

ОЦЕНКА МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА РАДИОНУКЛИДНЫМ МЕТОДОМ (ДВА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЯ)

Мигунова Е.В., Нефедова Г.А., Кудряшова Н.Е., Остроумов Е.Н., Коков Л.С.,
Шемакин С.Ю., Синякова О.Г., Пархоменко М.В.

Представленные клинические примеры демонстрируют радионуклидный способ раннего выявления повреждения митохондрий в качестве возможного предиктора развития дисфункции миокарда пересаженного сердца. Определение коэффициента вымывания радиофармпрепарата при перфузионной ОФЭКТ миокарда позволяет выявить сегменты с нарушенной митохондриальной функцией, определить диффузный или очаговый характер нарушений, что поможет клиницистам в дифференциальной диагностике криза отторжения и болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы». г. Москва, Россия.

Ключевые слова: митохондриальная дисфункция, пересаженное сердце, перфузионная ОФЭКТ миокарда.

Контактный автор: Мигунова Е.В., e-mail: emigunovasklif@mail.ru

Для цитирования: Мигунова Е.В., Нефедова Г.А., Кудряшова Н.Е., Остроумов Е.Н., Коков Л.С., Шемакин С.Ю., Синякова О.Г., Пархоменко М.В. Оценка митохондриальной дисфункции пересаженного сердца радионуклидным методом (два клинических наблюдения). REJR 2020; 10(3):156-164. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-3-156-164.

Статья получена: 28.05.20

Статья принята: 19.08.20

EVALUATION OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION OF A TRANSPLANTED HEART WITH RADIONUCLIDE METHOD (CLINICAL OBSERVATIONS)

Migunova E.V., Nefedova G.A., Kudryashova N.E., Ostroumov E.N., Kokov L.S.,
Shemakin S.Y., Sinyakova O.G., Parkhomenko M.V.

The presented clinical examples demonstrate a radionuclide method for early detection of mitochondrial damage as a possible predictor of the development of myocardial dysfunction in a transplanted heart. Determination of the washout coefficient in perfusion myocardial SPECT can identify segments with impaired mitochondrial function, determine the diffuse or focal nature of violations, which will help clinicians in the differential diagnosis of rejection crisis and coronary artery disease of a transplanted heart.

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Moscow, Russia.

Keywords: mitochondrial dysfunction, the transplanted heart, perfusion SPECT of the myocardium.

Corresponding author: Migunova E. V., e-mail: emigunovasklif@mail.ru

For citation: Migunova E.V., Nefedova G.A., Kudryashova N.E., Ostroumov E.N., Kokov L.S., Shemakin S.Y., Sinyakova O.G., Parkhomenko M.V. Evaluation of mitochondrial dysfunction of a transplanted heart with radionuclide method (clinical observations). REJR 2020; 10(3):156-164. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-3-156-164.

Received: 28.05.20

Accepted: 19.08.20

Неинвазивная оценка сердечной митохондриальной функции является актуальной задачей при оценке раннего повреждения миокарда. Нарушение функции митохондрий миокардиальной клетки приводит к снижению захвата богатых энергией субстратов из цитоплазмы и их окислительному расщеплению с образованием CO₂ и H₂O, сопряженному с синтезом АТФ, что в итоге приводит к снижению сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Для выявления признаков дисфункции пересаженного сердца наиболее широко используется метод эхокардиографии (ЭхоКГ), с помощью которого определяют нарушение локальной сократимости и диастолического наполнения миокарда ЛЖ, повышение его плотности и прогрессирующей гипертрофии, расширение предсердий и появление перикардального выпота [1, 2]. Однако выявленные признаки характерны для поздней стадии развития болезни, что, в свою очередь, снижает эффективность проводимого лечения.

Биопсия миокарда является «золотым» стандартом изучения клеточной структуры миокарда, проводится пациентам с пересаженным сердцем один раз в год при условии не осложненного течения посттрансплантационного периода. Результатом инвазивного вмешательства является получение биопсийного материала из миокарда правого желудочка и из области межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка. Как известно, данные отделы не всегда вовлекаются в патологический процесс, который чаще выражен в области верхушки и преверхушечных сегментов из-за снижения перфузионного давления, что негативно сказывается на достоверности получаемых результатов [3, 4].

Актуальной задачей является возможность раннего выявления митохондриальной дисфункции миокарда пересаженного сердца с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) миокарда с ^{99m}Tc-технетрилом, которая позволяет одновременно оценить состояние перфузии и функции всех сегментов левого желудочка (ЛЖ) без инвазивного вмешательства и, что особенно важно, до появления клинических и ультразвуковых признаков повреждения миокарда.

Перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), синхронизированная с ЭКГ с построением 17-сегментарной модели «бычьего глаза», успешно используется в кардиологической и кардиохирургической практике для оценки перфузии и локальной сократимости миокарда, решая множество задач, связанных с выбором лечебной тактики. Фармакокинетика радиофарм-

препарата (РФП) ^{99m}Tc-технетрила, в зарубежной практике известно как ^{99m}Tc-MIBI, предполагает проникновение в кардиомиоцит и связывание его с митохондриями. Если функция митохондрий нарушена, то несвязанная часть РФП ускоренно вымывается из клетки (ускоренный клиренс). Этот процесс был изучен у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом и острым инфарктом миокарда [5, 6, 7]. При гистологических исследованиях у этих пациентов были получены данные по изменению структуры митохондрий в тех участках миокарда, где наблюдали ускоренное вымывание ^{99m}Tc-технетрила [8]. У пациентов с клинической картиной ишемии миокарда в области инфаркт-связанной артерии наблюдали более высокий клиренс РФП с показателями коэффициента вымывания (КВ) – 19,17±3,86, в то время как в неизмененных участках миокарда этот показатель составил 9,59±1,69 (p<0,02) [9]. Однако у пациентов с пересаженным сердцем, для которых характерен свой комплекс симптомов, связанный с хроническим отторжением, в том числе с явлениями васкулита, исследований митохондриальной функции не проводили. Это послужило поводом для определения показателей клиренса (КВ) ^{99m}Tc-технетрила у пациентов с пересаженным сердцем без признаков дисфункции трансплантата (n=15, контрольная группа). В данной работе нами была использована формула экспоненциальной зависимости, характеризующая процесс вымывания РФП на отсроченных сцинтиграммах, приближенных к 4 часам, с учетом распада ^{99m}Tc.

Коэффициент вымывания (КВ), приведенный к 4 часам между исследованиями, для каждого сегмента рассчитывали как отношение разницы между средним счетом на раннем и отсроченном изображении:

$$KB = (1 - e^{-\alpha \times 4}) \times 100\%,$$

$$\text{где } \alpha = \ln(N1 \times e^{-\lambda \times t} / N2) / t,$$

N1 – средний счет импульсов в конкретном сегменте на раннем сцинтиграфическом изображении,

N2 – средний счет импульсов в конкретном сегменте на отсроченном сцинтиграфическом изображении,

$$\lambda - \text{константа распада } ^{99m}\text{Tc},$$

t – интервал времени в часах между отсроченной и ранней фазами сцинтиграфического исследования.

По результатам обследования контрольной группы было определено пороговое значение КВ для неизмененных участков миокарда пересаженного сердца, которое не должно превышать 23% [10].

Цель исследования.

Изучение возможностей перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной то-

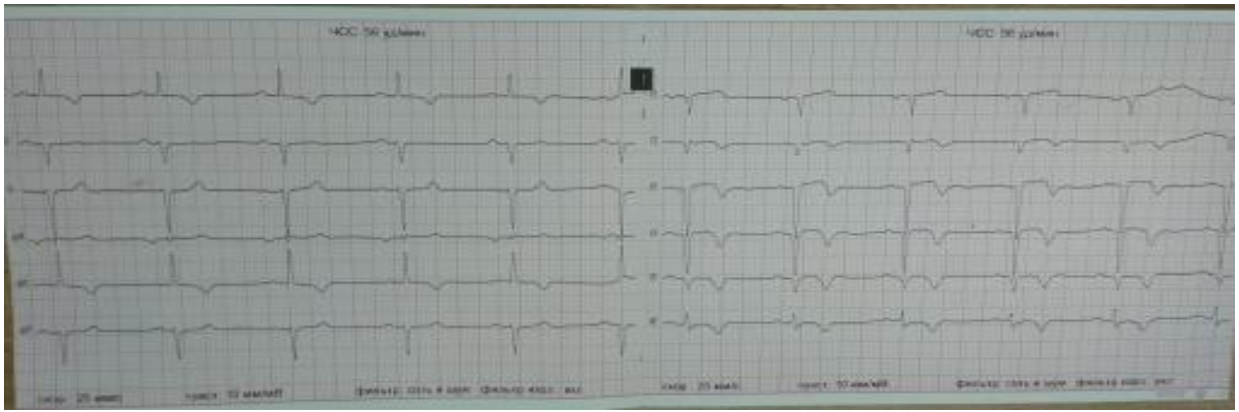


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. Электрокардиограмма пациента С.

Артифициальный сердечный ритм.

Fig. 1. Electrocardiogram of patient С.

Artificial heart rate.

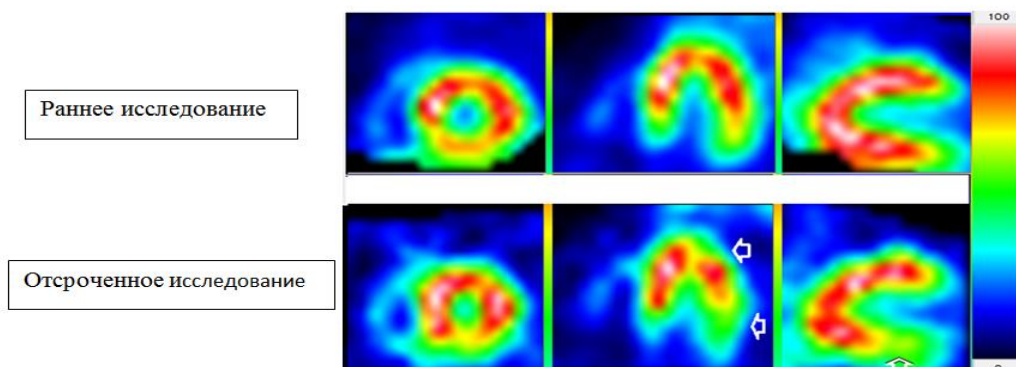
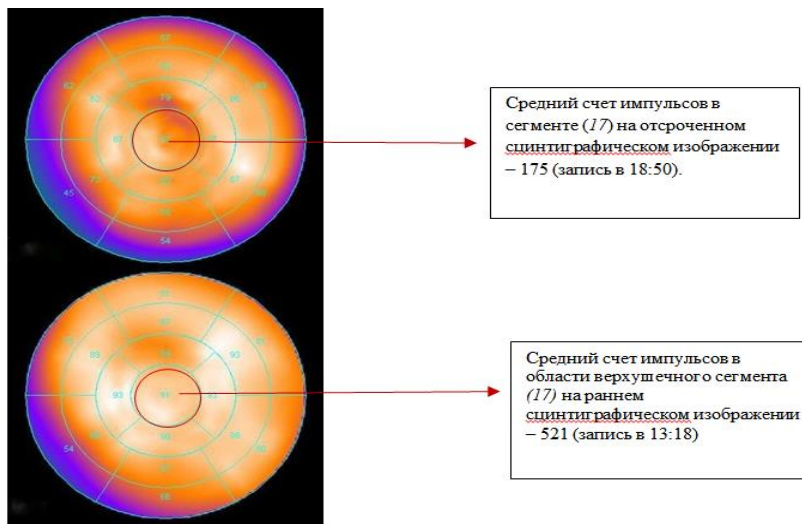


Рис. 2 а (Fig. 2 а)

Рис. 2 а. ОФЭКТ.

Раннее и отсроченное изображения миокарда ЛЖ (бычий глаз; трансверзальные, корональные и сагитальные срезы) с определением среднего счета в области верхушки (17 сегмент).

Fig. 2 а. SPECT.

Early and delayed LV myocardial imaging (bull's eye; transversal, coronal, and sagittal sections) with determination of the average score in the apical region (segment 17).

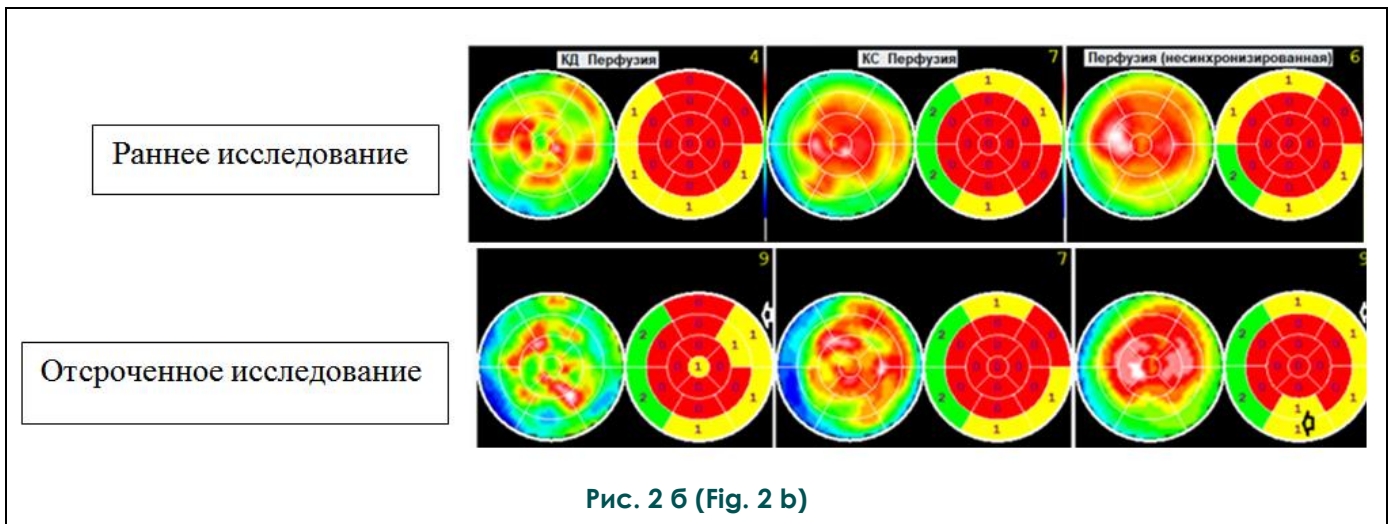


Рис. 2 б (Fig. 2 b)

Рис. 2 б. ОФЭКТ.

Раннее и отсроченное изображения миокарда ЛЖ (бычий глаз) без значимых очаговых нарушений перфузии, гипокинезом в области межжелудочковой перегородки, ФВ ЛЖ = 70%.

Fig. 2 b. SPECT.

Early and delayed images of LV myocardium (bull's eye) without significant focal perfusion disorders, hypokinesis in the interventricular septum, LV FV = 70%.

Таблица №1. Коэффициент вымывания РФП в 17-ти сегментах миокарда ЛЖ (с учетом времени записи и поправки на распад изотопа) у пациента С., 35 лет после ортотопической пересадки сердца.

Сегмент	Средний счет импульсов в каждом сегменте			Коэфф. вымывания (%)
	Раннее исследование (N1) 13:18	Отсроченное исследование (N2) 18:50	Раннее исследование с поправкой на распад	
1	332	126	175,51	21,32
2	237	97	125,29	16,90
3	312	92	164,94	34,45
4	378	108	199,83	35,93
5	392	126	207,23	30,23
6	392	137	207,23	25,88
7	457	166	241,59	23,78
8	457	170	241,59	22,45
9	416	150	219,92	24,18
10	44	129	234,72	35,15
11	463	161	244,76	26,14
12	500	188	264,32	21,85
13	516	173	272,78	28,07
14	568	92	300,27	57,50
15	472	157	249,52	28,48
16	542	188	286,53	26,28
17	521	175	275,42	27,97

мографии (ОФЭКТ) с ^{99m}Tc -технетрилом для выявления зон (сегментов) митохондриальной дисфункции миокарда на примере двух пациентов с пересаженным сердцем.

Клиническое наблюдение № 1.

Пациент С., 35 лет, поступил в НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского для контрольного обследования и определения функции пересаженного сердца. Из анамнеза известно, что 2 года (24 месяца) назад пациент перенес ортотопическую трансплантацию сердца с имплантацией искусственного водителя сердечного ритма по поводу дилатационной кардиомиопатии.

кровообращения – правый, ствол левой коронарной артерии без видимых изменений. В передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) и диагональной ветви – неровность контуров, без гемодинамически значимых стенозов. Другие ветви коронарных артерий (ОВ, ВТК, ПКА, ЗБВ, ЗМЖВ) – без гемодинамически значимых стенозов.

Для оценки перфузии и функции трансплантированного сердца выполнили перфузионную ОФЭКТ миокарда в покое с ^{99m}Tc -технетрилом (552 МБк в/в; лучевая нагрузка 4,9 мЗв), дополненную записью отсроченного изображения (рис. 2 а).

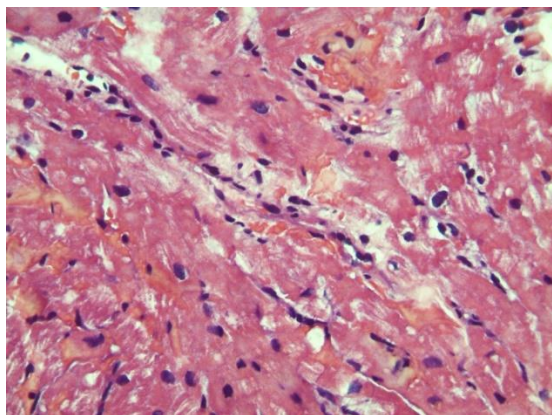


Рис. 3 а (Fig. 3 а)

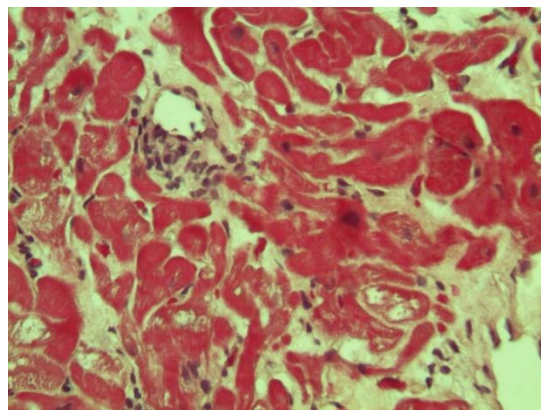


Рис. 3 б (Fig. 3 б)

Рис. 3. Микрорепарат.

а - гистологический срез миокарда. Кровоизлияния, единичные периваскулярные и интерстициальные мононуклеарные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином Х400.

б - гистологический срез миокарда. Периваскулярный инфильтрат и единичные мононуклеары (лимфоциты, плазматические клетки) в интерстиции, дистрофические изменения кардиомиоцитов. Окраска по Lie Х400.

Fig. 3. Microsection.

а - histological section of myocardium. Hemorrhages, single perivascular and interstitial mononuclear infiltrates. Stained with hematoxylin and eosin Х400.

б - histological section of myocardium. Perivascular infiltrate and single mononuclear cells (lymphocytes, plasma cells) in interstitium, dystrophic changes in cardiomyocytes. Stained with Lie Х400.

По данным ЭхоКГ при поступлении определены следующие параметры: диагональный размер левого предсердия (ЛП) – 40 мм, объем 70 мл; конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) – 106 мл, конечно-систолический объем (КСО ЛЖ) – 43 мл, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) – 60%. Объем правого предсердия (ПП) – 40 мл, конечно-диастолический размер правого желудочка (ПЖ) – 25 мм. Отмечены: небольшая дилатация полости левого предсердия, митральная и трикуспидальная регургитация 1 степени. Систолическая функция и диастолическое наполнение миокарда левого желудочка не нарушены, перикардиального выпота не обнаружено.

По данным коронарной ангиографии тип

На ранних томосцинтиграммах визуализировался миокард не увеличенного ЛЖ без значимых очаговых нарушений перфузии и гипокинезом межжелудочковой перегородки (МЖП), фракция выброса ЛЖ – 70%. Выявлена диастолическая дисфункция миокарда по типу рестрикции (рис. 2 б).

При расчете клиренса РФП (КВ) с учетом времени исследования и поправки на распад изотопа в каждом из 17-ти сегментов на ранних и отсроченных изображениях (табл. №1) выявлено ускоренное вымывание РФП в области 13 сегментов (от 23,78% до 57,50%), что указывало на митохондриальную дисфункцию.

Представленные в таблице данные свидетельствовали об ускоренном вымывании РФП

(митохондриальной дисфункции) в миокарде диффузного характера.

Пациенту выполнена эндомикардиальная биопсия, которую оценили на основании классификации острого клеточного отторжения (Стенфорд, 1990). Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, также проводили гистохимическое исследование для выявления дистрофических и ранних ишемических повреждений – по Lie, для выявления фибрина и склеротических изменений – MSB.

В биоптатах миокарда из области межжелудочковой перегородки со стороны правого желудочка были выявлены признаки очагового острого отторжения легкой степени (1A): очаговые периваскулярные и интерстициальные инфильтраты мононуклеарными клетками (лимфоцитами, макрофагами, единичными плазматическими клетками), умеренно выраженные признаки повреждения кардиомиоцитов.

Таким образом, ускоренное вымывание РФП из миокарда на отсроченных сцинтиграммах пациента С. свидетельствовало о митохондриальной дисфункции, что было подтверждено гистохимическим исследованием.

Клиническое наблюдение № 2.

Пациент Т., 48 лет, госпитализирован через 11 месяцев после ортотопической трансплантации сердца для выполнения ряда диагностических исследований.

По данным ЭхоКГ признаков увеличения полостей и снижения сократительной функции пересаженного сердца не выявлено: ЛП – 36 мм, КДО ЛЖ – 86 мл, КСО ЛЖ – 33 мл, ФВ = 61%. Систолическая функция и диастолическое наполнение миокарда ЛЖ не нарушены, перикардиального выпота не обнаружено.

Перфузионная ОФЭКТ миокарда проведена в покое (РФП: 99mTc-технетрил, 510 МБк в/в; лучевая нагрузка 4,5 мЗв) с записью раннего (11:26) и отсроченного изображений (16:20) для определения КВ. На томосцинтиграммах (ОФЭКТ I) визуализировался миокард не увеличенного ЛЖ с незначительным снижением перфузии в области МЖП с переходом на диафрагмальную стенку. Сократительная функция левого желудочка не нарушена, без признаков акинеза (ФВ ЛЖ = 75%). Правый желудочек не увеличен, без значимых очаговых изменений и патологической асинхронии (ФВ Пр Ж = 30%). КВ в пределах допустимых значений – не превышал по всем 17-ти сегментам допустимого значения 23,0% (табл. №2).

При гистологическом исследовании миокарда признаков острого отторжения не было (степень 0), отмечался неравномерно выраженный отек и единичные мононуклеары в строме (рис. 4).

При повторной госпитализации для планового обследования через 5 месяцев (17 меся-

цев после пересадки сердца) по данным ЭхоКГ выявлены признаки увеличения левых отделов сердца со снижением сократительной способности левого желудочка (ЛП – 46 мм, КДО ЛЖ – 100 мл, КСО ЛЖ – 35 мл, ФВ = 34%). Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ, а также появившиеся признаки дилатации нижней полой вены с отсутствием ее реакции на вдох были расценены как эхо-признаки отторжения трансплантата.

Для оценки перфузии и функции миокарда было принято решение о выполнении перфузионной ОФЭКТ миокарда в покое с определением КВ при отсроченном исследовании. По сравнению с результатами первого радионуклидного исследования при ОФЭКТ II выявлено увеличение КВ в базальных сегментах передней стенки ЛЖ и перегородки (табл. №3), что соответствовало признакам митохондриальной дисфункции в сегментах, связанных с передней межжелудочковой ветвью (ПМЖВ). При гистологическом исследовании миокарда в то же время выявили очаговый интерстициальный склероз стромы, дистрофические изменения кардиомиоцитов и перинуклеарный отек. Окраска по Lie X400 (рис. 5).

Учитывая нарастание признаков митохондриальной дисфункции в сегментах, связанных с передней межжелудочковой ветвью (ПМЖВ) (как возможную безболевою форму ишемии), было принято решение о выполнении селективной коронароангиографии (КАГ) для исключения болезни коронарных артерий пересаженного сердца. По данным КАГ ствол ЛКА – обычно развит, не изменен. Тип кровоснабжения левый. В ПМЖВ отмечали неровность контуров, протяженный стеноз более 80% в средней трети, стеноз 75% в дистальной трети. ДВ – неровность контуров, стеноз 90% в устье. ОВ – неровность контуров, стеноз 75% в проксимальной трети, окклюзия в средней трети, дистальное русло фрагментарно заполняется по межсистемным коллатералям. ВТК1 – неровность контуров, артерия диаметром менее 2 мм, стеноз 90% в проксимальной трети. ВТК2 – неровность контуров, стеноз 90% в проксимальной трети ПКА – выраженная неровность контуров, тандемный стеноз 70% в проксимальной трети, стеноз 60% в средней трети, стеноз 50% на границе средней и дистальной трети. ЗБВ ПКА – неровность контуров, стеноз 70% в средней трети. ЗМЖВ ПКА – неровность контуров, стеноз 85% в проксимальной трети, стеноз до 70% в средней трети. По результатам КАГ больному выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): баллоноангиопластика (БАП) со стентированием ПКА, ПМЖВ, ВТК. При сопоставлении данных радионуклидного исследования и коронароангиографии были отмечены признаки нарушения митохондриаль-

Таблица №2. Коэффициент вымывания РФП в 17-ти сегментах миокарда ЛЖ (с учетом времени записи и поправки на распад изотопа) пациента Т., 48 лет, без признаков митохондриальной дисфункции.

Сегмент	Средний счет импульсов в каждом сегменте			Коэфф. вымывания (%)
	Раннее исследование 11:26	Отсроченное исследование 16:20	Раннее исследование с поправкой на распад	
1	430	180	244,52	22,13
2	400	174	227,46	19,64
3	319	154	181,40	12,51
4	329	172	187,09	6,63
5	395	208	224,62	6,08
6	448	188	254,76	21,97
7	495	205	281,48	22,80
8	501	225	284,90	17,52
9	426	214	242,25	9,63
10	460	236	261,58	8,06
11	481	252	273,52	6,47
12	502	237	285,47	14,09
13	532	231	302,52	19,76
14	554	270	315,04	11,83
15	536	250	304,80	14,94
16	550	273	312,76	10,50
17	573	256	325,84	17,87

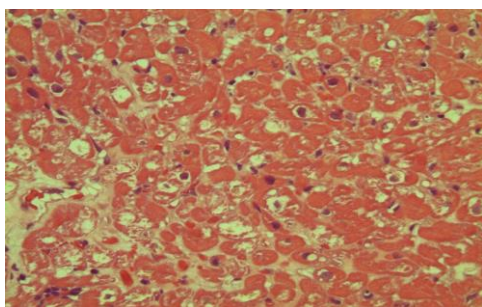


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Микропрепарат.

Гистологический срез миокарда. Отек стромы, единичные мононуклеары, дистрофические изменения кардиомиоцитов, перинуклеарный отек. Окраска гематоксилином и эозином X400.

Fig. 4. Microsection.

Histological section of myocardium. Edema of the stroma, single mononuclear cells, dystrophic changes in cardiomyocytes, perinuclear edema. Stained with hematoxylin and eosin X400.

ной функции в бассейне ПМЖВ и их отсутствие в бассейне огибающей ветви левой коронарной артерии и правой коронарной артерии. Учитывая, что у пациента левый тип кровоснабжения, наибольшая площадь функционирующего с «максимальной» нагрузкой миокарда кровоснабжается из бассейна ПМЖВ. Вероятно, с этим связано выявление признаков нарушения митохондриальной функции в ее бассейне.

Контрольная перфузионная ОФЭКТ миокарда, выполненная после эндоваскулярного вмешательства (ОФЭКТ III) подтвердила восстановление функции. Показатели КВ (табл. №3) во всех 17 сегментах миокарда ЛЖ не превышали допустимых значений (КВ менее 23,0%). В состоянии сократительной функции обоих желудочков отмечена положительная динамика (ФВ ЛЖ = 62%, ФВ Пр Ж = 36%). После БАП и стентирования пациенту Т. также выполнена эндомиокардиальная биопсия. При гистологическом исследовании миокарда выявлены признаки клеточного отторжения в стадии разрешения.

Обсуждение полученных результатов.

В работах отечественных и зарубежных авторов нами не обнаружено сведений о применении перфузионной ОФЭКТ миокарда для выявления митохондриальной дисфункции у больных после трансплантации сердца, а также данных о пороговом значении коэффициента вымывания (КВ) для неизмененных участков миокарда пересаженного сердца. Неизвестно также о влиянии патологических процессов, протекающих в миокарде пересаженного сердца, включая васкулопатии, на показатели вымывания РФП из кардиомиоцитов.

Нами было определено значение КВ ^{99m}Tc -технетрила из кардиомиоцитов в 17-ти сегментах миокарда с выявлением сегментов с нарушенным вымыванием, указывающим на митохондриальную дисфункцию. Ускоренное вымывание РФП из кардиомиоцитов в сегментах, связанных с определенной коронарной артерией, может свидетельствовать о коронарной болезни пересаженного сердца в бассейне конкретного сосуда. При митохондриальной дисфункции диффузного характера можно думать о проявлениях васкулита пересаженного сердца. Важным аргументом в пользу применения радионуклидного метода является подтверждение выявленных функциональных нарушений результатами гистологических исследований, которые на сегодняшний день являются стандартом для определения степени и выраженности процесса в миокарде пересаженного сердца.

Предлагаемый способ дает возможность получения объективных размеров зоны (очага)

митохондриальной дисфункции по КВ, рассчитанному при сравнении раннего и отсроченного исследований после однократного введения РФП, что позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента.

Представленные примеры демонстрируют прогностическую ценность перфузионной ОФЭКТ миокарда у пациентов с пересаженным сердцем. Радионуклидное исследование позволяет выявить сегменты с нарушенной митохондриальной функцией, определить диффузный или очаговый характер нарушений, что в свою очередь поможет в дифференциальной диагностике криза отторжения и болезни коронарных артерий пересаженного сердца.

Заключение.

Применение перфузионной ОФЭКТ миокарда с определением коэффициента вымывания (без проведения нагрузочных проб) и при однократном введении РФП позволит выявить ранние признаки повреждения митохондрий кардиомиоцитов. При исследовании достаточного клинического материала коэффициент вымывания может стать предиктором повреждения миокарда, что особенно важно для динамического наблюдения за пациентами после пересадки сердца.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список Литературы:

1. Шиллер Н., Соболев Ю.С., Абдуллаев Р.Я. Эхокардиография пересаженного сердца. *Международный медицинский журнал*. 2006; 12 (4): 103-108. Available at: <http://dSPACE.nbuw.gov.ua/bitstream/handle/123456789/53238/21-Schiller.pdf?sequence=1>
2. Klein J.L., Garcia E.V., DePuey E.G., Campbell J., Taylor A.T., Pettigrew R.I. et al. Reversibility Bull's-Eye: A New Polar Bull's-Eye Map to Quantify Reversibility of Stress-Induced SPECT Thallium-201 Myocardial Perfusion Defects. *J Nucl Med*. 1990; 31 (7): 1240-1246.
3. Billingham M.E., Cary N.R., Hammond M.E., Kemnitz J., Marboe C., McCallister H.A. et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant*. 1990; 9 (6): 587-593.
4. Шумаков В.И., Хубутия М.Ш., Шевченко О.П. Отторжение трансплантированного сердца. Москва, Реафарм. 2005. 240 с.
5. Masuda A., Yoshinaga K., Naya M., Manabe O., Yamada S., Iwano H. Accelerated ^{99m}Tc -sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI*. 2016; 6 (1): 41. DOI:10.1186/s13550-016-0196-5
6. Takeishi Y., Sukekawa H., Fujiwara S., Ikeno E., Sasaki Y., Tomoike H. Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction. *J Nucl Med*. 1996; 37 (8): 1289-94.
7. Мочула А.В., Завадовский К.В., Лишманов Ю.Б. Методика определения резерва миокардиального кровотока с использованием нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 160 (12): 845-848.
8. Hayashi D., Ohshima S., Isobe S., Cheng X.W., Unno K., Funahashi H. et al. Increased ^{99m}Tc -sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (19): 2007-2017. DOI:10.1016/j.jacc.2013.01.074
9. Moustafa Hosna, Abu-Gabel H., Omar M., Elmaghraby Sh. The Value of Tc-99m MIBI Washout Rate in Detection of Ischemia compared with standard Myocardial Perfusion Imaging. *Egyptian J Nucl Med*. 2014; 10 (2): 18-32. DOI:10.21608/egyjn.2014.5450

10. Мигунова Е.В., Синякова О.Г., Остроумов Е.Н., Кудряшова Н.Е., Кузьмина И.М., Мазанов М.Х. и др. Способ определения митохондриальной дисфункции миокарда после трансплантации сердца с использованием радионуклидного

метода. Патент 2687584 C1 Российская Федерация. №2018136821; заявл. 19.10.2018; опублик. 15.05.2019. Бюл. №14. 20 с. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2687584C1_20190515.

References:

1. Shiller N., Sobol' Ju.S., Abdullaev R.Ja. Echocardiography of the Transplanted heart. *International Medical Journal*. 2006; 12 (4): 103-108. Available at: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/53238/21-Schiller.pdf?sequence=1> (in Russian).
2. Klein J.L., Garcia E.V., DePuey E.G., Campbell J., Taylor A.T., Pettigrew R.I. et al. Reversibility Bull's-Eye: A New Polar Bull's-Eye Map to Quantify Reversibility of Stress-Induced SPECT Thallium-201 Myocardial Perfusion Defects. *J Nucl Med*. 1990; 31 (7): 1240-1246.
3. Billingham M.E., Cary N.R., Hammond M.E., Kemnitz J., Marboe C., McCallister H.A. et al. A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection: heart rejection study group. *J Heart Transplant*. 1990; 9 (6): 587-593.
4. Shumakov V.I., Hubutija M.Sh., Shevchenko O.P. Heart transplant rejection. *Moscow, Reafarm*. 2005. 240 p. (in Russian).
5. Masuda A., Yoshinaga K., Naya M., Manabe O., Yamada S., Iwano H. Accelerated 99mTc-sestamibi clearance associated with mitochondrial dysfunction and regional left ventricular dysfunction in reperfused myocardium in patients with acute coronary syndrome. *EJNMMI*. 2016; 6 (1): 41. DOI:10.1186/s13550-016-0196-5
6. Takeishi Y., Sukekawa H., Fujiwara S., Ikeno E., Sasaki Y., Tomoike H. Reverse redistribution of technetium-99m-sestamibi following direct PTCA in acute myocardial infarction. *J Nucl Med*. 1996; 37 (8):1289-94.
7. Mochula A.V., Zavadovskij K.V., Lishmanov Ju.B. Methodology for determining the reserve of myocardial blood flow using dynamic single-photon emission computed tomography. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015; 160 (12): 845-848 (in Russian).
8. Hayashi D., Ohshima S., Isobe S., Cheng X.W., Unno K., Funahashi H. et al. Increased 99mTc-sestamibi washout reflects impaired myocardial contractile and relaxation reserve during dobutamine stress due to mitochondrial dysfunction in dilated cardiomyopathy patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (19): 2007-2017. DOI:10.1016/j.jacc.2013.01.074
9. Moustafa Hosna, Abu-Gabel H., Omar M., Elmaghrapy Sh. The Value of Tc-99m MIBI Washout Rate in Detection of Ischemia compared with standard Myocardial Perfusion Imaging. *Egyptian J Nucl Med*. 2014; 10 (2): 18-32. DOI:10.21608/egyjn.2014.5450
10. Migunova E.V., Sinjakova O.G., Ostroumov E.N., Kudrjashova N.E., Kuz'mina I.M., Mazanov M.H. et al. Method for determining mitochondrial myocardial dysfunction following cardiac transplantation using radionuclide method. Patent 2687584 C1 The Russian Federation. №2018136821. *Bulletin № 14*. 20 p. URL: https://yandex.ru/patents/doc/RU2687584C1_20190515 (in Russian).