

МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ ГРУДНОГО ОТДЕЛА АОРТЫ: ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ильюшенкова Ю.Н., Сазонова С.И.

Представленный обзор литературы посвящён вопросам молекулярной визуализации воспаления в аневризме грудного отдела аорты. В работе охарактеризованы актуальные подходы в молекулярной диагностике патологии аорты, а также радиофармпрепараты, используемые в клинической практике и находящиеся на этапе экспериментальных исследований; обсуждаются их преимущества и недостатки. Авторами рассматриваются актуальные проблемы современной молекулярной визуализации воспаления, нерешенные вопросы в этой области, а также перспективы развития молекулярных технологий в плане диагностики воспалительного процесса в аневризматически измененной аортальной стенке. Поиск литературы был выполнен с помощью таких электронных библиографических баз данных, как PubMed, E-library, Medline, GoogleScholar.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
г. Томск, Россия.

Ключевые слова: аневризма аорты, воспаление, ПЭТ, ОФЭКТ, радиофармпрепарат, МРТ, молекулярная визуализация.

Контактный автор: Ильюшенкова Ю.Н., e-mail: biofizik85@mail.ru

Для цитирования: Ильюшенкова Ю.Н., Сазонова С.И. Методы молекулярной визуализации в диагностике воспаления аневризмы грудного отдела аорты: обзор клинических и экспериментальных исследований. *REJR* 2020; 10(4):207-224. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-207-224.

Статья получена: 09.08.20

Статья принята: 22.09.20

MOLECULAR IMAGING OF THORACIC AORTIC ANEURYSM INFLAMMATION: A REVIEW OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

Ilyushenkova J.N., Sazonova S.I.

This literature review dedicated to molecular imaging of inflammation in a thoracic aortic aneurysm. The article describes current approaches in the molecular diagnosis of aortic pathology, as well as radiopharmaceuticals used in clinical practice and at the stage of experimental research; their advantages and disadvantages are discussed. The authors consider current problems of modern molecular imaging of inflammation, unresolved issues in this area, as well as prospects for the development of molecular technologies in terms of diagnostics of the inflammatory process in the extended aortic wall. Literature search was performed using electronic bibliographic databases such as PubMed, E-library, Medline, GoogleScholar.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

Keywords: aortic aneurysm, inflammation, PET, SPECT, radiopharmaceutical, MRI, molecular imaging.

Corresponding author: Ilyushenkova J.N., e-mail: biofizik85@mail.ru

For citation: Ilyushenkova J.N., Sazonova S.I. Molecular imaging of thoracic aortic aneurysm inflammation: a review of clinical and experimental studies. REJR 2020; 10(4):207-224. DOI:10.21569/2222-7415-2020-10-4-207-224.

Received: 09.08.20

Accepted: 22.09.20

Аневризма грудной аорты, в современном ее определении, является локальным расширением участка аорты более чем на 50% от ее нормального диаметра, обусловленным прогрессирующим разрушением соединительнотканых структур в ее стенке [1]. По данным Европейского общества кардиологов, аневризма аорты является вторым по частоте встречаемости заболеванием аорты после атеросклеротического поражения [2] и, по разным данным, достигает 2-20 случаев на 100 тыс. населения в год [3, 4, 5]. У половины пациентов симптомы, позволяющие заподозрить аневризму грудного отдела аорты (АГА), появляются лишь тогда, когда расширение достигает больших размеров [6, 7], что чревато развитием тяжелейшего осложнения – острого аортального синдрома (ОАС), требующего незамедлительного хирургического вмешательства [8, 9, 10]. Вместе с этим, двухлетняя выживаемость пациентов, не получивших лечение с момента установления диагноза, составляет всего лишь 52% [11, 12, 13].

На сегодняшний день единственным критерием принятия решения о хирургической коррекции является диаметр аорты и скорость ее расширения [2, 3, 6, 13]. Такой подход наиболее оправдан для пациентов с размером аорты более 50 мм, не страдающих наследственными болезнями соединительной ткани [14, 15, 16]. Несмотря на это, в 30-60% случаев ОАС развивается при диаметре аорты менее 50 мм [17 - 22]. Таким образом, существует острая необходимость в поиске дополнительных предикторов неблагоприятных событий у пациентов с АГА. Для этого следует учитывать не только размер аорты, но и ее морфофункциональное состояние. Такой подход позволит повысить оценку индивидуальных рисков развития диссекции и разрыва аорты, улучшить отбор пациентов на хирургическую коррекцию и скорректировать терапию.

На протяжении нескольких десятилетий считалось, что в основе патогенеза аневризмы грудного отдела аорты, не обусловленной генетическими аномалиями, лежит медиальная дегенерация, традиционно называемая кистозным медиальным некрозом невоспалительного характера, сопровождающаяся триадой признаков: потерей гладкомышечных клеток (ГМК), фрагментированным и уменьшенным количеством эластических волокон, повышенным

накоплением протеогликанов [23]. Однако на сегодняшний день, с помощью сложнейших молекулярных исследований и моделирования патологии у животных, было доказано, что запуск патологических процессов, ведущих к расширению аорты, начинается с дисфункции эндоплазматического ретикулума (ЭПР) ГМК [24, 25, 26], так называемого стресса в ответ на нарушение синтеза различных белков. Гистологические исследования аорт единогласно констатируют присутствие Т-лимфоцитов и активированных макрофагов, главным образом, в медиальном слое адвентиции и между слоями ГМК [23], содержание которых увеличивается по мере прогрессирования заболевания в местах повреждения продуктами распада экстрацеллюлярного матрикса и многочисленными хемокинами. Собственная наработка воспалительными клетками цитокинов способствуют последующему повреждению экстрацеллюлярного матрикса, фрагментации эластина и увеличению содержания коллагена [27], усиливая хроническое воспаление. Авторы указывают, что прогрессирование воспаления может быть использовано в качестве предиктора неблагоприятных событий у пациентов с АГА.

Таким образом, формирование непрерывно повторяющегося и нарастающего цикла апоптоз-воспаление-ремоделирование (фрагментация и истощение волокон) под воздействием физических факторов приводит к растяжению стенки аорты с риском ее диссекции и разрыва. Учитывая, что забор гистологического материала из стенки аорты с целью превентивной диагностики технически невозможен, существует потребность в использовании неинвазивных и высокоспецифичных методов диагностики воспаления. Наиболее подходящими в этом плане являются методы молекулярной визуализации, способные идентифицировать воспалительный процесс на разных его этапах, используя трэйсеры, ориентированные на конкретное патобиологическое звено [28]. В свете выше указанных фактов, методы молекулярной диагностики могут успешно использоваться для визуализации клеточной инфильтрации, апоптоза, ремоделирования аортальной стенки [29].

ПЭТ-визуализация.

Наиболее популярным и широко распространенным среди всех методов молекулярной визуализации воспаления является позитронно-

эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией (^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ). По сравнению с обычными инструментами визуализации (трансторакальная и чреспищеводная ультразвуковая диагностика, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и инвазивная ангиография), которые предоставляют анатомическую и морфологическую информацию, ПЭТ/КТ обеспечивает оценку метаболизма артериальной стенки на основе накопления ^{18}F -ФДГ в гиперметаболических клетках, к которым относятся активированные макрофаги. Это достигается за счет активного поглощения глюкозы через систему белков-переносчиков (GLUT) [30, 31, 32]. Известно, что воспалительные клетки имеют более высокую скорость поглощения глюкозы, чем иные, находящиеся внутри артериальной стенки, что облегчает задачу исследователя в обнаружении воспалительного очага [33]. Поэтому эта техника визуализации наиболее актуальна в диагностике воспалительных заболеваний аорты на ранней стадии [34].

подавляющее большинство исследований, представленных в мировой литературе, было выполнено с целью визуализации воспаления в аневризматически расширенном брюшном отделе аорты. Эти работы были направлены на поиск взаимосвязей между метаболической активностью фтордезоксиглюкозы в стенке аорты и ростом аневризмы, интраоперационными данными, результатами гистологических и иммуногистохимических исследований, а также на оценку рисков диссекции и разрыва [35 - 39]. Однако данные, касающиеся определения взаимосвязи роста аневризмы и метаболической активности ^{18}F -ФДГ, весьма противоречивые [40, 41]. Впервые взаимосвязь между метаболизмом ^{18}F -ФДГ и быстрым ростом аневризмы была описана в исследовании Sakalihan N. [37]. В работах Kotze C. [38] и Reeps C. [39] была обнаружена взаимосвязь между воспалением (по данным гистологии) и интенсивностью метаболизма РФП, однако между размером аневризмы и ее ростом взаимосвязь не наблюдалась. В исследовании Kotze C. [42] была определена обратная корреляция между поглощением ^{18}F -ФДГ и последующими темпами роста бессимптомной аневризмы брюшной аорты. С целью унификации методологии ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ авторами была предпринята попытка заменить традиционный способ измерения метаболической активности радиофармпрепарата SUVmax на показатель TBR (target-to-background ratio), который рассчитывался как отношение SUVmax к усредненному значению ROI пула крови в области нижней полой вены. Предполагалось, что такой подход повысит воспроизводимость методики, но однозначные ре-

зультаты так и не были получены. Среднее значение TBR во всем сосуде оказалось ниже среднего SUVmax, а показатели не коррелировали между собой. Так же не было обнаружено никакой корреляционной взаимосвязи между SUVmax с начальным диаметром аневризмы и ее расширением через 12 месяцев наблюдения, хотя тенденция к этому имелась. Напротив, TBR коррелировал с начальным диаметром аневризмы аорты, а с ее ростом – нет. Похожие результаты были получены Barwick T.D. [43]. В своем ретроспективном исследовании автор не получил достоверной разницы и корреляционной взаимосвязи между SUVmax, TBR и размером аневризматически расширенной или здоровой аорты. Было отмечено, что поглощение ^{18}F -ФДГ в аневризме ниже, чем в нормальном сосуде, а сопоставление величины SUVmax с исходами заболевания (прологнирование наблюдения без хирургического вмешательства и развитие ОАС) показало отсутствие разницы. Авторы пришли к выводу, что снижение метаболической активности повышает вероятность ее расширения. Позднее, в сочетании с текстовым анализом КТ-сканов аорты, были определены параметры неоднородности, коррелирующие с TBR и темпом роста аневризмы [44]. В последовательном наблюдательном исследовании Morel O. [45] обнаружил снижение уровня поглощения ^{18}F -ФДГ в аневризме аорты относительно здорового контроля и еще большее снижение через 9 месяцев наблюдения. Выводы авторов были подтверждены в экспериментальном исследовании Nie M.X. [46] на биологической модели аневризмы брюшной аорты у кроликов. Автор установил, что на ранних стадиях развития аневризмы отмечается выраженная воспалительная реакция артериальной стенки, усиливается местная метаболическая активность, повышается значение SUVmax ^{18}F -ФДГ, а диаметр аневризмы брюшной аорты быстро увеличивается. В то же время, на более поздних стадиях развития аневризмы диаметр продолжает увеличиваться, однако наблюдается снижение воспалительной реакции стенки и локальной метаболической активности. Так же стоит отметить, что авторы не приводят значения диагностической эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, т.к. исследования были выполнены на малой выборке пациентов, являлись краткосрочными, либо в них не проводилось гистологическое сравнение для верификации воспаления.

На этом фоне имеется лишь несколько работ, затрагивающих проблему диагностики воспаления в аневризмах грудного отдела аорты [36, 47, 48]. Однако, исходя из их количества и методологии исследований, трудно сделать выводы о полезности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в определении прогрессирования воспаления и

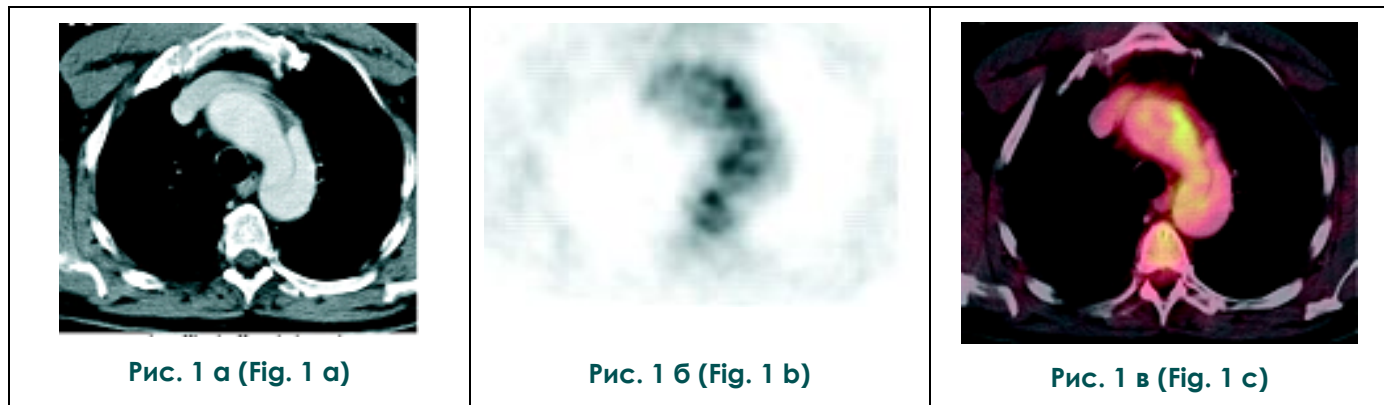


Рис. 1. Визуализация поглощения ^{18}F -ФДГ в зоне диссекции дуги аорты методом ПЭТ/КТ [36].

а - КТ с контрастным усилением, аксиальная плоскость. Визуализируется диссекция дуги аорты, тип В.

б - ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, аксиальная плоскость. Визуализируется зона повышенного поглощения ^{18}F -ФДГ в области дуги аорты.

в - Гибридное изображение ПЭТ/КТ, аксиальная плоскость. Очаг повышенного поглощения ^{18}F -ФДГ совпадает по локализации с изображением зоны диссекции.

Fig. 1. Imaging of increased accumulation ^{18}F -FDG in the area of aortic arch dissection with PET/CT [36].

a - contrast enhanced CT, axial view. Aortic arch dissection, type B is visualized.

b - positron emission tomography with ^{18}F -FDG, axial view. Increased uptake of radiopharmaceuticals in the aortic arch is visualized.

c - hybrid PET/CT image, axial view. The ^{18}F -FDG uptake coincides with the image of ruptured aortic arch.

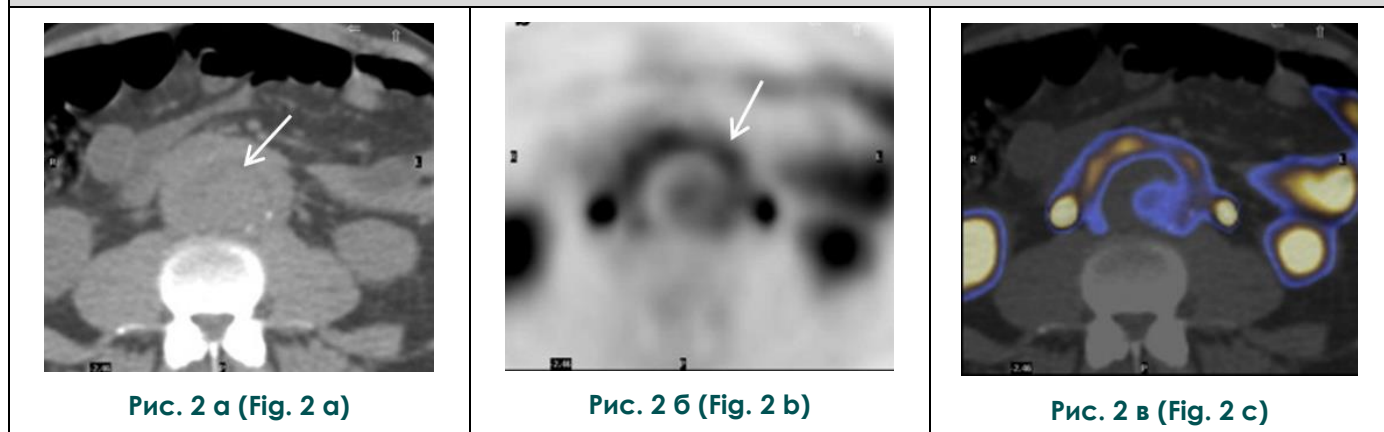


Рис. 2. Визуализация поглощения ^{18}F -ФДГ в аневризматически расширенной стенке брюшной аорты методом ПЭТ/КТ [38].

а - КТ без контрастного усиления, аксиальная плоскость. Визуализируется аневризматически расширенная аорта (указано стрелкой).

б - ПЭТ, выполненная через 3 часа после инъекции ^{18}F -ФДГ. Визуализируется повышенное поглощение радиофармпрепарата в стенке аорты (указано стрелкой).

в - Гибридное изображение ПЭТ/КТ, аксиальная плоскость. Зона поглощения ^{18}F -ФДГ совпадает по локализации с изображением аневризмы аорты.

Fig. 2. Imaging of ^{18}F -FDG uptake in the aneurysmal expanded abdominal aortic wall by PET/CT.

a - computed tomography without contrast enhancement, axial view. An aneurysmal expanded aorta is visualized (arrow).

b - positron emission tomography acquired 3 hours after ^{18}F -FDG injection. Increased uptake of radiopharmaceuticals in the aortic wall is visualized (arrow).

c - hybrid PET/CT image, axial view. The ^{18}F -FDG uptake coincides with the image of aortic aneurysm.

рисков неблагоприятных событий. Nchimi A. [47] провел визуальный и количественный анализ метаболизма ^{18}F -ФДГ в аневризмах аорты грудного и брюшного отделов параллельно с оценкой напряжения стенки аорты. Автор наблюдал диффузные, множественные и единичные включения радиофарм препарата (РФП), преимущественно в стенке аневризмы грудной аорты. В этом же отделе аорты локализация зон поглощения ^{18}F -ФДГ совпадала с локализацией наибольшего напряжения стенки. Стандартизированный уровень захвата ^{18}F -ФДГ был достоверно выше в аневризме грудного отдела, чем в брюшном, и положительно коррелировал с напряжением стенки и индексом напряжение/прочность стенки. Различия в характере и интенсивности накопления индикатора в грудном и брюшном отделах аорты авторы связывают с разным патогенезом развития аневризмы в этих отделах, обусловленным морфологически разнородным строением стенок аорты. Никаких выводов, касающихся прогноза клинического исхода методом ПЭТ автор не приводит. Единственное исследование, направленное на определение воспаления у пациентов с острым аортальным синдромом, бы-

ло проведено Kuehl H. в 2008 году [36]. Из общего числа обследованных пациентов ($n=33$) с различными патологиями грудной аорты (диссекция аорты, интрамуральная гематома, пенетрирующая атеросклеротическая язва аорты, аневризма), только у 33% ($n=11$) отмечалось повышение метаболизма ^{18}F -ФДГ в стенке сосуда. Из них 82% пациентов при отдаленном наблюдении имели прогрессирование заболевания. В группе ПЭТ- негативных обследуемых 45% пациентов имели клинические исходы в виде диссекции аневризмы, либо были прооперированы, не дожидаясь развития ОАС. Статистический анализ выживаемости не показал достоверных различий между группами ПЭТ-позитивных и негативных пациентов. Tahara N. опубликовал историю пятилетнего наблюдения пациента с медленно прогрессирующим увеличением размеров дуги аорты. Метаболическая активность ^{18}F -ФДГ стенке аорты, по данным ежегодного ПЭТ-скрининга, постепенно нарастала, что, впоследствии, привело к диссекции аорты типа А [48].

Отсутствие согласованности в результатах объясняется по-разному. Lee H. считает, что это может быть обусловлено амбивалентностью

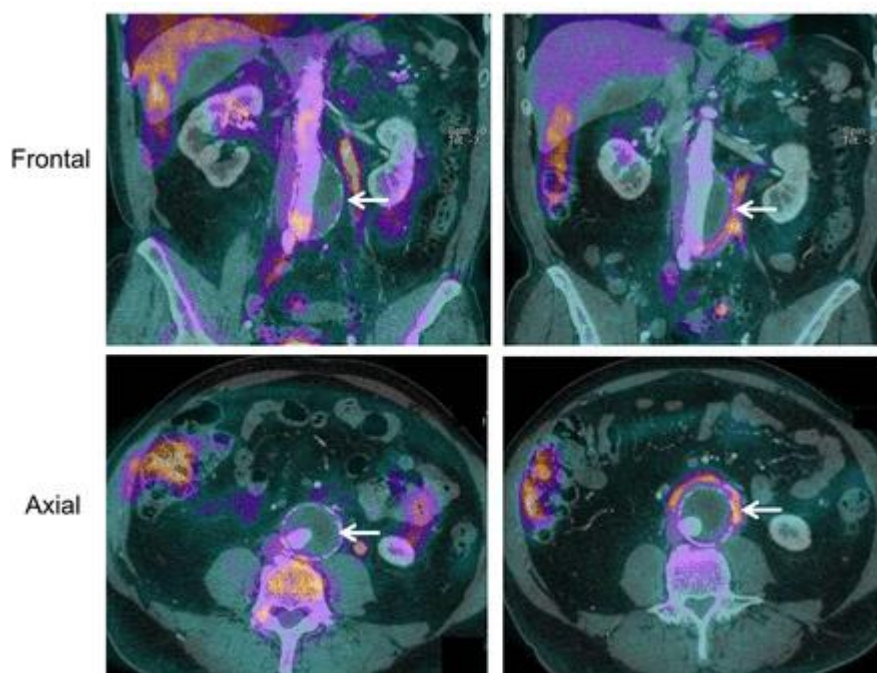


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. ПЭТ/КТ.

Динамическое наблюдение пациента с аневризмой брюшного отдела аорты [45], фронтальные и аксиальные срезы. Левая колонка – исходное наблюдение, правая колонка – динамика через 9 месяцев. Гибридные изображения ПЭТ с ^{18}F -ФДГ и КТ-ангиографии демонстрируют значимое усиление поглощения ^{18}F -ФДГ через 9 месяцев по сравнению с исходным наблюдением.

Fig. 3. PET/CT.

Dynamic observation of a patient with an abdominal aortic aneurysm [45]. Left column – baseline observation, right column - dynamics after 9 months. Frontal and axial view. Hybrid ^{18}F -FDG PET images and CT angiography show a significant increase in ^{18}F -FDG uptake after 9 months compared to the baseline observation.

воспаления, связанного с активацией одного из двух фенотипов макрофагов M1 или M2 [41, 49]. Palombo D. [50] и Marini C. [51] считают, что разногласия в исследованиях могут быть обусловлены отсутствием всестороннего рассмотрения проблемы, объясняя развитие и дальнейший рост аневризмы многофакторностью процесса, в который вовлечены биохимические, клеточные и протеолитические механизмы, а также снижением плотности клеток по мере увеличения размеров аневризмы и частичным объемным эффектом ввиду ограниченного пространственного разрешения ПЭТ-сканера. Kotze C. [44] и Morel O. [45] объясняют противоречия в работах циклическими изменениями воспалительного процесса, уменьшением количества клеток инфибротических или некротических участков стенки аневризмы. Кроме того, сомнению подвергается и главная роль воспаления в развитии, росте и неблагоприятных исходах аневризмы по причине отсутствия эффекта противовоспалительной терапии [40, 52].

Таким образом, несмотря на ценность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике воспалительного процесса, данный подход нельзя считать методом выбора по ряду причин. Во-первых, с момента начала исследований и по настоящее время стандартизованная методология визуализации воспаления в аневризматически расширенной аорте все еще не разработана, что обусловлено использованием различных протоколов, методов обработки и анализа изображений, отдаляющих исследователей от единого мнения. Во-вторых, ^{18}F -ФДГ способна активно метаболизироваться при воспалении инфекционной и неинфекционной природы, а также васкулитах, обусловленных системными заболеваниями, что снижает специфичность метода. В третьих, сопутствующие нарушения углеводного обмена, например сахарный диабет, оказывают значительное влияние на метаболизм ^{18}F -ФДГ в исследуемой области, поскольку для визуализации очагового процесса требуется низкое содержание инсулина в крови, а значит, необходимо соблюдение строгой диеты перед исследованием. Впрочем, последнее утверждение справедливо и для некомпорбидных пациентов.

Среди большого количества радиофармпрепаратов для ПЭТ, внедренных в клиническую практику для диагностики воспалительных заболеваний сердечно-сосудистой системы, можно выделить два РФП на основе изотопа углерода: ^{11}C -PK-11195 [53, 54] и ^{11}C -donepezil [55]. Первый представляет собой лиганд, специфически связывающийся с периферическими бензодиазепиновыми рецепторами (так же известный как TSPO), которые присутствуют с высокой плотностью на мембранах моноцитов, полиморфноклеточных нейтрофилов, В-клеток,

натуральных киллеров, Т4- и Т8-лимфоцитов [56], активация которых стимулирует кратное увеличение экспрессии рецепторов. В исследованиях, направленных на визуализацию активного васкулита, была отмечена достоверная разница в аккумуляции ^{11}C -PK-11195 в стенке сосуда в зависимости от активности воспалительного процесса [57, 58]. Позднее было установлено, что степень накопления ^{11}C -PK-11195 в атеросклеротической бляшке соотносится с гистологическими критериями ее нестабильности [59]. Механизм связывания второго РФП – ^{11}C -donepezil (антихолинэстеразный препарат для лечения болезни Альцгеймера) – основан на блокировании наработки ацетилхолина активированными иммунными клетками. Therkildsen P. с соавт. [55] показал, что ^{11}C -donepezil специфично аккумулируется в стенке аорты при гигантоклеточном аортоартериите. Jørgensen N.P. на модели стафилококкового воспаления продемонстрировал возможность визуализации острой и хронической бактериальной инфекции у животных. Кроме того, данный РФП был апробирован у пациентов с пневмонией в стадии разрешения, спустя 2 недели после завершения антибактериальной терапии [60]. Стоит отметить, что данные исследования являются пилотными и нуждаются в дальнейшем развитии. Однако очевидно, что названные радиофармпрепараты могут быть апробированы и у пациентов с аневризмой аорты на разных ее уровнях.

В настоящее время уделяется большое внимание наночастицам, меченым изотопами фтора (^{18}F), меди (^{64}Cu) или циркона (^{89}Zr), в качестве мишеней моноцитов и макрофагов для ПЭТ-визуализации [61, 62, 63]. В основе таких наноагентов лежат частицы оксида железа, покрытые различными полимерами, наиболее распространенным из которых является декстран, с оптимизированным размером до 40 нм. Механизм накопления наночастиц, покрытых декстраном (CLIO), при воспалительном процессе основан на пассивном фагоцитозе макрофагами и моноцитами [64]. В экспериментальном исследовании Nahrendorf M. [65] была показана возможность использования наночастиц для визуализации аневризмы аорты. Так, было отмечено высокое накопление ^{18}F -CLIO уже на ранних сроках индукции аневризмы аорты у мышей, что может быть использовано для оценки активности заболевания, а также для определения индивидуального риска наступления клинически неблагоприятных событий.

Еще один перспективный подход к визуализации активированных макрофагов – использование радиометки на основе биоконъюгата DOTA-TATE (DOTA-Тур3-октреотид), являющегося синтетическим аналогом природного циклического пептидного гормона соматостатина,

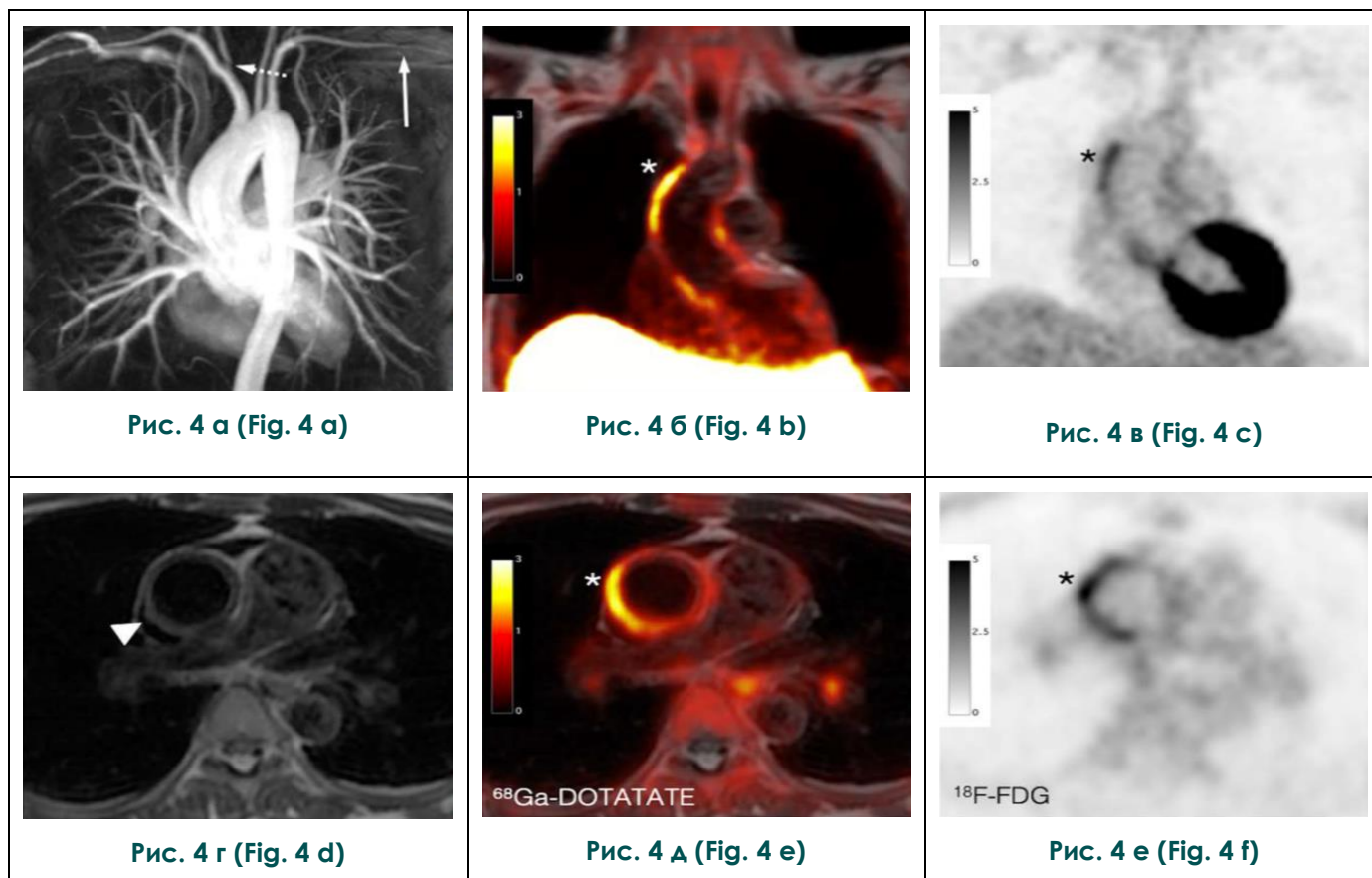


Рис. 4. Визуализация высокой экспрессии SST2 рецепторов макрофагов методом ПЭТ/МРТ с ^{68}Ga -DOTA-(Tyr3)-octreotate (DOTATATE) в сравнении с ^{18}F -ФДГ на примере рецидивирующего артериита Такаясу [69].

а – МРТ, корональная плоскость. Стрелками указаны участки стенозирования левой подключичной артерии и правой сонной артерии.

б – Гибридное изображение ПЭТ/МРТ с ^{68}Ga -DOTA-(Tyr3)-octreotate (DOTATATE), корональная плоскость. Высокоинтенсивное накопление РФП в стенке восходящей аорты (указано звездочкой).

в – ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, корональная плоскость. Визуализируется высокоинтенсивное поглощение РФП в проекции восходящей аорты (указано звездочкой).

г – МРТ, аксиальная плоскость. Стрелкой указано утолщение стенки восходящей аорты.

д – Гибридное изображение ПЭТ/МРТ с ^{68}Ga -DOTA-(Tyr3)-octreotate (DOTATATE), аксиальная плоскость. Высокоинтенсивное накопление РФП в стенке восходящей аорты (указано звездочкой).

е – ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, аксиальная плоскость. Визуализируется высокоинтенсивное поглощение РФП в проекции восходящей аорты (указано звездочкой).

Fig. 4. Imaging of high expression SST2 macrophage receptor by PET/MRI with ^{68}Ga -DOTA-(Tyr3)-octreotate (DOTATATE) in comparison with ^{18}F -FDG in example of recurrent Takayasu arteritis [69].

a - magnetic resonance imaging, coronal view. Showing left subclavian artery and right carotid artery stenosis (arrows).

b - hybrid PET/MRI image with ^{68}Ga -DOTA-(Tyr3)-octreotate (DOTATATE), coronal view. High accumulation of the radiopharmaceutical in the ascending aortic wall (asterisks).

c - positron emission tomography with ^{18}F -FDG, coronal view. High-intensity uptake of radiopharmaceutical in the ascending aortic wall (asterisks).

d - magnetic resonance imaging, axial view. Showing periaortic thickening (arrow).

e - hybrid PET/MRI image with ^{68}Ga -DOTA-(Tyr3)-octreotate (DOTATATE), axial view. High accumulation of the radiopharmaceutical in the ascending aortic wall (asterisks).

f - positron emission tomography with ^{18}F -FDG, axial view. High-intensity uptake of radiopharmaceutical in the ascending aortic wall (asterisks).

меченного ^{68}Ga , и имеющего высокое сродство к рецепторам соматостатина 2 (SST2) [29]. В исследовании Tarkin J.M. с соавт. было показано, что высокая целевая экспрессия гена SSTR2 происходит исключительно среди активированных провоспалительных макрофагов M1 при атеросклерозе, и продемонстрировали наличие рецепторов SST2 в макрофагах у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [66, 67]. Позднее авторы показали возможность использования данного РФП для оценки активности воспаления после повреждения миокарда при инфаркте [68]. Отличительной характеристикой ^{68}Ga -DOTATATE от ^{18}F -ФДГ является низкое фоновое включение в неинфарцированный миокард, что, несомненно, является важным фактором для получения качественных изображений и заключительной интерпретации данных. Данные, касающиеся применения ^{68}Ga -DOTATATE для визуализации воспалительного процесса в крупных сосудах, недавно были опубликованы в виде клинического наблюдения [69]. Авторы наблюдали паттерны включения ^{68}Ga -DOTATATE в стенку аорты, схожие с таковыми при использовании ^{18}F -ФДГ. Таким образом, доказанное присутствие молекулярного субстрата в стенке аорты (активированные макрофаги с поляризацией M1) для связывания с РФП может служить новым этапом в изучении патофизиологии расширения аорты.

Перечисленные выше исследования имеют одну общую черту – в них были использованы радиометки, ориентированные на определение активности воспалительных клеток. Между тем, наряду с воспалением важную роль в дестабилизации аортальной стенки играют и молекулярные маркеры воспаления, использование которых в качестве мишеней визуализации может дать ценную диагностическую информацию, непосредственно связанную с патофизиологическим процессом роста аневризмы и рисками неблагоприятных исходов. Среди них в равной степени заслуживают внимания апоптоз и матриксная металлопротеиназа.

С клинической точки зрения, исследование апоптоза открывает большие возможности для визуализации клеточной гибели. Относительно ПЭТ-диагностики, клинические данные, касающиеся индикации запрограммированной гибели клеток в сосудистой стенке не представлены. Уже более 10 лет предпринимаются попытки создать радиофармпрепарат, способный избирательно накапливаться в достаточном количестве в зонах, подверженных апоптозу [70, 71]. Изначально, белком, на который возлагались большие надежды, был Аннексин-V. Однако, полученная радиометка на основе изотопа фтора не отвечала оптимальным радиационным характеристикам и параметрам биораспределения в биологических тканях, а все ее

модификации привели к усложнению процесса приготовления, что, в конечном итоге, привело к нецелесообразности ее использования в клинической практике. Позднее, в качестве радиоактивной метки были использованы изотопы с более длительным периодом полураспада – медь и йод, которые практически не используются в рутинной ПЭТ-диагностике [72]. Аналогичная ситуация обстоит и с попытками создать зонды на основе матриксных металлопротеиназ. Исследователи давно пришли к выводу, что ММП-таргетная визуализация может обнаружить склонность аневризмы к расширению *in vivo*. Однако большинство из предложенных химических составов молекул-векторов до сих пор находятся на этапе апробации на животных. Одним из таких является радиофармпрепарат Маримаestat-ArB[1FF]F₃ – ингибитор матриксной металлопротеиназы-2 на основе изотопа фтора [73], который хорошо показал себя на модели атеросклероза, но в большей степени получил свое применение в онкологии [74].

ОФЭКТ-визуализация.

Другой метод радионуклидной индикации, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), уступает ПЭТ по своей пространственно-временной разрешающей способности, но обладает большими перспективами для разработки новых радиофармпрепаратов. Кроме того, ОФЭКТ-системы более доступны, а исследования менее дорогостоящие. К сожалению, на сегодняшний день ни один из доступных радиофармпрепаратов для визуализации воспаления не нашел своего применения в клинической практике аневризм аорты. Проанализированные нами литературные источники демонстрируют возможность использования $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -меченных эритроцитов [75], ^{111}In -меченных тромбоцитов и лейкоцитов [76, 77], а также ^{201}Tl у пациентов данной категории [78]. Однако вся полученная диагностическая информация относится к стратификации рисков таких интраоперационных осложнений, как инфаркт миокарда, либо носит косвенный характер, не позволяющий обнаружить те молекулярные звенья, которые ответственны за структурно-функциональные изменения в стенке аорты. «Золотым стандартом» радионуклидной диагностики воспаления на сегодняшний день является сцинтиграфия с мечеными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НМРАО лейкоцитами [79, 80]. Однако использование данного метода ограничено визуализацией активного инфекционного воспаления в крупных сосудах [81, 82] и для диагностики воспаления в стенке аневризмы аорты не применяется, поскольку данный процесс носит неспецифический характер. В то же время, имеется большое количество новых РФП, показавших хорошие результаты в экспериментальных исследованиях. Все они основаны на изотопах

^{99m}Tc , ^{123}I или ^{111}In , обладающих оптимальными радиационными характеристиками для регистрации как ранних, так и отсроченных изображений. Их главная задача – способность фиксироваться на ключевых молекулах, вовлеченных в ранний процесс роста аневризмы, задачей которых должно было стать раннее выявление воспаления и оценка риска разрыва аневризмы аорты [83, 84]. К таким молекулам относятся эластин, коллаген, ММП и молекулы адгезии.

Одним из радиозондов, созданных на основе полисахаридных микрочастиц, аффинных к Р-селектину – молекуле адгезии, присутствующей на активированных тромбоцитах и эндотелиальных клетках, является ^{99m}Tc -MP-fucoidan. В экспериментах *in vivo* на модели животных было показано значительное превышение накопления радиофармпрепарата в аневризматически расширенной аорте по сравнению со здоровой аортальной стенкой. Авторадиографическое исследование подтвердило присутствие большого количества ^{99m}Tc -MP-fucoidan в областях, где присутствует воспалительный процесс [83]. Исследование биораспределения ^{99m}Tc -MP-fucoidan в организме животных показало его активную аккумуляцию в корковом слое почек и печени, а выведение РФП осуществляется почками уже через 120 минут после введения [85].

Визуализация матриксных металлопротеиназ стала возможной благодаря использованию двух специфичных индикаторов ^{99m}Tc -RP805 и ^{111}In -RP-782, разработанных на основе структур ингибиторов ММП. В ходе исследований по данным автордиографии оказалось, что эти индикаторы имеют сильную корреляционную взаимосвязь с активностью ММП-2, -9, -12 и количеством макрофагов в аортальной стенке. В то же время, при длительном наблюдении значимой взаимосвязи между степенью накопления РФП и ростом аневризмы найдено не было [86]. Позднее Golestani R. с соавт. [87] получили схожие результаты. Стоит отметить, что данные радиофармпрепараты обладают рядом недостатков – медленным клиренсом из крови и плохой растворимостью в воде прекурсора RP805, что удлиняет время диагностики более чем на 2 часа и затрудняет определение специфичного поглощения радиотрэйсера *in vivo*. Для устранения этих недостатков было разработано другое соединение на основе гидроксамата, макроциклического ингибитора ММП, меченное ^{99m}Tc (^{99m}Tc -RYM). Его доклинические испытания показали специфическое поглощение в аневризме *in vivo*, коррелирующее с активностью тканевых ММП и воспалением [88, 89]. Новейшим радиотрэйсером, доказавшим свою эффективность в визуализации аневризмы брюшной аорты у животных, является

фосфиновый псевдопептид RXP470, меченный ^{99m}Tc . Соединение представляет собой ингибитор ММП-12 (макрофагальная эластаза, способная расщеплять эластин). В *in vitro* и *in vivo* исследованиях ^{99m}Tc -RXP470 продемонстрировал быстрый клиренс из крови (менее двух часов), радиохимическую стабильность в крови и высокую аффинность к человеческой ММП-12 [90]. Несмотря на успешные экспериментальные исследования, публикации, свидетельствующие о клинических испытаниях данных РФП, до сих пор не представлены.

Несмотря на то, что попытки создать радиофармпрепарат для ПЭТ-визуализации апоптоза не увенчались успехом, для ОФЭКТ-диагностики было разработано несколько таких соединений. Среди современных РФП, меченных ^{99m}Tc , наиболее изученным и часто используемым является Аннексин-V, специфически связывающийся с фосфатидилсеринем на поверхности апоптотических клеток [91, 92]. На сегодняшний день существует несколько вариантов этого РФП. Наиболее пригодным по своим радиохимическим свойствам оказался ^{99m}Tc -HYNIC-AnnexinV [92]. Данный радиофармпрепарат прошел I/II фазы клинических испытаний, которые подтвердили его ценность в индикации апоптоза у больных кардиологического профиля [70]. Однако среди них нет ни одного исследования (экспериментального в том числе), касающегося визуализации апоптоза в аневризмах крупных сосудов. Возможно, причиной этому является длительный клиренс из крови, затрудняющий идентификацию мелких очагов в тонкой стенке сосуда и невысокая разрешающая способность регистрирующей аппаратуры. Кроме того, восходящий отдел аорты и ее дуга подвержены постоянным колебаниям во время систолы и вследствие естественных дыхательных движений грудной клетки. Нивелирование двигательных артефактов требует использования ЭКГ-синхронизации и респираторной синхронизации, а также увеличения вводимой дозы РФП. В этой связи стоит акцентировать внимание на конкурирующем радиоизотопном индикаторе, продемонстрировавшем высокую чувствительность в экспериментальных исследованиях на моделях аневризмы грудной аорты у мышей, ^{99m}Tc -duramycin [93, 94]. Молекулой-вектором в данном соединении является белок из девятнадцати аминокислот с небольшим молекулярным весом, который имеет высокую аффинность к фосфатидилэтаноламину, входящему в состав клеточной мембраны. Фосфатидилэтаноламин, как и фосфатидилсерин, во время клеточной гибели перераспределяется во внешнюю клеточную мембрану и становится мишенью для дурамицина [95]. В сравнительном исследовании ^{99m}Tc -Аннексин-V и ^{99m}Tc -duramycin последний оказался более

стабильным, проявил большую связующую способность с апоптотическими клетками и высокую специфичность, а также быстрый клиренс из крови [96]. В то же время, характер распределения обоих индикаторов затрудняет визуализацию сосудов брюшной полости ввиду высокого поглощения РФП печенью и почками.

Заключение.

Таким образом, визуализация воспаления в стенке сосуда, в частности торакальной локализации, представляет собой трудоемкий процесс, требующий выверенной методологии исследования. Это связано с анатомическими и функциональными особенностями зоны исследования, требующими использования дополнительных подходов для улучшения качества визуализации. Кроме того, отсутствие единого согласованного мнения исследователей о методических подходах к визуализации, а также цикличность воспалительного процесса приводит к различиям в диагностической картине, что не

позволяет определить паттерны нестабильности аортальной стенки.

Тем не менее, современные молекулярные методы неинвазивной диагностики воспаления, располагают широким спектром радиофармпрепаратов, каждый из которых способен специфично связываться с субстратом, присутствующим в аневризматически расширенной стенке аорты. Сочетание разных модальностей дает возможность оценить анатомическую и функциональную составляющую патологического процесса, тем самым обеспечивая комплексный подход в оценке состояния сосудистой стенки.

Источник финансирования и конфликт интересов.

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

Список Литературы:

1. Sakalihan N., Limet R., Defawe O.D. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*. 2005; 365 (9470): 1577-1589. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66459-8.
2. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., Bartolomeo R.D., Eggebrecht H., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014; 35 (41): 2873-2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
3. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A., Bersin R.M., Carr V.F., Casey D.E. Jr., et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010; 121 (13): 266-369. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.
4. Mullan C.W., Mori M., Bin Mahmood S.U., Yousef S., Mangi A.A., Elefteriades J.A., et al. Incidence and characteristics of hospitalization for proximal aortic surgery for acute syndromes and for aneurysms in the USA from 2005 to 2014. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2020; 57 (3): 462-470. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa067.
5. Fiorucci B., Banafsche R., Jerkku T., Pichlmaier M., Kölbl T., Rantner B., et al. Thoracic Aortic Aneurysms - Diagnosis and Treatment Strategies. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2019; 144 (3): 146-151. DOI: 10.1055/a-0648-0207.
6. Saeyeldin A.A., Velasquez C.A., Mahmood S.U.B., Brownstein A.J., Zafar M.A., Ziganshin B.A., et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the "silent killer" secrets. *General Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2019; 67 (1): 1-11. DOI: 10.1007/s11748-017-0874-x.
7. Elefteriades J.A., Ziganshin B.A. Paradigm for Detecting Silent Thoracic Aneurysm Disease. *Seminars in Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2016; 28 (4): 776-782. DOI: 10.1053/j.semtcv.2016.10.006.
8. Mokashi S.A., Svensson L.G. Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. *General Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2019; 67 (1): 59-65. DOI: 10.1007/s11748-017-0831-8.
9. Bossone E., LaBounty T.M., Eagle K.A. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *European Heart Journal*. 2018; 39 (9): 739-749. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx319.
10. Czerny M., Schmidli J., Adler S., van den Berg J.C., Bertoglio L., Carrel T., et al. Editor's Choice - Current Options and Recommendations for the Treatment of Thoracic Aortic Pathologies Involving the Aortic Arch: An Expert Consensus Document of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) & the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019; 57 (2): 165-198. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.09.016.
11. Cambria R.P., Clouse W.D., Davison J.K., Dunn P.F., Corey M., Dorer D. Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a 15-year interval. *Annals of Surgery*. 2002; 236 (4): 471-479. DOI: 10.1097/0000658-200210000-00010.
12. Kim J.B., Spotnitz M., Lindsay M.E., MacGillivray T.E., Isselbacher E.M., Sundt T.M 3rd. Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta. *Journal of American Collage of Cardioljgy*. 2016; 68 (11): 1209-1219. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.025.
13. Heuts S., Adriaans B.P., Rylski B., Muhl C., Bekkers S.C.A.M., Olsthoorn J.R., et al. Evaluating the diagnostic accuracy of maximal aortic diameter, length and volume for prediction of aortic dissection. *Heart*. 2020; 106: 892-897. DOI:

10.1136/heartjnl-2019-316251.

14. Malm B.J., Sadeghi M.M. Multi-modality molecular imaging of aortic aneurysms. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017; 24 (4): 1239-1245. DOI: 10.1007/s12350-017-0883-2.

15. Fanelli F., Dake M.D., Salvatori F.M., Pucci A., Mazzei G., Lucatelli P., et al. Management strategies for thoracic stent-graft repair of distal aortic arch lesions: is intentional subclavian artery occlusion a safe procedure? *European Radiology*. 2009; 19 (10): 2407-2415. DOI: 10.1007/s00330-009-1433-3.

16. Chau K.H., Eleftheriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: size matters, plus moving beyond size. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2013; 56 (1): 74-80. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.05.007.

17. Adriaans B.P., Wildberger J.E., Westenberg J.J.M., Lamb H.J., Schalla S. Predictive imaging for thoracic aortic dissection and rupture: moving beyond diameters. *European Radiology*. 2019; 29 (12): 6396-6404. DOI: 10.1007/s00330-019-06320-7.

18. Koechlin L., Macius E., Kaufmann J., Gahl B., Reuthebuch O., Eckstein F., et al. Aortic root and ascending aorta dimensions in acute aortic dissection. *Perfusion*. 2020; 35 (2): 131-137. DOI: 10.1177/0267659119858848.

19. Parish L.M., Gorman J.H. 3rd, Kahn S., Plappert T., St John-Sutton M.G., Bavaria G.E., et al. Aortic size in acute type A dissection: implications for preventive ascending aortic replacement. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2009; 35 (6): 941-946. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.12.047.

20. Ashton H.A., Buxton M.J., Day N.E., Kim L.G., Marteau T.M., Scott R.A.P., et al. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9345): 1531-1539. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11522-4.

21. Pape L.A., Tsai T.T., Isselbacher E.M., Oh J.K., O'gara P.T., Evangelista A., et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Aortic diameter ≥ 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007; 116 (10): 1120-1127. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702720.

22. Wang Z., Flores N., Lum M., Wisneski A.D., Xuan Y., Inman J., et al. Wall stress analyses in patients with ≥ 5 cm versus < 5 cm ascending thoracic aortic aneurysm. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2020; 19: S0022-5223(20) 30456-6. In press. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.046.

23. He R., Guo D.C., Estrera A.L., Safi H.J., Huynh T.T., Yin Z., et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2006; 131 (3): 671-678. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.018.

24. Jia L-X., Zhang W.M., Zhang H.J., Li T.T., Wang Y.L. Q, in Y-W., et al. Mechanical stretch-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation contribute to thoracic aortic aneurysm and dissection. *The Journal of Pathology*. 2015; 236 (3): 373-383. DOI: 10.1002/path.4534.

25. Jia L-X., Zhang W-M., Li T-T., Liu Y., Piao C-M., Ma Y-C., et al. ER stress dependent microparticles derived from smooth muscle cells promote endothelial dysfunction during thoracic aortic aneurysm and dissection. *Clinical Science (Lond)*. 2017; 131 (12): 1287-1299. DOI: 10.1042/CS20170252.

26. Spartalis E., Spartalis M., Athanasiou A., Paschou S.A., Patelis N., Voudris V., et al. Endothelium in Aortic Aneurysm Disease: New Insights. *Current Medical Chemistry*. 2020; 27 (7): 1081-1088. DOI: 10.2174/0929867326666190923151959.

27. Ihling C., Szombathy T., Nampoothiri K., Haendeler J., Beyersdorf F., Uhl M., et al. Cystic medial degeneration of the aorta is associated with p53 accumulation, Bax upregulation, apoptotic cell death, and cell proliferation. *Heart*. 1999; 82 (3): 286-293. DOI: 10.1136/hrt.82.3.286.

28. MacRitchie N., Frleta-Gilchrist M., Sugiyama A., Lawton T., McInnes I.B., Maffia P.

Molecular imaging of inflammation - Current and emerging technologies for diagnosis and treatment. *Pharmacology and Therapeutics*. 2020; 211: 107550. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107550.

29. Syed M.B.J., Fletcher A.J., Dweck M.R., Forsythe R., Newby D.E.

Imaging aortic wall inflammation. *Trends of Cardiovascular Medicine*. 2019; 29 (8): 440-448. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.12.003.

30. Bucerius J., Hyafil F., Verberne H.J., Slart R.H., Lindner O., Sciagra R., et al. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016; 43 (4): 780-792. DOI: 10.1007/s00259-015-3259-3.

31. Bucerius J., Dijkgraaf I., Mottaghy F.M., Schurgers L.J. Target identification for the diagnosis and intervention of vulnerable atherosclerotic plaques beyond 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging: promising tracers on the horizon. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019; 46 (1): 251-265. DOI: 10.1007/s00259-018-4176-z.

32. Bruls S., Courtois A., Nusgens B., Defraigne J-O., Delvenne Ph., Hustinx R., et al. 18F-FDG PET/CT in the Management of Aortitis. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016; 41 (1): 28-33. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001016.

33. Singh P., Almarzooq Z., Salata B., Devereux R.B. Role of molecular imaging with positron emission tomographic in aortic aneurysms. *Journal of Thoracic Diseases*. 2017; 9 (4): 333-342. DOI: 10.21037/jtd.2017.04.18.

34. Kim J., Song H.C. Role of PET/CT in the Evaluation of Aortic Disease. *Chonnam Medical Journal*. 2018; 54 (3): 143-152. DOI: 10.4068/cmj.2018.54.3.143.

35. Nchimi A., Cheramy-Bien J.P., Gasser T.C., Namur G., Gomez P., Seidel L., et al. Multifactorial relationship between 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography signaling and biomechanical properties in unruptured aortic aneurysms. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7 (1): 82-91. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000415.

36. Kuehl H., Eggebrecht H., Boes T., Antoch G., Rosenbaum S., Ladd S., et al. Detection of inflammation in patients with acute aortic syndrome: comparison of FDG-PET/CT imaging and serological markers of inflammation. *Heart*. 2008; 94 (11): 1472-7. DOI: 10.1136/hrt.2007.127282.

37. Sakalihan N., Van Damme H., Gomez P., Rigo P., Lapiere C.M., Nusgens B., et al. Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2002; 23 (5): 431-436. DOI: 10.1053/ejvs.2002.1646.

38. Kotze C.W., Menezes L.J., Endozo R., Groves A.M., Ell P.J.,

- Yusuf S.W. Increased metabolic activity in abdominal aortic aneurysm detected by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009; 38: 93–99. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.12.016.
39. Reeps C., Essler M., Pelisek J., Seidl S., Eckstein H.H., Krause B.J. Increased 18F-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal aortic aneurysms in positron emission/computed tomography is associated with inflammation, aortic wall instability, and acute symptoms. *Journal of Vascular Surgery*. 2008; 48: 417–424. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.03.059.
40. Jalalzadeh H., Indrakusuma R., Plancken R.N., Legemate D.A., Koelmay M.J., Balm R. Inflammation as a Predictor of Abdominal Aortic Aneurysm Growth and Rupture: A Systematic Review of Imaging Biomarkers. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016; 52 (3): 333-342. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.05.002.
41. Lee H., Paeng J.C., Kim K.H., Cheon G.J., Lee D.S., Chung J.K., et al. Correlation of FDG PET/CT Findings with Long-Term Growth and Clinical Course of Abdominal Aortic Aneurysm. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018; 52 (1): 46-52. DOI: 10.1007/s13139-017-0482-9.
42. Kotze C.W., Groves A.M., Menezes L.J., Harvey R., Endozo R., Kayani I.A., et al. What is the relationship between ¹⁸F-FDG aortic aneurysm uptake on PET/CT and future growth rate? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011; 38 (8): 1493-1499. DOI: 10.1007/s00259-011-1799-8.
43. Barwick T.D., Lyons O.T.A., Mikhaeel N.G., Waltham M., O'Doherty M.J. 18F-FDG PET-CT uptake is a feature of both normal diameter and aneurysmal aortic wall and is not related to aneurysm size. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014; 41 (12): 2310-8. DOI: 10.1007/s00259-014-2865-9.
44. Kotze C.W., Rudd J.H.F., Ganeshan B., Menezes L.J., Brookes J., Agu O., et al. CT Signal Heterogeneity of Abdominal Aortic Aneurysm as a Possible Predictive Biomarker for Expansion. *Atherosclerosis*. 2014; 233 (2): 510-517. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.001.
45. Morel O., Mandry D., Micard E., Kauffmann C., Lamiral Z., Verger A., et al. Evidence of Cyclic Changes in the Metabolism of Abdominal Aortic Aneurysms During Growth Phases: ¹⁸F-FDG PET Sequential Observational Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015; 56 (7): 1030-1035. DOI: 10.2967/jnumed.114.146415.
46. Nie M.X., Zhang X.H., Yan Y.F., Zhao Q.M. Relationship between inflammation and progression of an abdominal aortic aneurysm in a rabbit model based on 18F-FDG PET/CT imaging. *Vascular*. 2018; 26 (6): 571-580. DOI: 10.1177/1708538118768126.
47. Nchimi A., Cheramy-Bien J.P., Gasser T.C., Namur G., Gomez P., Seidel L., et al. Multifactorial relationship between 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography signaling and biomechanical properties in unruptured aortic aneurysms. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7 (1): 82-91. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000415.
48. Tahara N., Hirakata S., Okabe K., Tahara A., Honda A., Igata S., et al. FDG-PET/CT images during 5 years before acute aortic dissection. *European Heart Journal*. 2016; 37 (24): 1933. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw075.
49. Shaikh S, Brittenden J, Lahiri R, Brown PA, Thies F, Wilson HM. Macrophage subtypes in symptomatic carotid artery and femoral artery plaques. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012; 44 (5): 491-497. DOI: 10.1136/hrt.2007.127282.
50. Palombo D., Morbelli S., Spinella G., Pane B., Marini C., Rousas N., et al. A positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) evaluation of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: another point of view. *Annals of Vascular Surgery*. 2012; 26 (4): 491-499. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.05.038.
51. Marini C., Morbelli S., Armonino R., Spinella G., Riondato M., Massollo M., et al. Direct relationship between cell density and FDG uptake in asymptomatic aortic aneurysm close to surgical threshold: an in vivo and in vitro study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012; 39 (1): 91-101. DOI: 10.1007/s00259-011-1955-1.
52. Kokje V.B.C., Hamming J.F., Lindeman J.H.N. Editor's Choice - Pharmaceutical Management of Small Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015; 50 (6): 702-713. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.08.010.
53. Cagnin A., Kassiou M., Meikle S.R., Banati R.B. Positron emission tomography imaging of neuroinflammation. *Neurotherapeutics*. 2007; 4 (3): 443-52. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.04.006.
54. Ammirati E., Moroni F., Pedrotti P., Scotti I., Magnoni M., Bozzolo E.P., et al. Non-Invasive Imaging of Vascular Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5: 399. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00399.
55. Therkildsen P., Nielsen B.D., Hansen I.T., Keller K.K., Steiniche T., Gormsen L.C., et al. Acetylcholinesterase-associated inflammation in patients with giant cell arteritis. Evaluation by histology and 11C-donepezil PET/CT. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019; 37 (2): 20-25.
56. Canat X., Carayon P., Bouaboula M., Cahard D., Shire D., Roque C., et al. Distribution profile and properties of peripheral-type benzodiazepine receptors on human hemopoietic cells. *Life Science*. 1993; 52 (1): 107-118. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90293-C.
57. Pugliese F., Gaemperli O., Kinderlerer A.R., Lamare F., Shalhoub J., Davies A.H., et al. Imaging of vascular inflammation with [¹¹C]-PK11195 and positron emission tomography/computed tomography angiography. *Journal of American College of Cardiology*. 2010; 56 (8): 653-661. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.063.
58. Lamare F., Hinz R., Gaemperli O., Pugliese F., Mason J.C., Spinks T., et al. Detection and quantification of large-vessel inflammation with 11C-(R)-PK11195 PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011; 52 (1): 33-39. DOI: 10.2967/jnumed.110.079038.
59. Ammirati E., Moroni F., Magnoni M., Busnardo E., Di Terlizzi S., Villa C., et al. Carotid artery plaque uptake of 11C-PK11195 inversely correlates with circulating monocytes and classical CD14⁺⁺CD16⁻ monocytes expressing HLA-DR. *International Journal of Cardiology and Heart Vascular*. 2018; 21: 32-35. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.09.005.
60. Jørgensen N.P., Alstrup A.K., Mortensen F.V., Knudsen K., Jakobsen S., Madsen L.B., et al. Cholinergic PET imaging in infections and inflammation using (11)C-donepezil and (18)F-FEOBV. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular*

- Imaging. 2017; 44 (3): 449-458. DOI: 10.1007/s00259-016-3555-6.
61. Jarrett B.R., Gustafsson B., Kukis D.L., Louie A.Y. Synthesis of ⁶⁴Cu-labeled magnetic nanoparticles for multimodal imaging. *Bioconjugate Chemistry*. 2008; 19 (7): 1496-1504. DOI: 10.1021/bc800108v.
62. Leung K. ⁶⁴Cu-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid-iron oxide-c(RGDyK) nanoparticles. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004–2013.
63. Keliher E.J., Yoo J., Nahrendorf M., Lewis J.S., Marinelli B., Newton A., et al. ⁸⁹Zr-labeled dextran nanoparticles allow in vivo macrophage imaging. *Bioconjugate Chemistry*. 2011; 22 (12): 2383-2389. DOI: 10.1021/bc200405d.
64. Tassa C., Shaw S.Y., Weissleder R. Dextran-coated iron oxide nanoparticles: a versatile platform for targeted molecular imaging, molecular diagnostics, and therapy. *Accounts of Chemical Research*. 2011; 44 (10): 842-852. DOI: 10.1021/ar200084x.
65. Nahrendorf M., Keliher E., Marinelli B., Leuschner F., Robbins C.S., Gerszten R.E., et al. Detection of macrophages in aortic aneurysms by nanoparticle positron emission tomography-computed tomography. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011; 31 (4): 750-757. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.221499.
66. Tarkin J.M., Joshi F.R., Evans N.R., Chowdhury M.M., Figg N.L., Shah A.V., et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by ⁶⁸Ga-DOTATATE PET Compared to [¹⁸F]FDG PET Imaging. *Journal of American College of Cardiology*. 2017; 69 (14): 1774-1791. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.060.
67. Borchert T., Beitar L., Langer L.B.N., Polyak A., Wester H.J., Ross T.L., et al. Dissecting the target leukocyte subpopulations of clinically relevant inflammation radiopharmaceuticals. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019. Published online Oct 28. DOI: 10.1007/s12350-019-01929-z.
68. Tarkin J.M., Calcagno C., Dweck M.R., Evans N.R., Chowdhury M.M., Gopalan D., et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET Identifies Residual Myocardial Inflammation and Bone Marrow Activation After Myocardial Infarction. *Journal of American College of Cardiology*. 2019; 73 (19): 2489-2491. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.052.
69. Tarkin J.M., Wall C., Gopalan D., Aloj L., Manavaki R., Fryer T.D., et al. Novel approach to imaging active takayasu arteritis using somatostatin receptor positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2020; 13 (6): e010389. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010389.
70. Wang X., Feng H., Zhao S., Xu J., Wu X., Cui J., et al. SPECT and PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of apoptosis: from bench to clinic. *Oncotarget*. 2017; 8 (12): 20476-20495. DOI: 10.18632/oncotarget.14730.
71. Grierson J.R., Yagle K.J., Eary J.F., Tait J.F., Gibson D.F., Wellen B., et al. Production of [¹⁸F]fluoroannexin for imaging apoptosis with PET. *Bioconjugate Chemistry*. 2004; 15: 373-379. DOI: 10.1021/bc0300394.
72. Reshef A., Shirvan A., Akselrod-Ballin A., Wall A., Ziv I. Small-molecule biomarkers for clinical PET imaging of apoptosis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51 (6): 837-840. DOI: 10.2967/jnumed.109.063917.
73. Matusiak N., van Waarde A., Bischoff R., Oltenfreiter R., van de Wiele Ch., Dierckx R., et al. Probes for Non-Invasive Matrix Metalloproteinase-Targeted Imaging With PET and SPECT. *Current Pharmaceutical Design*. 2013; 19 (25): 4647-4672. DOI: 10.2174/1381612811319250011.
74. auf dem Keller U., Bellac C.L., Li Y., Lou Y., Lange P.F., Ting R., et al. Novel matrix metalloproteinase inhibitor [¹⁸F]marimastat-aryltrifluoroborate as a probe for in vivo positron emission tomography imaging in cancer. *Cancer Research*. 2010; 70 (19): 7562-7569. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1584.
75. Stavropoulos S.W., Itkin M., Lakhani P., Carpenter J.P., Fairman R.M., Alavi A. Detection of endoleaks after endovascular aneurysm repair with use of technetium-99m sulfur colloid and (^{99m}Tc)-labeled red blood cell scans. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006; 17 (11): 1739-1743. DOI: 10.1097/01.RVI.0000241892.81074.1A.
76. Bourekas E.C., Tupler R.H., Turbner E.H. Indium-111 imaging of an inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Journal of Nuclear Medicine*. 1992; 33 (8): 1553-1555.
77. Hanson S.R., Kotzé H.F., Pieters H., Heyns A.D. Analysis of indium-111 platelet kinetics and imaging in patients with aortic grafts and abdominal aortic aneurysms. *Arteriosclerosis*. 1990; 10 (6): 1037-1044. DOI: 10.1161/01.ATV.10.6.1037.
78. Koutelou M.G., Asimacopoulos P.J., Mahmarian J.J., Kimball K.T., Verani M.S. Preoperative Risk Stratification by Adenosine Thallium 201 Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients Undergoing Vascular Surgery. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1995; 2 (5): 389-394. DOI: 10.1016/S1071-3581(05)80026-1.
79. de Vries E.F., Roca M., Jamar F., Israel O., Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (^{99m}Tc)-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010; 37 (4): 842-848. DOI: 10.1007/s00259-010-1394-4.
80. Lishmanov Yu.B., Sazonova S.I., Chernov V.I., Knyazeva E.K., Evtushenko A.V. The scintigraphic diagnosis of inflammatory heart disease. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2004; 49 (2): 59-66.
81. Lee A., Biggs H., Chen S., Urriola N., Aggarwal S., Al-Gailani H., et al. SPECT/CT of Axillofemoral Graft Infection. *Clinical Nuclear Medicine*. 2008; 33 (5): 333-334. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31816a7931.
82. Ryu S.W., Allman K.C. Native Aortic and Prosthetic Vascular Stent Infection on ^{99m}Tc-Labeled White Blood Cell Scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine and Technology*. 2014; 42 (2): 120-121. DOI: 10.2967/jnmt.113.127704.
83. Bonnard T., Yang G., Petiet A., Ollivier V., Haddad O., Arnaud D., et al. Abdominal aortic aneurysms targeted by functionalized polysaccharide microparticles: a new tool for SPECT imaging. *Theranostics*. 2014; 4 (6): 592-603. DOI: 10.7150/thno.7757.
84. Brangsch J., Reimann C., Colletini F., Buchert R., Botnar R.M., Makowski M.R. Molecular Imaging of Abdominal Aortic Aneurysms. *Trends of Molecular Medicine*. 2017; 23 (2): 150-164. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.12.002.
85. Desbrée A., Bonnard T., Blanchardon E., Petiet A., Franck D., Chauvierre C., et al. Evaluation of Functionalized Polysaccharide Microparticles Dosimetry for SPECT Imaging Based on

Biodistribution Data of Rats. *Molecular Imaging and Biology*. 2015; 17 (4): 504-511. DOI: 10.1007/s11307-014-0812-6.

86. Razavian M., Zhang J., Nie L., Tavakoli S., Razavian N., Dobrucki L.W., et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase activation to predict murine aneurysm expansion in vivo. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51 (7): 1107-1115. DOI: 10.2967/jnumed.110.075259.

87. Golestani R., Razavian M., Nie L., Zhang J., Jung J.J., Ye Y., et al. Imaging vessel wall biology to predict outcome in abdominal aortic aneurysm. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015; 8 (1). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002471.

88. Toczek J., Ye Y., Gona K., Kim H.Y., Han J., Razavian M., et al. Preclinical Evaluation of RYM1, a Matrix Metalloproteinase-Targeted Tracer for Imaging Aneurysm. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017; 58 (8): 1318-1323. DOI: 10.2967/jnumed.116.188656.

89. Ye Y., Toczek J., Gona K., Kim H.Y., Han J., Razavian M., et al. Novel Arginine-containing Macrocyclic MMP Inhibitors: Synthesis, ^{99m}Tc-labeling, and Evaluation. *Scientific Reports*. 2018; 8 (1): 11647. DOI: 10.1038/s41598-018-29941-2.

90. Toczek J., Bordenave T., Gona K., Kim H.Y., Beau .F, Georgiadis D., et al. Novel Matrix Metalloproteinase 12 Selective Radiotracers for Vascular Molecular Imaging. *Journal of Medical Chemistry*. 2019; 62 (21): 9743-9752. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01186.

91. Sarda-Mantel L., Michel J-B., Rouzet F., Martet G., Louedec L., Vanderheyden J-L., et al. (^{99m}Tc-annexin V and (¹¹¹In)-antimyosin Antibody Uptake in Experimental Myocardial Infarc-

tion in Rats. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006; 33 (3): 239-245. DOI: 10.1007/s00259-005-1900-2.

92. Blankenberg F.G., Katsikis P.D., Tait J.F., Davis R.E., Naumovski L., Ohtsuki K., et al. In vivo detection and imaging of phosphatidylserine expression during programmed cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; 95 (11): 6349-54. DOI: 10.1073/pnas.95.11.6349.

93. Delvaeye T., Wyffels L., Deleze S., Lemeire K., Gonçalves A., Decroock E., et al. Noninvasive Whole-Body Imaging of Phosphatidylethanolamine as a Cell Death Marker Using ^{99m}Tc-Duramycin During TNF-Induced SIRS. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 59 (7): 1140-1145. DOI: 10.2967/jnumed.117.205815.

94. Hu C., Tan H., Lin Q., Abudupataer M., Zhao Y., Li J., et al. SPECT/CT imaging of apoptosis in aortic aneurysm with radiolabeled duramycin. *Apoptosis*. 2019; 24 (9-10): 745-755. DOI: 10.1007/s10495-019-01563-7.

95. Palmieri L., Elvas F., Vangestel C., Pak K., Gray B., Stroobants S., et al. [^{99m}Tc]duramycin for cell death imaging: Impact of kit formulation, purification and species difference. *Nuclear Medicine and Biology*. 2018; 56: 1-9. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.08.005.

96. Hu Y., Liu G., Zhang H., Li Y., Gray B.D., Pak K.Y., et al. A Comparison of [^{99m}Tc] Duramycin and [^{99m}Tc] Annexin V in SPECT/CT Imaging Atherosclerotic Plaques. *Molecular Imaging and Biology*. 2018; 20(2): 249-259. DOI: 10.1007/s11307-017-1111-9.

References:

1. Sakalihan N., Limet R., Defawe O.D. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*. 2005; 365 (9470): 1577-1589. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)66459-8.

2. Erbel R., Aboyans V., Boileau C., Bossone E., Bartolomeo R.D., Eggebrecht H., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2014; 35 (41): 2873-2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.

3. Hiratzka L.F., Bakris G.L., Beckman J.A., Bersin R.M., Carr V.F., Casey D.E. Jr., et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation*. 2010; 121 (13): 266-369. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.

4. Mullan C.W., Mori M., Bin Mahmood S.U., Yousef S., Mangi A.A., Elefteriades J.A., et al. Incidence and characteristics of hospitalization for proximal aortic surgery for acute syndromes and for aneurysms in the USA from 2005 to 2014. *European*

Journal of Cardiothoracic Surgery. 2020; 57 (3): 462-470. DOI: 10.1093/ejcts/ezaa067.

5. Fiorucci B., Banafsche R., Jerkku T., Pichlmaier M., Kölbl T., Rantner B., et al. Thoracic Aortic Aneurysms - Diagnosis and Treatment Strategies. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2019; 144 (3): 146-151. DOI: 10.1055/a-0648-0207.

6. Saeyeldin A.A., Velasquez C.A., Mahmood S.U.B., Brownstein A.J., Zafar M.A., Ziganshin B.A., et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the "silent killer" secrets. *General Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2019; 67 (1): 1-11. DOI: 10.1007/s11748-017-0874-x.

7. Elefteriades J.A., Ziganshin B.A. Paradigm for Detecting Silent Thoracic Aneurysm Disease. *Seminars in Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2016; 28 (4): 776-782. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2016.10.006.

8. Mokashi S.A., Svensson L.G. Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. *General Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2019; 67 (1): 59-65. DOI: 10.1007/s11748-017-0831-8.

9. Bossone E., LaBounty T.M., Eagle K.A. Acute aortic syndromes: diagnosis and management, an update. *European Heart Journal*. 2018; 39 (9): 739-749. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx319.

10. Czerny M., Schmidli J., Adler S., van den Berg J.C., Bertoglio L., Carrel T., et al. Editor's Choice - Current Options and Recommendations for the Treatment of Thoracic Aortic Pathologies Involving the Aortic Arch: An Expert Consensus Document of

- the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) & the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2019; 57 (2): 165-198. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.09.016.
11. Cambria R.P., Clouse W.D., Davison J.K., Dunn P.F., Corey M., Dorer D. Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a 15-year interval. *Annals of Surgery*. 2002; 236 (4): 471-479. DOI: 10.1097/0000658-200210000-00010.
12. Kim J.B., Spotnitz M., Lindsay M.E., MacGillivray T.E., Isselbacher E.M., Sundt T.M 3rd. Risk of Aortic Dissection in the Moderately Dilated Ascending Aorta. *Journal of American Collage of Cardioljgy*. 2016; 68 (11): 1209-1219. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.025.
13. Heuts S., Adriaans B.P., Ryłski B., Mihil C., Bekkers S.C.A.M., Olsthoorn J.R., et al. Evaluating the diagnostic accuracy of maximal aortic diameter, length and volume for prediction of aortic dissection. *Heart*. 2020; 106: 892-897. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-316251.
14. Malm B.J., Sadeghi M.M. Multi-modality molecular imaging of aortic aneurysms. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017; 24 (4): 1239-1245. DOI: 10.1007/s12350-017-0883-2.
15. Fanelli F., Dake M.D., Salvatori F.M., Pucci A., Mazzesi G., Lucatelli P., et al. Management strategies for thoracic stent-graft repair of distal aortic arch lesions: is intentional subclavian artery occlusion a safe procedure? *European Radiology*. 2009; 19 (10): 2407-2415. DOI: 10.1007/s00330-009-1433-3.
16. Chau K.H., Eleftheriades J.A. Natural history of thoracic aortic aneurysms: size matters, plus moving beyond size. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2013; 56 (1): 74-80. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.05.007.
17. Adriaans B.P., Wildberger J.E., Westenberg J.J.M., Lamb H.J., Schalla S. Predictive imaging for thoracic aortic dissection and rupture: moving beyond diameters. *European Radiology*. 2019; 29 (12): 6396-6404. DOI: 10.1007/s00330-019-06320-7.
18. Koechlin L., Macius E., Kaufmann J., Gahl B., Reuthebuch O., Eckstein F., et al. Aortic root and ascending aorta dimensions in acute aortic dissection. *Perfusion*. 2020; 35 (2): 131-137. DOI: 10.1177/0267659119858848.
19. Parish L.M., Gorman J.H. 3rd, Kahn S., Plappert T., St John-Sutton M.G., Bavaria G.E., et al. Aortic size in acute type A dissection: implications for preventive ascending aortic replacement. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2009; 35 (6): 941-946. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.12.047.
20. Ashton H.A., Buxton M.J., Day N.E., Kim L.G., Marteau T.M., Scott R.A.P., et al. Multicentre Aneurysm Screening Study Group. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360 (9345): 1531-1539. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11522-4.
21. Pape L.A., Tsai T.T., Isselbacher E.M., Oh J.K., O'gara P.T., Evangelista A., et al. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) Investigators. Aortic diameter \geq 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circulation*. 2007; 116 (10): 1120-1127. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.702720.
22. Wang Z., Flores N., Lum M., Wisneski A.D., Xuan Y., Inman J., et al. Wall stress analyses in patients with \geq 5 cm versus $<$ 5 cm ascending thoracic aortic aneurysm. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2020; 19: S0022-5223(20) 30456-6. In press. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.02.046.
23. He R., Guo D.C., Estrera A.L., Safi H.J., Huynh T.T., Yin Z., et al. Characterization of the inflammatory and apoptotic cells in the aortas of patients with ascending thoracic aortic aneurysms and dissections. *The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery*. 2006; 131 (3): 671-678. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2005.09.018.
24. Jia L-X., Zhang W.M., Zhang H.J., Li T.T., Wang Y.L. Q, in Y-W., et al. Mechanical stretch-induced endoplasmic reticulum stress, apoptosis and inflammation contribute to thoracic aortic aneurysm and dissection. *The Journal of Pathology*. 2015; 236 (3): 373-383. DOI: 10.1002/path.4534.
25. Jia L-X., Zhang W-M., Li T-T., Liu Y., Piao C-M., Ma Y-C., et al. ER stress dependent microparticles derived from smooth muscle cells promote endothelial dysfunction during thoracic aortic aneurysm and dissection. *Clinical Science (Lond)*. 2017; 131 (12): 1287-1299. DOI: 10.1042/CS20170252.
26. Spartalis E., Spartalis M., Athanasiou A., Paschou S.A., Patelis N., Voudris V., et al. Endothelium in Aortic Aneurysm Disease: New Insights. *Current Medical Chemistry*. 2020; 27 (7): 1081-1088. DOI: 10.2174/0929867326666190923151959.
27. Ihling C., Szombathy T., Nampoothiri K., Haendeler J., Beyersdorff F., Uhl M., et al. Cystic medial degeneration of the aorta is associated with p53 accumulation, Bax upregulation, apoptotic cell death, and cell proliferation. *Heart*. 1999; 82 (3): 286-293. DOI: 10.1136/hrt.82.3.286.
28. MacRitchie N., Frleta-Gilchrist M., Sugiyama A., Lawton T., McInnes I.B., Maffia P. Molecular imaging of inflammation - Current and emerging technologies for diagnosis and treatment. *Pharmacology and Therapeutics*. 2020; 211: 107550. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107550.
29. Syed M.B.J., Fletcher A.J., Dweck M.R., Forsythe R., Newby D.E. Imaging aortic wall inflammation. *Trends of Cardiovascular Medicine*. 2019; 29 (8): 440-448. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.12.003.
30. Bucerius J., Hyafil F., Verberne H.J., Slart R.H., Lindner O., Sciagra R., et al. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM) on PET imaging of atherosclerosis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2016; 43 (4): 780-792. DOI: 10.1007/s00259-015-3259-3.
31. Bucerius J., Dijkgraaf I., Mottaghy F.M., Schurgers L.J. Target identification for the diagnosis and intervention of vulnerable atherosclerotic plaques beyond 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging: promising tracers on the horizon. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2019; 46 (1): 251-265. DOI: 10.1007/s00259-018-4176-z.
32. Bruls S., Courtois A., Nusgens B., Defraigne J-O., Delvenne Ph., Hustinx R., et al. 18F-FDG PET/CT in the Management of Aortitis. *Clinical Nuclear Medicine*. 2016; 41 (1): 28-33. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001016.
33. Singh P., Almarzooq Z., Salata B., Devereux R.B. Role of molecular imaging with positron emission tomographic in aortic aneurysms. *Journal of Thoracic Diseases*. 2017; 9 (4): 333-342. DOI: 10.21037/jtd.2017.04.18.
34. Kim J., Song H.C. Role of PET/CT in the Evaluation of Aortic Disease. *Chonnam Medical Journal*. 2018; 54 (3): 143-152. DOI: 10.4068/cmj.2018.54.3.143.

35. Nchimi A., Cheramy-Bien J.P., Gasser T.C., Namur G., Gomez P., Seidel L., et al. Multifactorial relationship between 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography signaling and biomechanical properties in unruptured aortic aneurysms. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7 (1): 82-91. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000415.
36. Kuehl H., Eggebrecht H., Boes T., Antoch G., Rosenbaum S., Ladd S., et al. Detection of inflammation in patients with acute aortic syndrome: comparison of FDG-PET/CT imaging and serological markers of inflammation. *Heart*. 2008; 94 (11): 1472-7. DOI: 10.1136/hrt.2007.127282.
37. Sakalihasan N., Van Damme H., Gomez P., Rigo P., Lapiere C.M., Nusgens B., et al. Positron emission tomography (PET) evaluation of abdominal aortic aneurysm (AAA). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2002; 23 (5): 431-436. DOI: 10.1053/ejvs.2002.1646.
38. Kotze C.W., Menezes L.J., Endozo R., Groves A.M., Ell P.J., Yusuf S.W. Increased metabolic activity in abdominal aortic aneurysm detected by 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009; 38: 93-99. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.12.016.
39. Reeps C., Essler M., Pelisek J., Seidl S., Eckstein H.H., Krause B.J. Increased 18F-fluorodeoxyglucose uptake in abdominal aortic aneurysms in positron emission/computed tomography is associated with inflammation, aortic wall instability, and acute symptoms. *Journal of Vascular Surgery*. 2008; 48: 417-424. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.03.059.
40. Jalalzadeh H., Indrakusuma R., Planken R.N., Legemate D.A., Koelemay M.J., Balm R. Inflammation as a Predictor of Abdominal Aortic Aneurysm Growth and Rupture: A Systematic Review of Imaging Biomarkers. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2016; 52 (3): 333-342. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.05.002.
41. Lee H., Paeng J.C., Kim K.H., Cheon G.J., Lee D.S., Chung J.K., et al. Correlation of FDG PET/CT Findings with Long-Term Growth and Clinical Course of Abdominal Aortic Aneurysm. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2018; 52 (1): 46-52. DOI: 10.1007/s13139-017-0482-9.
42. Kotze C.W., Groves A.M., Menezes L.J., Harvey R., Endozo R., Kayani I.A., et al. What is the relationship between ¹⁸F-FDG aortic aneurysm uptake on PET/CT and future growth rate? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011; 38 (8): 1493-1499. DOI: 10.1007/s00259-011-1799-8.
43. Barwick T.D., Lyons O.T.A., Mikhaeel N.G., Waltham M., O'Doherty M.J. 18F-FDG PET-CT uptake is a feature of both normal diameter and aneurysmal aortic wall and is not related to aneurysm size. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2014; 41 (12): 2310-8. DOI: 10.1007/s00259-014-2865-9.
44. Kotze C.W., Rudd J.H.F., Ganeshan B., Menezes L.J., Brookes J., Agu O., et al. CT Signal Heterogeneity of Abdominal Aortic Aneurysm as a Possible Predictive Biomarker for Expansion. *Atherosclerosis*. 2014; 233 (2): 510-517. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.001.
45. Morel O., Mandry D., Micard E., Kauffmann C., Lamiral Z., Verger A., et al. Evidence of Cyclic Changes in the Metabolism of Abdominal Aortic Aneurysms During Growth Phases: ¹⁸F-FDG PET Sequential Observational Study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015; 56 (7): 1030-1035. DOI: 10.2967/jnumed.114.146415.
46. Nie M.X., Zhang X.H., Yan Y.F., Zhao Q.M. Relationship between inflammation and progression of an abdominal aortic aneurysm in a rabbit model based on 18F-FDG PET/CT imaging. *Vascular*. 2018; 26 (6): 571-580. DOI: 10.1177/1708538118768126.
47. Nchimi A., Cheramy-Bien J.P., Gasser T.C., Namur G., Gomez P., Seidel L., et al. Multifactorial relationship between 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography signaling and biomechanical properties in unruptured aortic aneurysms. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014; 7 (1): 82-91. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000415.
48. Tahara N., Hirakata S., Okabe K., Tahara A., Honda A., Igata S., et al. FDG-PET/CT images during 5 years before acute aortic dissection. *European Heart Journal*. 2016; 37 (24): 1933. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw075.
49. Shaikh S, Brittenden J, Lahiri R, Brown PA, Thies F, Wilson HM. Macrophage subtypes in symptomatic carotid artery and femoral artery plaques. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2012; 44 (5): 491-497. DOI: 10.1136/hrt.2007.127282.
50. Palombo D., Morbelli S., Spinella G., Pane B., Marini C., Rousas N., et al. A positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) evaluation of asymptomatic abdominal aortic aneurysms: another point of view. *Annals of Vascular Surgery*. 2012; 26 (4): 491-499. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.05.038.
51. Marini C., Morbelli S., Armonino R., Spinella G., Riondato M., Massollo M., et al. Direct relationship between cell density and FDG uptake in asymptomatic aortic aneurysm close to surgical threshold: an in vivo and in vitro study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012; 39 (1): 91-101. DOI: 10.1007/s00259-011-1955-1.
52. Kokje V.B.C., Hamming J.F., Lindeman J.H.N. Editor's Choice - Pharmaceutical Management of Small Abdominal Aortic Aneurysms: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015; 50 (6): 702-713. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.08.010.
53. Cagnin A., Kassiou M., Meikle S.R., Banati R.B. Positron emission tomography imaging of neuroinflammation. *Neurotherapeutics*. 2007; 4 (3): 443-52. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.04.006.
54. Ammirati E., Moroni F., Pedrotti P., Scotti I., Magnoni M., Bozzolo E.P., et al. Non-Invasive Imaging of Vascular Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5: 399. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00399.
55. Therkildsen P., Nielsen B.D., Hansen I.T., Keller K.K., Steiniche T., Gormsen L.C., et al. Acetylcholinesterase-associated inflammation in patients with giant cell arteritis. Evaluation by histology and 11C-donepezil PET/CT. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019; 37 (2): 20-25.
56. Canat X., Carayon P., Bouaboula M., Cahard D., Shire D., Roque C., et al. Distribution profile and properties of peripheral-type benzodiazepine receptors on human hemopoietic cells. *Life Science*. 1993; 52 (1): 107-118. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90293-C.
57. Pugliese F., Gaemperi O., Kinderlerer A.R., Lamare F., Shalhoub J., Davies A.H., et al. Imaging of vascular inflammation with [¹¹C]-PK11195 and positron emission tomography/computed tomography angiography. *Journal of American*

- College of Cardiology. 2010; 56 (8): 653-661. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.063.
58. Lamare F., Hinz R., Gaemperli O., Pugliese F., Mason J.C., Spinks T., et al. Detection and quantification of large-vessel inflammation with 11C-(R)-PK11195 PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011; 52 (1): 33-39. DOI: 10.2967/jnumed.110.079038.
59. Ammirati E., Moroni F., Magnoni M., Busnardo E., Di Terlizzi S., Villa C., et al. Carotid artery plaque uptake of 11C-PK11195 inversely correlates with circulating monocytes and classical CD14⁺CD16⁻ monocytes expressing HLA-DR. *International Journal of Cardiology and Heart Vascular*. 2018; 21: 32-35. DOI: 10.1016/j.ijcha.2018.09.005.
60. Jørgensen N.P., Alstrup A.K., Mortensen F.V., Knudsen K., Jakobsen S., Madsen L.B., et al. Cholinergic PET imaging in infections and inflammation using (11)C-donepezil and (18)F-FEOBV. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017; 44 (3): 449-458. DOI: 10.1007/s00259-016-3555-6.
61. Jarrett B.R., Gustafsson B., Kukis D.L., Louie A.Y. Synthesis of 64Cu-labeled magnetic nanoparticles for multimodal imaging. *Bioconjugate Chemistry*. 2008; 19 (7): 1496-1504. DOI: 10.1021/bc800108v.
62. Leung K. 64Cu-1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid-iron oxide-c(RGDyK) nanoparticles. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2004–2013.
63. Keliher E.J., Yoo J., Nahrendorf M., Lewis J.S., Marinelli B., Newton A., et al. 89Zr-labeled dextran nanoparticles allow in vivo macrophage imaging. *Bioconjugate Chemistry*. 2011; 22 (12): 2383-2389. DOI: 10.1021/bc200405d.
64. Tassa C., Shaw S.Y., Weissleder R. Dextran-coated iron oxide nanoparticles: a versatile platform for targeted molecular imaging, molecular diagnostics, and therapy. *Accounts of Chemical Research*. 2011; 44 (10): 842-852. DOI: 10.1021/ar200084x.
65. Nahrendorf M., Keliher E., Marinelli B., Leuschner F., Robbins C.S., Gerszten R.E., et al. Detection of macrophages in aortic aneurysms by nanoparticle positron emission tomography-computed tomography. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011; 31 (4): 750-757. DOI: 10.1161/ATVBAHA.110.221499.
66. Tarkin J.M., Joshi F.R., Evans N.R., Chowdhury M.M., Figg N.L., Shah A.V., et al. Detection of Atherosclerotic Inflammation by 68Ga-DOTATATE PET Compared to [18F]FDG PET Imaging. *Journal of American College of Cardiology*. 2017; 69 (14): 1774-1791. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.01.060.
67. Borchert T., Beitar L., Langer L.B.N., Polyak A., Wester H.J., Ross T.L., et al. Dissecting the target leukocyte subpopulations of clinically relevant inflammation radiopharmaceuticals. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2019. Published online Oct 28. DOI: 10.1007/s12350-019-01929-z.
68. Tarkin J.M., Calcagno C., Dweck M.R., Evans N.R., Chowdhury M.M., Gopalan D., et al. 68Ga-DOTATATE PET Identifies Residual Myocardial Inflammation and Bone Marrow Activation After Myocardial Infarction. *Journal of American College of Cardiology*. 2019; 73 (19): 2489-2491. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.02.052.
69. Tarkin J.M., Wall C., Gopalan D., Aloj L., Manavaki R., Fryer T.D., et al. Novel approach to imaging active takayasu arteritis using somatostatin receptor positron emission tomography/magnetic resonance imaging. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2020; 13 (6): e010389. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.119.010389.
70. Wang X., Feng H., Zhao S., Xu J., Wu X., Cui J., et al. SPECT and PET radiopharmaceuticals for molecular imaging of apoptosis: from bench to clinic. *Oncotarget*. 2017; 8 (12): 20476-20495. DOI: 10.18632/oncotarget.14730.
71. Grierson J.R., Yagle K.J., Eary J.F., Tait J.F., Gibson D.F., Lewellen B., et al. Production of [F-18]fluoroannexin for imaging apoptosis with PET. *Bioconjugate Chemistry*. 2004; 15: 373-379. DOI: 10.1021/bc0300394.
72. Reshef A., Shirvan A., Akselrod-Ballin A., Wall A., Ziv I. Small-molecule biomarkers for clinical PET imaging of apoptosis. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51 (6): 837-840. DOI: 10.2967/jnumed.109.063917.
73. Matusiak N., van Waarde A., Bischoff R., Oltenfreiter R., van de Wiele Ch., Dierckx R., et al. Probes for Non-Invasive Matrix Metalloproteinase-Targeted Imaging With PET and SPECT. *Current Pharmaceutical Design*. 2013; 19 (25): 4647-4672. DOI: 10.2174/1381612811319250011.
74. auf dem Keller U., Bellac C.L., Li Y., Lou Y., Lange P.F., Ting R., et al. Novel matrix metalloproteinase inhibitor [18F]marimastat-aryltrifluoroborate as a probe for in vivo positron emission tomography imaging in cancer. *Cancer Research*. 2010; 70 (19): 7562-7569. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1584.
75. Stavropoulos S.W., Itkin M., Lakhani P., Carpenter J.P., Fairman R.M., Alavi A. Detection of endoleaks after endovascular aneurysm repair with use of technetium-99m sulfur colloid and (99m)Tc-labeled red blood cell scans. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2006; 17 (11): 1739-1743. DOI: 10.1097/01.RVI.0000241892.81074.1A.
76. Bourekas E.C., Tupler R.H., Turbinder E.H. Indium-111 imaging of an inflammatory abdominal aortic aneurysm. *Journal of Nuclear Medicine*. 1992; 33 (8): 1553-1555.
77. Hanson S.R., Kotzé H.F., Pieters H., Heyns A.D. Analysis of indium-111 platelet kinetics and imaging in patients with aortic grafts and abdominal aortic aneurysms. *Arteriosclerosis*. 1990; 10 (6): 1037-1044. DOI: 10.1161/01.ATV.10.6.1037.
78. Koutelou M.G., Asimacopoulos P.J., Mahmarian J.J., Kimball K.T., Verani M.S. Preoperative Risk Stratification by Adenosine Thallium 201 Single-Photon Emission Computed Tomography in Patients Undergoing Vascular Surgery. *Journal of Nuclear Cardiology*. 1995; 2 (5): 389-394. DOI: 10.1016/S1071-3581(05)80026-1.
79. de Vries E.F., Roca M., Jamar F., Israel O., Signore A. Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010; 37 (4): 842-848. DOI: 10.1007/s00259-010-1394-4.
80. Lishmanov Yu.B., Sazonova S.I., Chernov V.I., Knyazeva E.K., Evtushenko A.V. The scintigraphic diagnosis of inflammatory heart disease. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2004; 49 (2): 59-66.
81. Lee A., Biggs H., Chen S., Urriola N., Aggarwal S., Al-Gailani H., et al. SPECT/CT of Axillofemoral Graft Infection. *Clinical Nuclear Medicine*. 2008; 33 (5): 333-334. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31816a7931.

82. Ryu S.W., Allman K.C. Native Aortic and Prosthetic Vascular Stent Infection on ^{99m}Tc-Labeled White Blood Cell Scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine and Technology*. 2014; 42 (2): 120-121. DOI: 10.2967/jnmt.113.127704.
83. Bonnard T., Yang G., Petiet A., Ollivier V., Haddad O., Arnaud D., et al. Abdominal aortic aneurysms targeted by functionalized polysaccharide microparticles: a new tool for SPECT imaging. *Theranostics*. 2014; 4 (6): 592-603. DOI: 10.7150/thno.7757.
84. Brangsch J., Reimann C., Collettini F., Buchert R., Botnar R.M., Makowski M.R. Molecular Imaging of Abdominal Aortic Aneurysms. *Trends of Molecular Medicine*. 2017; 23 (2): 150-164. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.12.002.
85. Desbrée A., Bonnard T., Blanchardon E., Petiet A., Franck D., Chauvierre C., et al. Evaluation of Functionalized Polysaccharide Microparticles Dosimetry for SPECT Imaging Based on Biodistribution Data of Rats. *Molecular Imaging and Biology*. 2015; 17 (4): 504-511. DOI: 10.1007/s11307-014-0812-6.
86. Razavian M., Zhang J., Nie L., Tavakoli S., Razavian N., Dobrucki L.W., et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase activation to predict murine aneurysm expansion in vivo. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010; 51 (7): 1107-1115. DOI: 10.2967/jnumed.110.075259.
87. Golestani R., Razavian M., Nie L., Zhang J., Jung J.J., Ye Y., et al. Imaging vessel wall biology to predict outcome in abdominal aortic aneurysm. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015; 8 (1). DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002471.
88. Toczek J., Ye Y., Gona K., Kim H.Y., Han J., Razavian M., et al. Preclinical Evaluation of RYM1, a Matrix Metalloproteinase-Targeted Tracer for Imaging Aneurysm. *Journal of Nuclear Medicine*. 2017; 58 (8): 1318-1323. DOI: 10.2967/jnumed.116.188656.
89. Ye Y., Toczek J., Gona K., Kim H.Y., Han J., Razavian M., et al. Novel Arginine-containing Macrocyclic MMP Inhibitors: Synthesis, ^{99m}Tc-labeling, and Evaluation. *Scientific Reports*. 2018; 8 (1): 11647. DOI: 10.1038/s41598-018-29941-2.
90. Toczek J., Bordenave T., Gona K., Kim H.Y., Beau .F, Georgiadis D., et al. Novel Matrix Metalloproteinase 12 Selective Radiotracers for Vascular Molecular Imaging. *Journal of Medical Chemistry*. 2019; 62 (21): 9743-9752. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01186.
91. Sarda-Mantel L., Michel J-B., Rouzet F., Martet G., Louedec L., Vanderheyden J-L., et al. (99m)Tc-annexin V and (111)In-antimyosin Antibody Uptake in Experimental Myocardial Infarction in Rats. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006; 33 (3): 239-245. DOI: 10.1007/s00259-005-1900-2.
92. Blankenberg F.G., Katsikis P.D., Tait J.F., Davis R.E., Naumovski L., Ohtsuki K., et al. In vivo detection and imaging of phosphatidylserine expression during programmed cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998; 95 (11): 6349-54. DOI: 10.1073/pnas.95.11.6349.
93. Delvaeye T., Wyffels L., Deleze S., Lemeire K., Gonçalves A., Decroock E., et al. Noninvasive Whole-Body Imaging of Phosphatidylethanolamine as a Cell Death Marker Using ^{99m}Tc-Duramycin During TNF-Induced SIRS. *Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 59 (7): 1140-1145. DOI: 10.2967/jnumed.117.205815.
94. Hu C., Tan H., Lin Q., Abudupataer M., Zhao Y., Li J., et al. SPECT/CT imaging of apoptosis in aortic aneurysm with radiolabeled duramycin. *Apoptosis*. 2019; 24 (9-10): 745-755. DOI: 10.1007/s10495-019-01563-7.
95. Palmieri L., Elvas F., Vangestel C., Pak K., Gray B., Stroobants S., et al. [^{99m}Tc]duramycin for cell death imaging: Impact of kit formulation, purification and species difference. *Nuclear Medicine and Biology*. 2018; 56: 1-9. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.08.005.
96. Hu Y., Liu G., Zhang H., Li Y., Gray B.D., Pak K.Y., et al. A Comparison of [^{99m}Tc] Duramycin and [^{99m}Tc] Annexin V in SPECT/CT Imaging Atherosclerotic Plaques. *Molecular Imaging and Biology*. 2018; 20(2): 249-259. DOI: 10.1007/s11307-017-1111-9.