации метаболических процессов в головном мозге человека [16].

Одним из ключевых патофизиологических явлений, представляющем интерес для исследователя функциональной активности головного мозга, является несовпадение между перфузией головного мозга и его физиологической функцией. Превосходство перфузии над функциональной активностью нейронов, называемое синдромом избыточной перфузии (luxury perfusion syndrome) и характерное для ряда заболеваний центральной нервной системы, впервые введено N.A. Lassen [20]. Существует и обратное явление, называемое синдромом обедненной перфузии (misery perfusion), при котором потребление кислорода тканью повышено на фоне значительно сниженной или даже отсутствующей перфузии [21].

Использование планарной гамма-камеры для качественного исследования несовпадений между перфузией и функциональными потребностями головного мозга проводилось при целом ряде заболеваний [23]. Наличие такого несовпадения было показано при инсульте [24, 25] и опухолях головного мозга [26], а совпадение дефектов перфузии и функциональных потребностей головного мозга — при поражении ЦНС системной красной волчанкой [27] и при болезни Паркинсона [28].

Объёмная визуализация распределения активности радиофармпрепарата в головном мозге стала возможной после изобретения технологии позитронно-эмиссионной томографии в 1975 г. [2]. Внедрение этого метода позволило напрямую количественно оценивать регионарные показатели фракции экстракции кислорода, утилизации кислорода тканями головного мозга и скорость мозгового кровотока.

ПЭТ в равновесном состоянии транспорта ^{15}O активно использовалась во второй половине 1970-х и в начале 1980-х гг. разными группами исследователей с целью количественной оценки утилизации кисло-

рода, его экстракции из крови и перфузии головного мозга. Дальнейшая валидация метода была произведена в доклинических экспериментах на лабораторных животных, в том числе на собаках в исследовании Rhodes et al. [29] и на приматах Baron et al. [30] и Steinling et al. [31].

Основные методики ПЭТ с радиофармпрепаратами на основе кислорода-15

Проведение ПЭТ с РФП на основе кислорода-15, как правило, связано с научными исследованиями, поэтому технологии проведения томографии обычно подбираются таким образом, чтобы наилучшим образом решить конкретную научную задачу.

В литературе в качестве рекомендуемого приведен следующий протокол. При исследованиях с использованием $H_2^{15}O$, для каждого из 8 последовательных сканирований, проводимых с 20-минутным интервалом, 550–750 МБк РФП вводится через автоматический инжектор в виде болюса. Одновременно с этим в течение 4 мин проводится отбор проб артериальной крови пациента со скоростью 6 мл/мин и регистрацией ПЭТ в виде 23 кадров (10 кадров по

3 с, 3 кадра по 10 с, 4 кадра по 15 с, 6 кадров по 20 с). Полученные данные оцениваются при помощи многокамерной модели с использованием кривой, полученной при заборе артериальной крови, в качестве входной функции для модели [32].

При исследованиях с использованием меченых газообразных агентов, $^{15}O_2$ и $C^{15}O_2$, РФП в виде газа подаётся потоком 370 МБк/мин со скоростью 80 мл/мин и 185 МБк/мин со скоростью 60 мл/мин, соответственно. Подача газа осуществляется вместе с потоком воздушной смеси со скоростью 200 мл/мин через пластиковую дыхательную маску. Равновесие считается достигнутым через 12 мин, после чего следует ПЭТ-сканирование до набора 1,5–2,5 млн истинных совпадений при сканировании с меченым кислородом и 2–4 млн совпадений при сканировании с меченым углекислым газом [32].

Лучевая нагрузка при проведении таких исследований составляет 0,0011 мЗв/МБк для меченой воды [33], а также 3 мЗв для меченого кислорода, 4 мЗв для меченого углекислого газа, 3,2 мЗв для меченого угарного газа (для газов доза рассчитана исходя из предположения, что исследование проведено в течение часа, при этом газ подаётся с активностью 37 МБк в литре воздуха) [34].

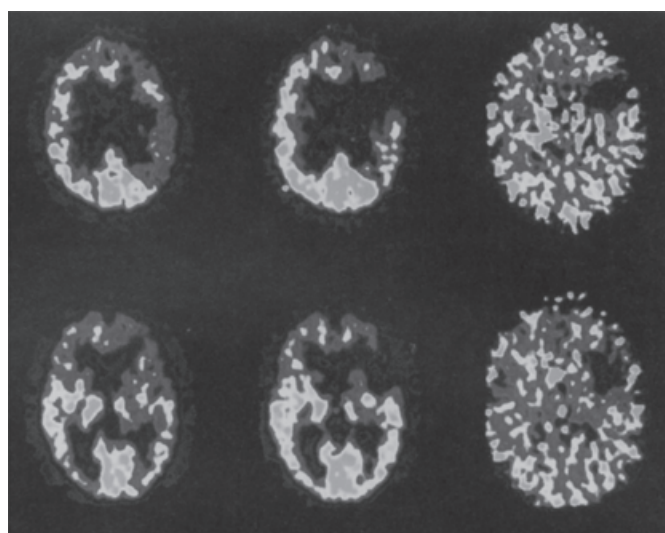
Динамическая ПЭТ

С развитием технологий создания ПЭТ-сканеров появилась возможность производить сбор информации из нескольких параллельных срезов по всему объему головного мозга. В 1984 г. группой учёных из Сент-Луиса, одного из ведущих ПЭТ-центров в области исследований головного мозга, был разработан метод, реализуемый путем вдыхания $^{15}O_2$ и последующей инъекции воды, меченой кислородом-15 [12]. Показания динамической ПЭТ с РФП на основе кислорода-15 оказались стабильны при исследовании в схожих условиях в другой день [35].

Тем не менее, динамические модели ПЭТ оказались более подвержены ошибкам, особенно в областях со сниженным кровотоком при инсульте [15].

Выводы

Изотоп кислорода-15 по настоящее время остаётся одним из ведущих биомаркеров для изучения утилизации кислорода тканями, вне зависимости от конкретного заболевания. Метод ПЭТ с кислородом-15 и радиофармпрепаратами на его основе рассматривается как золотой стандарт для исследования регионального мозгового кровотока, экстракции кислорода тканями и скорости его метаболизма, на основании которого производится калибровка других методов.



Относительная скорость кровотока CBF Относительная скорость утилизации кислорода $CMRO_2$ Относительная фракция экстракции кислорода OEF

Рис. 1. Позитронно-эмиссионная томография. Переметрические изображения в терминах рассчитанных параметров скорости мозгового кровотока, скорости утилизации кислорода и относительной фракции экстракции кислорода на основе двух ПЭТ-томограмм с ^{15}O -углекислым газом и ингаляционным применением $^{15}O_2$. Изображения демонстрируют сохранную скорость мозгового кровотока в левом полушарии при снижении скорости утилизации кислорода и, соответственно, сниженной фракцией экстракции кислорода (синдром избыточной перфузии). Изображение взято из [22]

Развитие метода позволило уточнить многие важные аспекты патофизиологии заболеваний головного мозга, в том числе ишемического характера, описать и документально зафиксировать существование некоторых особенностей перфузии головного мозга.

Стоит отметить также ограничения применения этого метода. В первую очередь, короткий период полураспада кислорода-15 позволяет использовать его только вблизи центров, обладающих специальным циклотроном для наработки этого радионуклида, что, в свою очередь, ведёт к увеличению материальных затрат на создание и поддержание работы такого центра. Этим обусловлено небольшое количество мировых центров, активно использующих и исследующих эту высокую радиологическую технологию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Saha G.B.* Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations. // In: "Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations". 2010, P. 97–116.
2. *Ter-Pogossian M.M., Phelps M.E., Hoffman E.J. et al.* A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). // *Radiology*, 1975, **114**, No. 1, P. 89–98.
3. *Ter-Pogossian M.M., Powers W.E.* The use of radioactive oxygen-15 in the determination of oxygen content in malignant neoplasms // *Radioisotopes in Scientific Research*. Vol 3: Proc. 1st UNESCO Internat. Conf. Paris: Pergamon, 1957, P. 625.
4. *Dyson N.A., Sinclair J.D., West J.B.* A comparison of the uptakes of oxygen-15 and oxygen-16 in the lung. // *J. Physiol.*, 1960, **152**, P. 325–336.
5. *Ter-Pogossian M., Spratt J.S., Rudman S. et al.* Radioactive oxygen-15 in study of kinetics of oxygen of respiration. // *Amer. J. Physiol.*, 1961, **201**, P. 582–586.
6. *Spratt J.S., Ter-Pogossian M., Rudman S. et al.* Radioactive oxygen-15 in the tracer study of oxygen transport. // *Surg. Forum*, 1961, **12**, P. 7–9.
7. *Asakura T., Yoshikawa H., Iio M. et al.* Comparison of the affinity of oxygen-15 and oxygen 16 to hemoglobin. // *J. Appl. Physiol.*, 1966, **21**, No. 3, P. 1091–1093.
8. *Ter-Pogossian M.M., Taveras J.M., Davis D.O.* A study of regional cerebral oxygen supply and utilization by means of radioactive oxygen-15. // *Recent Advances in the Study of Circulation*. Ed. *Taveras J.M., Fischgold H., Dilenge D.* – Springfield: Charles C. Thomas, 1969, P. 156–174.
9. *Ter-Pogossian M.M., Eichling J.O., Davis D.O. et al.* The measure *in vivo* of regional cerebral oxygen utilization by means of oxyhemoglobin labeled with radioactive oxygen-15. // *J. Clin. Invest.*, 1970, **49**, No. 2, P. 381–391.
10. *Davis D.O., Ter-Pogossian M.P., Dichling J.O. et al.* The determination of regional cerebral blood flow by means of water labelled with radioactive oxygen-15. // *Trans. Amer. Neurol. Assoc.*, 1969, **94**, P. 244–245.
11. *Raichle M.E., Martin W.R., Herscovitch P. et al.* Brain blood flow measured with intravenous $H_2(^{15}O)$. II. Implementation and validation. // *J. Nucl. Med.*, 1983, **24**, No. 9, P. 790–798.
12. *Mintun M.A., Raichle M.E., Martin W.R. et al.* Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. // *J. Nucl. Med.*, 1984, **25**, No. 2, P. 177–187.
13. *Eichling J.O., Raichle M.E., Grubb R.L. et al.* *In vivo* determination of cerebral blood volume with radioactive oxygen-15 in the monkey. // *Circ. Res.*, 1975, **37**, No. 6, P. 707–714.
14. *Raichle M.E., Grubb R.L.J., Eichling J.O. et al.* Measurement of brain oxygen utilization with radioactive oxygen-15: experimental verification. // *J. Appl. Physiol.*, 1976, **40**, No. 4, P. 638–640.
15. *Baron J.-C., Jones T.* Oxygen metabolism, oxygen extraction and positron emission tomography: Historical perspective and impact on basic and clinical neuroscience. // *Neuroimage*, 2012, **61**, No. 2, P. 492–504.
16. *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. // *Brit. J. Radiol.*, 1976, **49**, No. 580, P. 339–343.
17. *Baron J.C., Comar D., Bousser M.G. et al.* Tomographic study in humans of blood flow and oxygen consumption of the brain by continuous inhalation of oxygen-15. Preliminary findings in cerebral ischemic accidents. // *Rev. Neurol.*, 1978, **134**, No. 10, P. 545–556.
18. *Lenzi G.L., Jones T., McKenzie C.G. et al.* Study of regional cerebral metabolism and blood flow relationships in man using the method of continuously inhaling oxygen-15 and oxygen-15 labelled carbon dioxide. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1978, **41**, No. 1, P. 1–10.
19. *Burnham C.A., Brownell G.L.* A multi-crystal positron camera. // *IEEE Trans. Nucl. Sci.*, 1972, **19**, No. 3, P. 201–205.
20. *Lassen N.A.* The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. // *Lancet* (London, England), 1966, No. 7473, P. 1113–1115.
21. *Baron J.C., Bousser M.G., Rey A. et al.* Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ^{15}O positron emission tomography. // *Stroke*, 1981, **12**, No. 4, P. 454–459.
22. *Cho I.-H., Hayashida K., Kume N. et al.* Visualization of pressure-dependent luxury perfusion in a patient with subacute cerebral infarction. // *Ann. Nucl. Med.*, 1998, **12**, No. 4, P. 217–220.

23. Lenzi G.L., Jones T., McKenzie C.G. et al. Study of regional cerebral metabolism and blood flow relationships in man using the method of continuously inhaling oxygen-15 and oxygen-15 labelled carbon dioxide. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1978, **41**, No. 1, P. 1–10.
24. Lenzi G.L., Jones T., McKenzie C.G. et al. Non-invasive regional study of chronic cerebrovascular disorders using the oxygen-15 inhalation technique. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1978, **41**, No. 1, P. 11–17.
25. Ackerman R.H., Correia J.A., Alpert N.M. et al. Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen-15. Initial results of clinicophysiology correlations. // Arch. Neurol., 1981, **38**, No. 9, P. 537–543.
26. McKenzie C.G., Lenzi G.L., Jones T. et al. Radioactive oxygen ^{15}O studies in cerebral neoplasms. // J. R. Soc. Med., 1978, **71**, No. 6, P. 417–425.
27. Pinching A.J., Travers R.L., Hughes G.R. Oxygen-15 brain scanning for detection of cerebral involvement in systemic lupus erythematosus. // Lancet, 1978, No. 8070, P. 898–900.
28. Lenzi G.L., Jones T., Reid J.L. et al. Regional impairment of cerebral oxidative metabolism in Parkinson's disease. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1979, **42**, No. 1, P. 59–62.
29. Rhodes C.G., Lenzi G.L., Frackowiak R.S.J. Measurement of CBF and CMRO_2 using the continuous inhalation of C^{15}O_2 and $^{15}\text{O}_2$. Experiment validation using CO_2 reactivity in the anaesthetised dog. // J. Neurol. Sci., 1981, **50**, No. 3, P. 381–389.
30. Baron J., Steinling M., Tanaka T. Quantitative measurement of CBF, oxygen extraction fraction (OEF) and CMRO_2 with the ^{15}O continuous inhalation technique and positron. // J. Cereb. Blood Flow Metab., 1981.
31. Steinling M., Baron J.C., Maziere B. et al. Tomographic measurement of cerebral blood flow by the ^{68}Ga -labelled-microsphere and continuous- C^{15}O_2 -inhalation methods. // Eur. J. Nucl. Med., 1985, **11**, No. 1, P. 29–32.
32. Kim E.E., Wong F.C.L. Protocol for PET Using ^{15}O water or gases and ^{11}C methionine. // Clinical PET and PET/CT. Ed. Kim E.E., Lee M.-C., Inoue T. et al. – New York, NY: Springer New York, 2013, P. 398.
33. Icrp. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Approved by the Commission in October 2007. // Ann. ICRP, 2008, **38**, No. 1–2, P. 1–197.
34. Bigler R.E., Sgouros G. Biological analysis and dosimetry for ^{15}O -labeled O_2 , CO_2 , and CO gases administered continuously by inhalation. // J. Nucl. Med., 1983, **24**, No. 5, P. 431–437.
35. Bremner J.P., van Berckel B.N.M., Persoon S. et al. Day-to-Day test–retest variability of CBF, CMRO_2 , and OEF Measurements Using Dynamic ^{15}O PET Studies. // Mol. Imaging Biol., 2010, **13**, No. 4, P. 759–768.

Поступила: 05.210.2015

Принята к публикации: 28.10.2015