

В.Ю. Усов^{1,2}, С.П. Ярошевский^{2,3}, Е.Э. Бобрикова⁴, В.Е. Сеницын⁵, Ю.Б. Лишманов²

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРОБЫ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА С АДЕНОЗИНТРИФОСФАТОМ ПО ДАННЫМ ОФЭКТ С ^{99m}Tc-ГМПАО У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ СОННЫХ АРТЕРИЙ

¹НИИ кардиологии Томского НИМЦ РАН, Томск

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

³Лоухская центральная районная больница, Карелия

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск

⁵МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Контактное лицо: Владимир Юрьевич Усов, e-mail: ussov1962@yandex.ru

РЕФЕРАТ

Введение: Ранее была предложена функциональная проба с внутривенным введением аденозинтрифосфата (АТФ) для оценки реактивности мозгового кровообращения и функциональной значимости стенозов внутренних сонных артерий на основе метода ОФЭКТ головного мозга (нейрОФЭКТ) с ^{99m}Tc-ГМПАО. Были выделены типы реакции кровотока головного мозга при ней, при различных соотношениях стенозов внутренних сонных артерий и степени ишемического повреждения головного мозга, оцениваемой по данным МРТ головного мозга. Однако прогностическое значение результатов АТФ-пробы мозгового кровотока в отношении нарушений мозгового кровообращения (НМК) остаются неизвестными.

Цель: Мы попытались в ретроспективном исследовании изучить прогностическое значение функциональной пробы мозгового кровотока с внутривенным введением АТФ в отношении риска последующих нарушений мозгового кровообращения.

Материал и методы: В ретроспективное исследование было включено 37 пациентов с атеросклеротическим стенозом сонных артерий, которым в 2002–2005 гг. выполнялись функциональные исследования мозгового кровотока с пробой с внутривенным введением раствора АТФ. Повреждение мозга количественно оценивалось по данным МРТ (Magnetom Open, Siemens) в T₂-взвешенном режиме, по разработанной ранее методике. Обозначая I_{liq} – интенсивность T₂-сигнала от ликвора в области желудочков мозга, I_{insult} – в области пораженного ишемией, а I_{norm} – в области непораженного головного мозга, объем пораженной ткани рассчитывался как сумма, взятая по всем срезам i, где видна зона повреждения мозга: $ОПТ = \sum_i d \cdot S_i \cdot [(I_{insult} - I_{norm}) / (I_{liq} - I_{norm})]$, где d – толщина среза, а S_i – площадь области ишемии на срезе i. Доля поврежденной ткани в физическом объеме области поражения тогда очевидна: $ДПТ = \{\sum_i d \cdot S_i \cdot [(I_{insult} - I_{norm}) / (I_{liq} - I_{norm})]\} / \{\sum_i d \cdot S_i\}$.

НейрОФЭКТ с ^{99m}Tc-ГМПАО (540 МБк) у каждого пациента проводилась в покое и на фоне пробы с внутривенным введением раствора аденозинтрифосфорной кислоты (100 мкг/кг веса, внутривенно медленно в течение 1 мин под контролем ЭКГ). Асимметрия кровотока головного мозга оценивалась в покое и при пробе с АТФ как индекс асимметрии накопления ^{99m}Tc-ГМПАО (ИА) – межполушарное отношение среднего счёта поглощения ^{99m}Tc-ГМПАО в бассейне средней мозговой артерии.

Результаты: В соответствии с ранее представленной классификацией пациенты были отнесены к одной из трех групп с разными типами реакции мозгового кровотока на пробу с АТФ.

У 14 лиц (тип 1) отмечалось симметричное распределение кровотока в покое (ИА=0,98±0,01), тогда как АТФ-тест вызывал асимметрию поглощения ^{99m}Tc-ГМПАО (ИА=0,91±0,04), за счет снижения на стороне стеноз-зависимого полушария (односторонний стеноз общей и/или внутренней сонных артерий, превышавший 55 %), без признаков повреждения коры мозга.

У 11 пациентов с ранее перенесенными ишемическими повреждениями головного мозга (тип 2), доказанными при МРТ, сонные артерии были полностью проходимы, в том числе после каротидной эндартерэктомии (5 пациентов) или после коррекции стеноза стентом (трое). Отмечалась асимметрия кровотока в покое (ИА=0,92±0,03). Проба с АТФ увеличивала кровоснабжение на стороне повреждения, если по данным T₂-взвешенной МРТ в области ишемии ДПТ<0,35. За счет этого в целом при АТФ-пробе происходило достоверное уменьшение асимметрии поглощения ^{99m}Tc-ГМПАО (ИА=0,96±0,03).

У 12 пациентов (тип 3) с преимущественно односторонним 50–90 % стенозом сонной артерии и перенесенным ишемическим инсультом на той же стороне (группа III) межполушарная асимметрия кровоснабжения мозга, отмеченная уже в покое (ИА=0,96±0,03), усиливалась (ИА=0,93±0,03) при аденозиновой пробе.

При анализе результатов двухлетнего наблюдения оказалось, что частые преходящие нарушения мозгового кровообращения, малые инсульты и инсульты развились только у пациентов, у которых аденозиновая проба индуцировала или усиливала межполушарную асимметрию накопления ^{99m}Tc-ГМПАО более чем на 5 % – четверо с типом реактивности 1, и трое – с типом реактивности 3.

Выводы: Таким образом, перфузионная нейрОФЭКТ в сочетании с функциональной пробой с АТФ может быть применена для выявления пациентов со сниженным резервом мозговой перфузии, у которых повышен риск ишемического нарушения мозгового кровообращения. Количественный анализ T₂-взвешенных МРТ-изображений дает оценку доли жизнеспособной ткани мозга в очаге перенесенной ишемии, у которой сохранена реактивность.

Ключевые слова: ^{99m}Tc-ГМПАО, тест с АТФ, нейрОФЭКТ, мозговой кровоток, каротидный атеросклероз, ишемический инсульт, прогнозирование

Для цитирования: Усов В.Ю., Ярошевский С.П., Бобрикова Е.Э., Сеницын В.Е., Лишманов Ю.Б. Прогностическое значение функциональной пробы мозгового кровотока с аденозинтрифосфатом по данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ГМПАО у пациентов с атеросклерозом сонных артерий // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 5. С. 86–93. DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-86-93

W.Yu. Ussov^{1,2}, S.P. Yaroshevskii^{2,3}, E.E. Bobrikova⁴, V.E. Sinitsyn⁵, Yu.B. Lishmanov²**Predictive Role of Cerebral Blood Flow Stress-Test with Adenosinotriphosphate Quantified with ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in Patients with Carotid Atherosclerosis**¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Medical Research Center, Tomsk, Russia²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia³Loukh Central District Hospital, Karelia, Russia⁴E.N. Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia⁵M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Contact person: W.Yu. Ussov, e-mail: ussov1962@yandex.ru

ABSTRACT:

Introduction: Previously, a functional test with intravenous administration of adenosine triphosphate (ATP) was proposed to assess the reactivity of cerebral circulation and the functional significance of internal carotid artery stenoses, with evaluation by brain SPECT (neuroSPECT) with ^{99m}Tc-HMPAO. The types of the reaction of the cerebral blood flow during it were identified, with different ratios of internal carotid artery stenoses and the degree of ischemic brain damage assessed according to brain MRI data. However, the prognostic value of the results of the ATP test of cerebral blood flow in relation to disorders of cerebral circulation (NMC) remains unknown.

Purpose: In a retrospective study, we tried to study the prognostic value of the ATP test of cerebral blood flow in relation to the risk of subsequent disorders of cerebral circulation.

Material and methods: The retrospective study included 37 patients with atherosclerotic stenosis of the carotid arteries, who in 2002–2005 underwent functional studies of cerebral blood flow with a sample with intravenous administration of ATP solution. Brain damage was quantified according to MRI data (Magnetom Open, Siemens) in a T₂-weighted mode, according to a previously developed technique. Denoting I_{liq} – the intensity of the T₂ signal from the cerebrospinal fluid in the ventricles of the brain, I_{insult} – in the area affected by ischemia, and I_{norm} – in the area of the unaffected brain, the volume of the damaged tissue (VDT) was calculated as the sum taken from all sections i , where the area of brain damage is visible: $VDT = \sum d \cdot S_i \cdot [(I_{insult} - I_{norm}) / (I_{liq} - I_{norm})]_i$, where d is the thickness of the slice, and S_i is the area of the ischemic area on the slice i . The quota of damaged tissue in the physical volume of the lesion area is then obviously equal to: $QD = \{ \sum d \cdot S_i \cdot [(I_{insult} - I_{norm}) / (I_{liq} - I_{norm})]_i \} / \{ \sum d \cdot S_i \}$. NeuroSPECT with ^{99m}Tc-HMPAO (540 MBq) in each patient was carried out at rest and with intravenous administration of ATP solution (100 μg / kg of weight, intravenously slowly for 1 min under ECG control). The asymmetry of the cerebral blood flow was evaluated at rest and in a sample with ATP as the ^{99m}Tc-HMPAO accumulation asymmetry index (AI) – the interhemispheric ratio of the average ^{99m}Tc-HMPAO absorption score in the middle cerebral artery basin.

Results: In accordance with the previously presented classification, patients were assigned to one of three groups – with different types of brain blood flow reaction to a stress test with ATP.

In 14 individuals (type 1), a symmetrical distribution of blood flow at rest was noted (AI=0.98±0.01), while the ATP test caused an asymmetry in the uptake of ^{99m}Tc-HMPAO (AI=0.91±0.04), due to a decrease on the side of the stenosis-dependent hemisphere (unilateral stenosis of the common and/or internal carotid arteries, exceeding 55%), without signs of damage to the cerebral cortex.

In 11 patients with previous ischemic brain injuries (type 2), proven by MRI, the carotid arteries were patent, including after carotid endarterectomy (5 patients) or after correction of stenosis with a stent (three). Rest asymmetry of blood flow was present (AI=0.92±0.03). The ATP test increased blood supply on the side of injury if, according to T₂-weighted MRI in the ischemic area, $QD < 0.35$. Due to this, in general, there was a significant decrease in the absorption asymmetry of ^{99m}Tc-HMPAO (AI=0.96±0.03) during the ATP test.

In 12 patients (type 3) with predominantly unilateral 50–90% carotid artery stenosis and ischemic stroke on the same side (group III), the hemispheric asymmetry of blood supply to the brain, noted already at rest (AI=0.96±0.03), increased (AI=0.93±0.03) with an adenosine test. When analyzing the results of a two-year follow-up, it turned out that frequent transient ischemic attacks, minor strokes and strokes developed only in patients in whom the adenosine test induced or increased the interhemispheric asymmetry of ^{99m}Tc-HMPAO accumulation by more than 5% – four with type 1 reactivity, and three with type 3 reactivity.

Conclusions: Thus, perfusion neuroSPECT with ^{99m}Tc-HMPAO and ATP stress-test can be employed to identify patients with a reduced reserve of cerebral perfusion, who have an increased risk of ischemic stroke. Quantitative analysis of T₂-weighted MRI gives an estimate of the proportion of viable brain tissue in the focus of the past ischemia, in which reactivity is preserved.

Keywords: ^{99m}Tc-HMPAO, ATP test, neuroSPECT, cerebral blood flow, carotid atherosclerosis, ischemic stroke, prognosis

For citation: Ussov WYu, Yaroshevskii SP, Bobrikova EE, Sinitsyn VE, Lishmanov YuB. Predictive Role of Cerebral Blood Flow Stress-Test with Adenosinotriphosphate Quantified with ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in Patients with Carotid Atherosclerosis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(5):86–93. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2022-67-5-86-93

Введение

Необходимость как можно более ранней диагностики атеросклеротических поражений сонных артерий и в целом артерий головного мозга, оценки их прогностической значимости в отношении развития инвалидизирующих нарушений мозгового кровообращения является вполне очевидной, поскольку мозговые инсульты устойчиво занимают 2–3 место среди всех причин смерти и утраты трудоспособности в различных группах взрослого населения [1, 2]. При этом, наряду с все более точной и диагностически чувствительной визуализацией собственно атеросклеротических поражений стенки ар-

терий средствами ультразвуковой диагностики [3] и магнитно-резонансной томографии (МРТ) [4], значительное внимание уделяется разработке функциональных методов оценки резервно-компенсаторных возможностей артериальной системы мозгового кровообращения. Их общий принцип неизменен уже несколько десятилетий и состоит в том, чтобы обеспечить максимальную дилатацию артерий малого калибра и артериол (т. е. минимизировать их сосудистое сопротивление) и за счет этого детально характеризовать роль механического сужения артерий атеросклеротической бляшкой (гемодинамическое сопротивление которой не подвержено медикамен-

тозному воздействию), в особенности, если есть возможность сравнить с противоположной, непораженной стороной [5]. Оценка таких воздействий на кровоток в артериях как правило осуществляется средствами УЗИ [6], а в отношении тканевого кровотока мозга – средствами ОФЭКТ с маркером мозгового кровотока ^{99m}Tc -гексаметилпропиламиноксимом (^{99m}Tc -ГМПАО), или различных методик динамической МРТ, которые сегодня приобретают наиболее широкое распространение [7].

Для достижения такого вазодилатирующего эффекта используются функциональные воздействия – в первую очередь дыхание смесями с повышенным содержанием CO_2 – по типу дыхательного устройства «карбоник» [6, 8], или фармакологические препараты с очевидным, выраженным и, желательным, церебрально – селективным воздействием на мелкие артериальные и артериолярные сосуды – диамокс (инъекционная форма диакарба) [9, 10], или аденозин [11, 12]. Аденозин, воздействуя на сосудистые рецепторы AR_2 в головном мозге, вызывает сильную сосудорасширяющую реакцию, даже бо́льшую, чем в микрососудистом русле миокарда [13, 14]. Для функциональных исследований миокардиального кровотока проба с аденозином используется достаточно широко [15].

Будучи впервые использован для функциональной оценки мозгового кровотока еще в середине 90-х гг. [11], аденозин оказался вполне приемлемым для оценки гемодинамической значимости не только коронарных, но и каротидных стенозов [16], и впоследствии использовался для функциональных исследований мозгового кровотока при различных патологиях и тяжести повреждения мозга [17, 18]. Однако прогностическое значение пробы с аденозином при этом практически не изучалось. Кроме того, именно раствор аденозина для внутривенного введения весьма труднодоступен и на сегодня не зарегистрирован в России. Напротив, раствор аденозинтрифосфата (АТФ), чрезвычайно близкий к аденозину по фармакологическим эффектам [14], разрешен к внутривенному введению и может быть использован как угодно широко. АТФ и аденозин по фармакологическим свойствам близки, поскольку дефосфорилирование АТФ в крови при внутривенном введении происходит чрезвычайно быстро и далее действует уже дефосфорилированный аденозин [14].

Цель исследования – изучить прогностическое значение пробы с внутривенным введением АТФ, в отношении предсказания нарушений мозгового кровообращения у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, при оценке методом ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ГМПАО.

Материал и методы

Пациенты

Исследование носило ретроспективный характер, и именно ретроспективный анализ групп пациентов с различным неврологическим исходом обусловил использование нейрОФЭКТ с ^{99m}Tc -ГМПАО как основного томографического метода. Всего в исследование были включены 37 пациентов с распространенным атеросклерозом, с поражением в том числе внутренних сонных артерий, которым по данным ультразвукового доплеровского исследования и затем магнитно-резонансной ангиографии сонных артерий и/или катетеризационной рентгеновской ангиографии (как составляющей ангиографического коронарографического и вентрикулографического исследования) был выставлен диагноз каротидного атеросклероза, со стенозированием просвета сосуда 45–75 %. При этом

неврологическая симптоматика как таковая практически отсутствовала у 14 (38 % от общего числа обследованных), переходящие нарушения кровообращения и малые инсульты были отмечены у 9 (24 %), и развернутые ишемические инсульты с последующим стойким неврологическим дефицитом – у 14 (38 %). Лишь у меньшинства этих последних – у 5 из 14 лиц, ранее перенесших ишемический инсульт, имел место гемодинамически значимый атеросклеротический стеноз внутренней сонной артерии 60–75 % по поперечнику, при этом однако им в течение последующих двух лет наблюдения каротидная эндартерэктомия по различным причинам личного характера (отсутствие согласия пациента) выполнена не была.

Магнитно – резонансная томография головного мозга

У всех пациентов была выполнена МРТ головного мозга с получением T_1 - и T_2 -взвешенных изображений (ВИ), на МР-томографе Magnetom Open (0,22 Т, Siemens Medical) в T_1 и T_2 -взвешенных режимах и в режиме протонной плотности. Во всех случаях параметры исследования были неизменными (при T_1 : $\text{TR}=680$ мс, $\text{TE}=40$ мс; при T_2 : $\text{TR}=6000$ мс, $\text{TE}=117$ мс). По данным количественной обработки T_2 -ВИ, как детально было представлено ранее [19], рассчитывались величины объема поврежденной ткани в очагах перенесенных ранее ишемических повреждений мозга, как представлено на рис.1. При этом использовался тот факт, что интенсивность T_2 -ВИ ткани мозга тем ближе к интенсивности ликвора в просвете желудочков, чем больше доля поврежденной ткани в данном регионе. Тогда, обозначая интенсивности T_2 -ВИ в области ишемии как I_{insult} , в области нормальной ткани как I_{norm} , а в области ликвора – как I_{liq} , объем поврежденной ткани мозга VDT рассчитывается как:

$$VDT = \sum_i d \cdot S_i \cdot \left\{ \frac{I_{\text{insult}} - I_{\text{norm}}}{I_{\text{liq}} - I_{\text{norm}}} \right\}_i,$$

где d – толщина среза МР-томограммы, с учетом межсрезового шага, S_i – площадь области ишемии на i -м срезе. Выделение соответствующих регионов показано на рис.1.

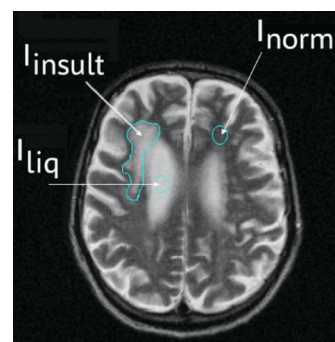


Рис. 1. Выделение зон ишемического повреждения, ликвора и неповрежденного нормального мозга на томосрезе МРТ головного мозга в T_2 -взвешенном режиме

Fig. 1. Selection of zones of ischemic damage, cerebrospinal fluid and intact normal brain on the MRI tomoslice of the brain in T_2 -weighted mode

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга (НейрОФЭКТ) с ^{99m}Tc -ГМПАО

У всех пациентов нейрОФЭКТ с ^{99m}Tc -ГМПАО выполнялась дважды: исходно в покое и спустя два дня – с введением радиофармпрепарата на пике нагрузочного внутривенного теста с АТФ. При этом раствор АТФ (10 мг/мл, ампулы по 1 мл, пр-ва ООО Эллар, Россия) вводился внутривенно медленно через предварительно установленную канюлю в течение 1 мин из расчета 100 мкг/кг массы тела, при положении пациента лежа на сцинтиграфическом столе перед помещением непосредственно под детекторную систему для проведения нейрОФЭКТ.

Препарат ^{99m}Tc -ГМПАО, полученный путем меченая элюатом ^{99m}Tc стандартных наборов Seretes производства Nyscomed-Amersham (Англия), либо Теохим производства НПФ Диамед (Россия), активностью 740 МБк вводился внутривенно, не позднее 5 мин после приготовления. Голова пациента размещалась при проведении ОФЭКТ таким образом, чтобы прямая зрачок – наружное слуховое отверстие была перпендикулярна оси вращения детектора. НейрОФЭКТ головного мозга проводилось на томографической гамма-камере “Omega 500” (Техникер, США-ФРГ) с компьютерной системой СЦИНТИ 3.3 (НПК Гелмос, Россия), при этом был установлен высокоразрешающий низкоэнергетический (140 кэВ) коллиматор. ОФЭКТ проводилась с записью 64 планарных проекций на оборот детектора 360° , в матрицу 64×64 элемента изображения, с радиусом вращения детектора 25–26 см, спустя 15–17 мин после введения ^{99m}Tc -ГМПАО. Размер элемента изображения составлял во всех исследованиях $8 \times 8 \times 8$ мм. Время экспозиции на одну проекцию составляло 15–20 с, на каждую из них при этом накапливалось более 70 тыс. импульсов сцинтиляционного счета. Суммарный счет на все исследование составлял более 5,0 млн имп. Методом обратного проецирования формировалось 12–15 поперечных срезов, охватывающих весь головной мозг. Асимметрию кортикального кровотока количественно оценивали как индекс асимметрии (ИА) – отношение средних значений по регионам кровоснабжения средней мозговой артерии, с расчетом его в покое и при нагрузочной пробе с АТФ. Типичная картина асимметрии мозгового кровотока, индуцированной пробой с АТФ, представлена на рис. 2.

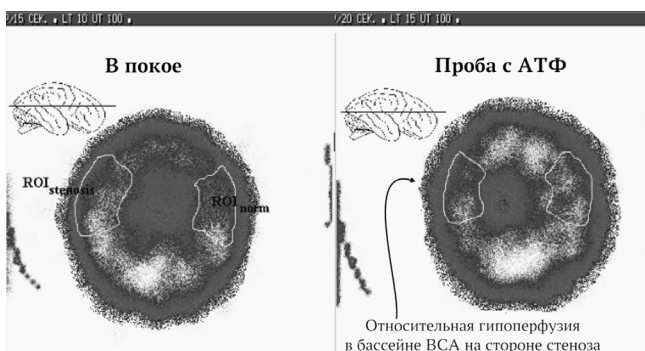


Рис. 2. Картина томосреза перфузионной нейрОФЭКТ в покое – скан представлен слева, и при пробе с АТФ – справа. Асимметрия мозгового кровотока в бассейнах СМА за счет относительного снижения в правом полушарии при пробе с АТФ

Fig. 2. The picture of the tomoslice of perfusion neuroSPECT at rest is on the left, and at the stress-test with ATP intravenously – on the right. The asymmetry of cerebral blood flow in the middle cerebral artery region is visible due to a relative decrease on the right at test with ATP

Статистическая обработка данных с использованием для межгруппового сравнения параметрического критерия Стьюдента для непарных выборок проводилась с использованием пакета для обработки и графического представления данных Origin 6.1. (OriginLab. Corp.).

Результаты и обсуждение

В целом, у всех наших пациентов при проведении АТФ-пробы картина мозгового кровотока могла быть отнесена к одному из ранее выделенных типов реакции мозгового кровотока на функциональную пробу с внутривенным введением АТФ [20]. Кратко представим их.

Тун 1 (14 пациентов) характеризовался практически симметричной картиной распределения ^{99m}Tc -ГМПАО в покое (ИА = $0,99 \pm 0,01$) и относительным снижением накопления ^{99m}Tc -ГМПАО в полушарии на стороне стеноза по сравнению с интактным при АТФ-тесте (ИА = $0,91 \pm 0,04$). В эту группу входили пациенты с односторонним стенозом внутренней сонной артерии более 50 % без признаков неврологического дефицита и без признаков заметного повреждения мозга на МР-томограммах. Типичная картина в покое и при тесте с АТФ у таких пациентов представлена на рис.3.

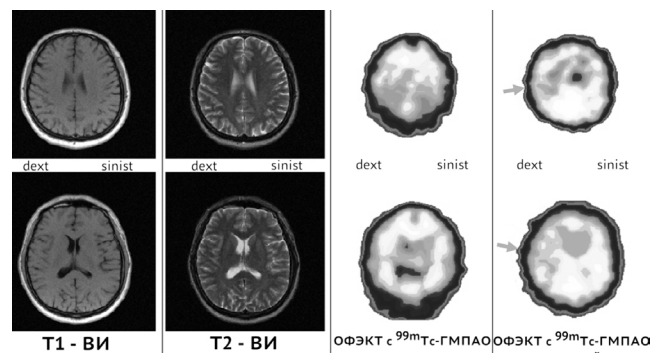


Рис. 3. Тип 1 реакции мозгового кровотока на пробу с АТФ при каротидном атеросклерозе. Отсутствующая в покое асимметрия мозгового кровотока, появляется при проведении пробы с АТФ за счет относительного снижения на стороне стеноза внутренней сонной артерии. Зона относительного снижения кровотока в бассейне правосторонней внутренней сонной артерии при проведении пробы с АТФ отмечена толстой стрелкой

Fig. 3. Type 1 of reaction of cerebral blood flow to the ATP stress test in carotid atherosclerosis. The asymmetry of cerebral blood flow, absent at rest, appears during the test with ATP due to a relative decrease on the side of the stenosis of the internal carotid artery. The zone of relative decrease in blood flow in the perfusion region of the right-sided internal carotid artery during the ATP test is marked with a thick arrow

Тун 2 отмечался у пациентов ($n=11$) с сохранным просветом общих и внутренних сонных артерий (степень стеноза 30 % и менее), в том числе после проведенной ранее каротидной эндартерэктомии (у пяти) или стентирования (у двух), при этом также отмечались признаки перенесенных ранее инсультов, очевидные на МР-томограммах, соответствующие повреждению неврологические нарушения и снижение кровотока в покое на стороне перенесенного поражения, так что в покое индекс асимметрии составлял ИА = $0,91 \pm 0,03$). При проведении теста с АТФ кровотоки увеличивались, так что межполушарная асимметрия накопления ^{99m}Tc -ГМПАО уменьшалась до ИА = $0,96 \pm 0,03$. При этом кровотоки увеличивались только в тех областях, где доля поврежденной ткани составляла не более 1/3 физического объема региона. В зоне с долей повреждения более 0,35 при проведении пробы с АТФ могло происходить дальнейшее снижение локального

поглощения ^{99m}Tc-ГМПАО. Типичный пример реакции на пробу с АТФ по типу 2 представлен на рис. 4.

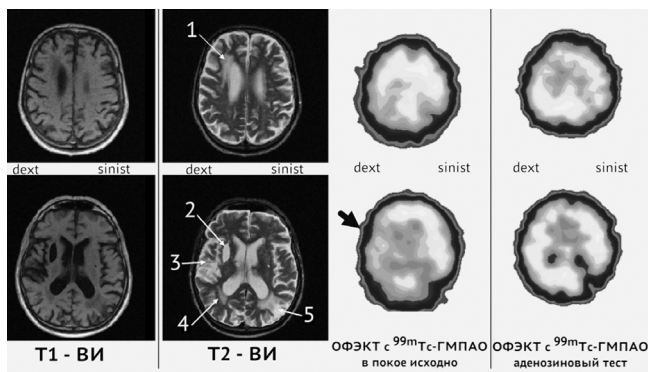


Рис. 4. Тип 2 реакции мозгового кровотока на пробу с внутривенным введением АТФ, когда в покое наблюдается асимметрия мозгового кровотока за счет сниженного кровотока в очагах перенесенных ишемических инсультов (различные очаги отмечены стрелками 1–4 справа и стрелкой 5 – слева), несмотря на полностью восстановленную при каротидной эндартерэктомии проходимость внутренней сонной артерии. На томосрезе нейрОФЭКТ с ^{99m}Tc-ГМПАО в покое зона относительного снижения в правом полушарии отмечена толстой стрелкой. При проведении пробы с АТФ асимметрия компенсируется за счет полной вазодилатации и прироста кровотока, в данном случае – справа

Fig. 4. Type 2 of cerebral blood flow reactivity to intravenous ATP test, when at rest there is an asymmetry of cerebral blood flow due to reduced blood flow in the foci of ischemic strokes (various foci are marked with arrows 1–4 on the right and arrow 5 on the left), despite the patency of the internal carotid artery completely restored during carotid endarterectomy. On a neuroSPECT tomoslice with ^{99m}Tc-HMPAO at rest, the zone of relative decrease in the right hemisphere is marked with a thick arrow. When carrying out a test with ATP, the asymmetry is compensated by complete vasodilation and an increase in blood flow, in this case, on the right

Тип 3 реакции на пробу с АТФ (пример – на рис. 5) был представлен у пациентов с монолатеральным некритическим стенозом ВСА при степени сужения 0,4–0,6 (n=12), у которых ранее имели место преходящие ишемические нарушения или ишемические инсульты в

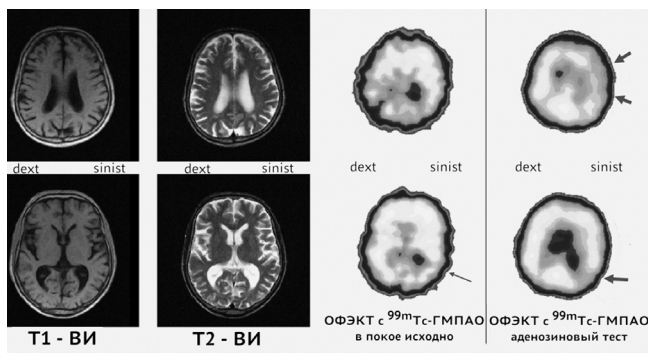


Рис. 5. Тип 3 реакции мозгового кровотока на пробу с АТФ. Имеющаяся в исходном состоянии в покое умеренная асимметрия кровотока мозга за счет снижения на стороне атеросклеротического поражения внутренней сонной артерии и перенесенного здесь же нарушения мозгового кровообращения при проведении пробы с АТФ усиливается. У представленного здесь пациента имеющаяся в покое асимметрия – снижение кровотока в задневисочной и заднебоковой теменной области слева (отмечена тонкой стрелкой) – при проведении пробы с АТФ усиливается и охватывает теменную область слева (отмечены толстой стрелкой)

Fig. 5. Type 3 of reaction of cerebral blood flow to stress-test with ATP. The moderate asymmetry of the blood flow of the brain present at rest due to a decrease on the side of the atherosclerotic lesion of the internal carotid artery and of past stroke or TIAs, increases at the ATP test. The patient presented here has an asymmetry at rest – a decrease in blood flow in the posterolateral and lateral parietal areas on the left (marked with a thin arrow) – at the ATP test it increases and extends to the parietal area on the left hemisphere (marked with a thick arrow)

стеноз-зависимой гемисфере. При этом заметная уже в покое при ОФЭКТ с ^{99m}Tc-ГМПАО асимметрия полушарного кровотока (в среднем $0,96 \pm 0,01$) затем, при пробе с АТФ, усиливалась до $0,93 \pm 0,02$.

В ходе последующих двух лет после проведения проб с АТФ ишемические эпизоды были отмечены у трех пациентов как многократные транзиторные ишемические атаки, причем у одного из них в итоге развился спустя 15 мес после момента исследования ишемический инсульт; у двух пациентов – как малые инсульты, и у одного пациента – как ишемический инсульт спустя 6 мес после момента исследования. При этом четверо из них относились к группе с первым типом реакции на пробу с АТФ, а трое – к группе с третьим типом реакции, как представлено в табл. 1 ниже. У всех этих пациентов проба с АТФ индуцировала или усиливала межполушарную асимметрию поглощения ^{99m}Tc-НМРАО (т. е. асимметрию мозгового кровотока) на пике пробы более чем на 5%. Всего таких пациентов с АТФ-индуцируемой асимметрией кровотока более 5% среди всех обследованных было 13, причем только у 6 из них в течение двух лет не развились эпизоды нарушений мозгового кровообращения, тогда как у семи, как детально представлено в табл. 1, развились.

Таблица 1
Случаи неврологических нарушений при двухлетнем наблюдении у пациентов с различными типами реактивности мозгового кровообращения при пробе с АТФ, по данным нейрОФЭКТ с ^{99m}Tc-ГМПАО

Cases of neurological disorders during two-year follow-up in patients with various types of cerebral circulation reactivity in ATP test, evaluated with neuroSPECT with ^{99m}Tc-HMPAO

	Тип 1 (n=14)	Тип 2 (n=11)	Тип 3 (n=12)
Частые преходящие нарушения мозгового кровообращения	2	0	1
Малые инсульты	2	0	0
Инсульты	1	0	1
Всего	5 / 14	0 / 11	2 / 12

Использование функциональных нагрузочных проб является классическим подходом в радионуклидных исследованиях функциональных резервов органного кровотока с целью раннего выявления их истощения при развитии атеросклероза кровоснабжающих артерий, в первую очередь – для жизненно важных органов – сердца [5, 15] и мозга [9, 10]. Однако резерв кровоснабжения миокарда исследуется в рутинной клинической практике таким образом намного чаще [5, 21], нежели мозговой резерв кровотока, за некоторым исключением тех пациентов, которым выполняется каротидная эндартерэктомия [22]. Для радионуклидных исследования функционального резерва кровотока миокарда используются пробы с физической нагрузкой, введением дипиридамола, аденозина и его аналогов [5]. Исследования кровотока головного мозга с функциональными нагрузками чаще используются в физиологических экспериментах с изолированными мышечными и ментальными пробами [23]. Метаболический тест с ингибитором карбангидразы диакарбом (инъекционная форма – диамокс) практически отошел в прошлое [9]. В ультразвуковых исследованиях мозгового артериального кровотока школой проф. В.П. Куликова в Барнауле разработан целый ряд тестов с варьированием содержания углекислого газа в вдыхаемой смеси и оценкой изменений при этом характеристик артериального мозгового кровотока [23, 24], доказавший свое диагностическое и прогностическое значение [10, 24].

При этом крайне важно, что метаболическим медиатором, вызывающим расширение артериол и снижение сосудистого сопротивления в собственно органе при функциональных нагрузках и стрессорном усилении локального метаболизма при большинстве нагрузочных проб, является аденозин [14]. Поскольку даже при внутривенном введении аденозин надежно проникает к тканевым рецепторам в сосудистой стенке и оказывает вазодилатирующий эффект, именно аденозин получил широкое распространение для функциональных исследований миокардиального кровотока [15]. Для функциональной оценки мозгового кровотока при сосудистой патологии каротидного бассейна он также вполне пригоден, что было предложено и подтверждено еще в 1995–1999 гг. [11, 25]. При этом в рутинной практике аденозин сегодня широко заменяется на АТФ для внутривенного введения, поскольку при внутривенном введении АТФ дефосфорилируется в течение секунд и превращается как раз в аденозин. Однако прогностическое значение патологических реакций мозгового кровотока при пробе с АТФ в отношении риска последующих ишемических нарушений – и в частности мозговых инсультов – оставалось неизученным, несмотря на расширившееся применение в последние годы не только перфузионной нейрОФЭКТ, но и методов перфузионной МРТ головного мозга.

Как можно видеть из представленных здесь нами результатов, функциональная проба мозгового кровотока с АТФ обладает несомненным прогностическим значением в отношении нарушений мозгового кровообращения (см. табл.1). Собственно ее результат определяется в каждом конкретном случае соотношением наличия гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии и способностью микроциркуляторного русла сохранной ткани головного мозга к вазодилатации под действием АТФ. При этом выделенные нами типы реакции 1 и 3 как раз и представляют собой ситуации сочетания значимого стеноза сонной артерии и наличия метаболически сохранной ткани мозга с высокой способностью к вазодилатации, впрочем в случае 3-го типа на фоне уже перенесенного повреждения относительно небольшого объема. Тип 2, напротив, представляет собой ситуации сниженного объема ткани мозга из-за перенесенного в прошлом ишемического эпизода, при полном отсутствии гемодинамического сопротивления самих сонных артерий, что позволяет при пробе с АТФ вполне адекватно увеличить мозговой кровоток на стороне поражения. Поэтому очевидно, что в течение последующих двух лет эпизоды ОНМК развились только у пациентов с реакциями по типу 1 и 3. Прирост степени асимметрии мозгового кровотока при пробе с АТФ более 5 % составляет эмпирический критерий, позволяющий прогнозировать у таких пациентов риск инсульта. Очевидно его следует рассматривать и применять в последующем в первую очередь у пациентов с «пограничными» стенозами сонных артерий. Тем более, что на практике у

пациентов вне острых нарушений кровообращения АТФ и аденозин – наиболее безопасные функциональные агенты [6, 15–16].

Однако, нельзя не отметить здесь некоторые очевидные ограничения, недостатки и необходимые векторы развития. Так, все наши пациенты не имели других, нециркуляторных поражений вещества головного мозга – в частности, перенесенных энцефалитов различного генеза, демиелинизирующих или травматических повреждений, нейрохирургических операций, никто не страдал психиатрическими заболеваниями. Однако в клинической практике вовсе избежать таких сочетаний немыслимо, поэтому настоятельно требуется оценка реактивности мозгового кровотока при пробе с АТФ именно при этих заболеваниях, в том числе при сочетании с атеросклерозом. Кроме того, на современных гамма-камерах с более высоким пространственным разрешением и возможностью топической количественной оценки накопления радиофармпрепарата в абсолютных единицах, как kBк/см^3 , критерии прогностически неблагоприятной реакции на пробу с АТФ – типов 1 и 3, несомненно будут уточнены.

В методическом плане следует подчеркнуть, что полученные результаты не связаны исключительно с применением нейрОФЭКТ, поскольку методы перфузионной МРТ распространены сегодня шире, чем перфузионной ОФЭКТ. Безусловно, обоснованно рассматривать здесь ОФЭКТ лишь как исследование, выполненное у конкретных пациентов годы, иногда многие, тому назад, и позволившее на основе их последующего наблюдения доказать прогностическую опасность очаговой гипоперфузии мозга, индуцируемой пробой с АТФ. Поскольку результаты оценки повреждения мозга и мозгового кровотока методами ОФЭКТ и МРТ коррелируют между собой с высокой достоверностью, обоснованно использовать пробу с АТФ и при перфузионной МРТ головного мозга. Учитывая современные возможности количественного расчета кровотока мозга средствами общедоступных МРТ и КТ с динамическим контрастным усилением, весьма рационально распространить использование пробы с АТФ и на эти методы исследования мозгового кровотока.

Заключение

Показано, что проба с внутривенным введением АТФ при перфузионной нейрОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ГМПАО является адекватным тестом для функциональных прогнозно-ориентированных исследований кровотока головного мозга у пациентов с распространенным атеросклерозом. Проба с АТФ может быть использована для выявления пациентов с сниженным перфузионным резервом головного мозга и повышенным риском ишемических нарушений мозгового кровообращения. Необходимо дальнейшее исследование диагностических возможностей теста с аденозинтрифосфатом для оценки резерва мозгового кровотока как средствами нейрОФЭКТ, так и перфузионной МРТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гайдар Б.В. Ишемия мозга как медицинская проблема // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 1999. № 1. С. 105–109.
2. Трофимова Т.Н., Козлова О.В. Лучевая диагностика 2019 в цифрах и фактах // Лучевая диагностика и терапия. 2020. Т.11, № 4. С. 96–99.
3. Генкель Б.Б., Салашенко А.О., Алексеева О.А., Шапошник И.И. Комплексная оценка сосудистой жесткости у больных с атеросклерозом периферических артерий // Атеросклероз и дислипидемии. 2016. № 4. С. 49–56.
4. Максимова А.С., Бобрикова Е.Э., Буховец И.Л., Плотников М.П., Усов В.Ю. Структура атеросклеротической бляшки как определяющий фактор цереброваскулярной реактивности при стенозирующем атеросклерозе сонных артерий // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2016. Т.31, № 2. С. 38–43.
5. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. Томск: STT, 2002. 416 с.
6. Заря А.Н., Куликов В.П. Сравнительная эффективность методов оценки цереброваскулярной CO_2 – реактивности //

- Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2016. № 2. С. 94–97.
7. Усов В.Ю., Плотников М.П., Шипулин В.М. Функциональная гамма-томографическая оценка мозгового кровотока при атеросклерозе брахиоцефальных артерий: радиофармацевтика, методика, клиническое значение // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1997. Т.42, № 4. С. 35–47.
 8. Куликов В.П., Каланова Л.А., Трегуб П.П. Потенцирование гиперкапнической гипоксии при комбинации с фармакологическими нейропротекторами // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т.65, № 3. С. 21–25. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.21–25.
 9. Джибладзе Д.Н., Бархагов Д.Ю. Гемодинамический резерв // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2005. Т.13, № 3. С. 63–71.
 10. Ступин И.Д., Тардов М.В., Кунельская Н.Л., Шнайдер Я.Э., Рудковский А.И., Заева З.О. Церебральный гемодинамический резерв при различных гемодинамических состояниях // Клиническая физиология кровообращения. 2015. № 4. С. 46–52.
 11. Ussov W.Yu., Vorozhtsova I.N., Shipulin V.M., Lishmanov Yu.B., Plotnikov M.P. Detection of Cerebrovascular Disease by Adenosine [^{99m}Tc]-HMPAO SPET Test in Asymptomatic Carotid Stenosis // Eur. J. Nucl. Med. 1995. V.22, No. 9. P. 32.
 12. Усов В.Ю., Ворожцова И.Н., Кривоногов Н.Г., Крылов А.Л., Лишманов Ю.Б., Плотников М.П., Шипулин В.М. Однофотонная эмиссионная томография головного мозга с ^{99m}Tc-ГМПАО в сочетании с внутривенной пробой с аденозином при стенозе внутренней сонной артерии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1996. Т.41, № 3. С. 51–54.
 13. Feng M.-G., Navar L.G. Afferent Arteriolar Vasodilator Effect of Adenosine Predominantly Involves Adenosine A2B Receptor Activation // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2010. V.299, No. 2. P. 310–315.
 14. Иванов А.Н., Попыхова Э.Б., Терешкина Н.Е., Степанова Т.В., Злобина О.В., Норкин И.А. Вазомоторная функция эндотелия // Успехи физиологических наук. 2020. Т.51, № 4. С. 82–104. DOI: 10.31857/S0301179820030066.
 15. Мочула А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б. Оценка резерва миокардиального кровотока с помощью динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда // Лучевая диагностика и терапия. 2017. № 2. С. 107–108.
 16. Плотников М.П., Усов В.Ю., Соколов А.А. Оценка гемодинамической значимости экстракраниальных стенозов сонных артерий методом аденозин-индуцированной вазодилатации в сочетании с перфузионной томосцинтиграфией мозга // Ангиология и сосудистая хирургия. 1997. Т.7, № 3. С. 36–45.
 17. Soricelli A., Postiglione A., Cuocolo A., De Chiara S., Ruocco A., Brunetti A., Salvatore M., Ell P.J. Effect of Adenosine on Cerebral Blood Flow as Evaluated by Single-Photon Emission Computed Tomography in Normal Subjects and in Patients with Occlusive Carotid Disease. A Comparison with Acetazolamide // Stroke. 1996. V.26, No. 9. P. 1572–1576.
 18. Ефимова И.Ю., Белокопытова Н.В., Трисс С.В., Лишманов Ю.Б. Перфузия головного мозга при артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // Клиническая медицина. 2007. Т.85, № 3. С. 33–37.
 19. Усов В.Ю., Бабиков В.Ю., Ярошевский С.П., Сухарева А.Е., Ефимова И.Ю., Плотников М.П., Лишманов Ю.Б., Беличенко О.И. Сравнение методов оценки объема церебрального повреждения при ишемическом инфаркте мозга по данным T2-взвешенной МРТ и перфузионной ОФЭКТ с ^{99m}Tc-Теоксимом // Вестник новых медицинских технологий. 2020. Т.27, № 4. С. 44–50. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16752.
 20. Усов В.Ю., Сеницын В.Е., Обрадович В., Драгутинович Г., Ефимова И.Ю., Плотников М.П., Карпов Р.С. Оценка реактивности кровотока головного мозга с помощью аденозиновой пробы у пациентов со стенозом сонных артерий по данным МРТ и эмиссионной томографии с ^{99m}Tc-ГМПАО // Вестник рентгенологии и радиологии. 2000. № 6. С. 4–9.
 21. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Гавриляк В.Г., Чеботарева Е.Н., Дзюбан А.С. Ишемическое прекондиционирование и возможности гипоксии-гипероксигенации // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2018. Т.3, № 3. С. 249–255.
 22. Буховец И.Л., Максимова А.С., Плотников М.П., Козлов Б.Н., Ворожцова И.Н., Усов В.Ю. Ультразвуковой контроль мозгового кровотока у больных со стенозом брахиоцефальных артерий до и после каротидной эндартерэктомии // Ангиология и сосудистая хирургия. 2018. Т.24, № 1. С. 66–71.
 23. Куликов В.П., Гречишников В.Н., Сидор М.В. Реакция мозговой гемодинамики на сочетанные стрессорные воздействия // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2005. Т.49, № 1. С. 7–8.
 24. Куликов В.П., Кузнецова Д.В. Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипоканию у людей. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013. Т.57, № 1. С. 41–44.
 25. Ussov W.Y., Plotnikov M.P., Yaroshevsky S.P., Shipulin V.M., Sokolov A.A. Evaluation of Hemodynamic Effects of Extracranial Carotid Stenoses by Adenosine-Induced Vasodilatation in Combination with ^{99m}Tc-HMPAO SPECT // Nuclear Medicine Review of Central and Eastern Europe. 1999. V.2, No. 1. P. 15–19.

REFERENCES

1. Gaydar B.V. Cerebral Ischemia as a Medical Problem. Vestnik Rossiyskoy Voenno-Meditsinskoy Akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 1999;1:105-109 (In Russian).
2. Trofimova T.N., Kozlova O.V. Radiology in Saint-Petersburg` 2019. Luchevaya Diagnostika i Terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2020;11;4:96-99 (In Russian).
3. Genkel B.B., Salashenko A.O., Alekseyeva O.A., Shaposhnik I.I. Integrated Assessment of Arterial Stiffness in Patients with Atherosclerosis of Peripheral Arteries. Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2016;4:49-56 (In Russian).
4. Maksimova A.S., Bobrikova Ye.E., Bukhovets I.L., Plotnikov M.P., Usov V.Yu. The Structure of Atherosclerotic Plaque as a Defining Factor of Cerebrovascular Reactivity in Patients with Carotid Atherosclerosis. Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal = The Siberian Medical Journal (Tomsk). 2016;31;2:38-43 (In Russian).
5. Dudko V.A., Karpov R.S. Ateroskleroz Sosudov Serdtsa i Golovnogogo Mozga = Atherosclerosis of Cardiac and Cerebral Vessels. Tomsk, STT Publ., 2002, 416 p. (In Russian).
6. Zarya A.N., Kulikov V.P. Comparative Efficiency of Methods for Assessing Cerebrovascular CO₂ Reactivity. Ultrazvukovaya i Funktsionalnaya Diagnostika. 2016;2:94-97 (In Russian).
7. Usov V.Yu., Plotnikov M.P., Shipulin V.M. Functional Gamma-Tomographic Assessment of Cerebral Circulation in Atherosclerosis of Brachiocephalic Arteries: Radiopharmaceuticals, Methodology, Clinical Significance. Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety. 1997;42;4:35-47 (In Russian).
8. Kulikov V.P., Kalanova L.A., Tregub P.P. Potentiation of the Protective Effect of Hypercapnic Hypoxia in Combination with Pharmacological Neuroprotective Agents. Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2021;65;3:21-25. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.21–25 (In Russian).
9. Dzhibladze D.N., Barkhatov D.Yu. Hemodynamic Reserve. Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = The Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry. Stroke. 2005;13;3:63-71 (In Russian).
10. Stulin I.D., Tardov M.V., Kunelskaya N.L., Shnayder Ya.E., Rudkovskiy A.I., Zaoyeva Z.O. Cerebral Hemodynamic Re-

- serve in Different Pathologic States. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Circulation*. 2015;4:46-52 (In Russian).
11. Ussov W.Yu., Vorozhtsova I.N., Shipulin V.M., Lishmanov Yu.B., Plotnikov M.P. Detection of Cerebrovascular Disease by Adenosine [^{99m}Tc-99m]-HMPAO SPET Test in Asymptomatic Carotid Stenosis. *Eur. J. Nucl. Med.* 1995;22;9:32.
 12. Usov V.Yu., Vorozhtsova I.N., Krivonogov N.G., Krylov A.L., Lishmanov Yu.B., Plotnikov M.P., Shipulin V.M. Single-Photon Emission Tomography of the Brain with ^{99m}Tc-HMPAO in Combination with an Intravenous Adenosine Test in Patients with Stenosis of the Internal Carotid Artery. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost = Medical Radiology and Radiation Safety* 1996;44;3:51-54 (In Russian).
 13. Feng M.-G., Navar L.G. Afferent Arteriolar Vasodilator Effect of Adenosine Predominantly Involves Adenosine A2B Receptor Activation. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2010;299;2:310-315.
 14. Ivanov A.N., Popykhova E.B., Tereshkina N.Ye., Stepanova T.V., Zlobina O.V., Norkin I.A. Vasomotor Function of Endothelium. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2020;51;4:82-104. DOI: 10.31857/S0301179820030066. (In Russian).
 15. Mochula A.V., Zavadovskiy K.V., Andreyev S.L., Lishmanov Yu.B. Assessment of Myocardial Flow Reserve Index Using Dynamic Cardiac SPECT. *Luchevaya Diagnostika i Terapiya = Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2017;2;8:107-108 (In Russian).
 16. Plotnikov M.P., Usov V.Yu., Sokolov A.A. Assessment of the Hemodynamic Significance of Extracranial Stenoses of the Carotid Arteries by Adenosine-Induced Vasodilation in Combination with Perfusion Tomoscintigraphy of the Brain. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 1997;7;3:36-45 (In Russian).
 17. Soricelli A., Postiglione A., Cuocolo A., De Chiara S., Ruocco A., Brunetti A., Salvatore M., Ell P.J. Effect of Adenosine on Cerebral Blood Flow as Evaluated by Single-Photon Emission Computed Tomography in Normal Subjects and in Patients with Occlusive Carotid Disease. A Comparison with Acetazolamide. *Stroke*. 1996;26;9:1572-1576.
 18. Yefimova I.Yu., Belokopytova N.V., Triss S.V., Lishmanov Yu.B. Cerebral Perfusion in Patients with Arterial Hypertension Associated with Type 2 Diabetes. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2007;85;3:33-37 (In Russian).
 19. Usov V.Yu., Babikov V.Yu., Yaroshevskiy S.P., Sukhareva A.Ye., Yefimova I.Yu., Plotnikov M.P., Lishmanov Yu.B., Belichenko O.I. Comparison of Quantification Methods for Calculation of Cerebral Damage in Ischemic Stroke, Obtained from the Data of T2-Weighted MRI and of SPECT with ^{99m}Tc-HMPAO. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies*. 2020;27;4:44-50. DOI: 10.24411/1609-2163-2020-16752 (In Russian).
 20. Usov V.Yu., Sinitsyn V.Ye., Obradovich V., Dragutinovich G., Yefimova I.Yu., Plotnikov M.P., Karpov R.S. Patterns of Cerebral Blood Flow Reactivity in Adenosine Stress-Test in Patients with Carotid Stenosis, Evaluated with MRI and ^{99m}Tc-HMPAO SPECT Brain Study. *Vestnik Rentgenologii i Radiologii = Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2000;6:4-9 (In Russian).
 21. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Gavriyak V.G., Chebotareva YE.N., Dzubyan A.S. Ischemic Preconditioning and Possible Hypoxic-Hyperoxic Therapy. *Vestnik Neotlozhnoy i Vosstanovitelnoy Khirurgii = Bulletin of Urgent and Recovery Surgery*. 2018;3;3:249-255 (In Russian).
 22. Bukhovets I.L., Maksimova A.S., Plotnikov M.P., Kozlov B.N., Vorozhtsova I.N., Usov V.Yu. Ultrasonic Control of Cerebral Blood Flow in Patients with Stenosis of Brachiocephalic Arteries before and after Carotid Endarterectomy. *Angiologiya i Sosudistaya Khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2018;24;1:66-71 (In Russian).
 23. Kulikov V.P., Grechishnikov V.N., Sidor M.V. The Reaction of Cerebral Hemodynamics to Combined Stress Effects. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2005;49;1:7-8 (In Russian).
 24. Kulikov V.P., Kuznetsova D.V. The Response of Cerebral Blood Flow and Systemic Arterial Blood Pressure to Hypercapnia and Hypocapnia in Humans. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2013;57;1:41-44 (In Russian).
 25. Ussov W.Y., Plotnikov M.P., Yaroshevskiy S.P., Shipulin V.M., Sokolov A.A. Evaluation of Hemodynamic Effects of Extracranial Carotid Stenoses by Adenosine-Induced Vasodilatation in Combination with ^{99m}Tc-HMPAO SPECT. *Nuclear Medicine Review of Central and Eastern Europe*. 1999;2;1:15-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.
Поступила: 20.06.2022. **Принята к публикации:** 25.08.2022.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Financing. The study had no sponsorship.
Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.
Article received: 20.06.2022. **Accepted for publication:** 25.08.2022.