

УДК 616.36-006-073.584

НЕКОТОРЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОДНОВОКСЕЛЬНОЙ ПРОТОННОЙ СПЕКТРОСКОПИИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОЧАГОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПЕЧЕНИ

А.В. Богданов

Представлены теоретические основы и клинические возможности использования магнитно-резонансной протонной спектроскопии на примере очаговых образований печени опухолевой и неопухолевой природы.

Ключевые слова: магнитно-резонансная спектроскопия; очаговые образования паренхимы печени.

SOME THEORETICAL ASPECTS AND CLINICAL FINDINGS MRI PROTON SPECTROSCOPY AS DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS TEST OF FOCAL LIVER MASS

A. V. Bogdanov

The paper considers theory and show clinical possibility MRI proton spectroscopy in terms of focal liver mass malignant and not malignant genesis.

Keywords: MRI proton spectroscopy; focal liver mass.

Введение и теоретические основы метода. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРТ-спектроскопия) – это метод исследования химических объектов, основанный на эффекте магнитного резонанса протонов в ядрах атомов с “полуцелым спином” (^1H ; ^{19}F ; ^{31}P ; ^{13}C ; ^{23}Na ; ^{39}K) [1, 2]. В зависимости от местного электронного окружения разные протоны в молекуле резонируют на слегка отличающихся частотах. Так как смещение частоты и основная резонансная частота прямо пропорциональны величине индукции магнитного поля, то данное смещение преобразуется в независимую от магнитного поля безразмерную величину известную как химический сдвиг. В каждом химическом соединении (метаболите) протоны имеют характерное значение химического сдвига, зависящее от химического окружения соответствующей функциональной группы. Амплитуда в спектре (высота пиков) зависит, в свою очередь, от количества этих функциональных групп в каждой из молекул и от концентрации (площадь пика) данного метаболита в исследуемом объекте [3, 4].

В настоящее время наиболее разработаны и чаще используются в клинической практике два основных метода – фосфорная (^{31}P ЯМР-спектроскопия) и протонная спектроскопия (^1H ЯМР-спектроскопия) [5]. Основным методом, применяемым в клинической практике, является протонная спектроскопия по атому водорода (^1H). Ме-

тод обладает высокой чувствительностью, содержит большой объем метаболической информации и требует меньших затрат времени на проведение исследования [6, 7].

Результаты протонной спектроскопии представлены в виде спектральной кривой и таблицы концентраций основных метаболитов [8]. Последняя отображает величину химического сдвига (измеряется в частях на миллион – ppm), высоту пика (Height), площадь пика (Area), соотношение площади пика к креатинину и воде (Area/Cr и Area/ H_2O) и соотношение сигнал/шум (SNR – безразмерная величина, равная отношению мощности полезного сигнала к мощности электронного шума). Основными метаболитами, выявляемыми на протонных спектрограммах, являются:

N-ацетиласпартат (NAA) представлен пиком 2,01 ppm, включает в себя разные комбинации макромолекул: N-ацетил-L-аспарагиновая кислота (собственно NAA), N-ацетил-аспартил-глутамат (NAAG), гликопротеины, аминокислотные остатки белков. Таким образом, аббревиатуру NAA правильнее было бы называть пиком “N-ацетиловой группы”.

Принято считать, что в тканях NAA выполняет, по крайней мере, две основные функции: является предшественником фосфолипидов и участвует во взаимодействиях кофермента А [9]. Также установлено, что комплекс NAA выполняет

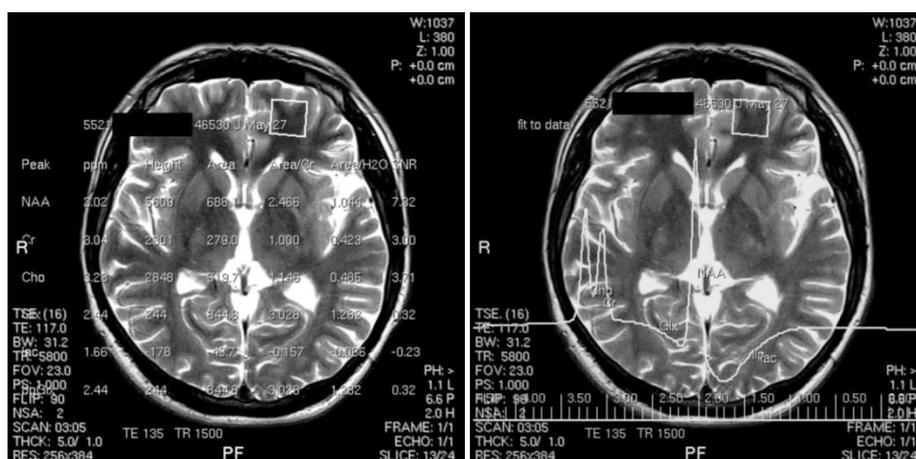


Рисунок 1 – Таблица спектра и спектральная кривая неизмененного вещества лобной доли левой гемисферы головного мозга

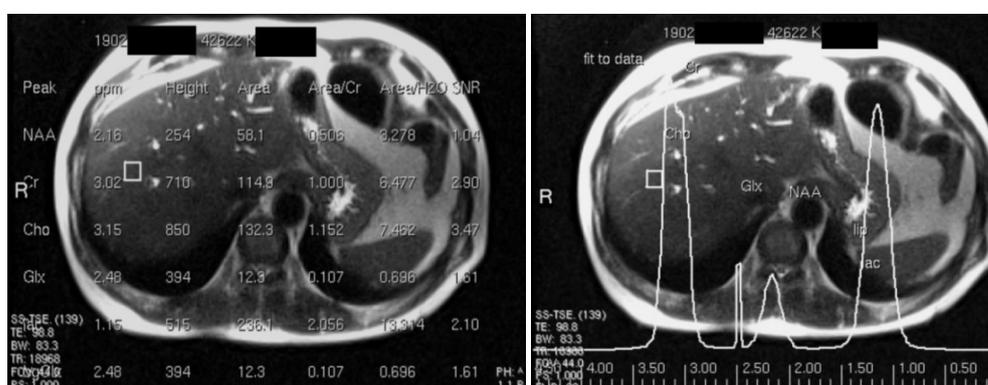


Рисунок 2 – Таблица спектра и спектральная кривая неизменной паренхимы печени

протекторные, антитоксические и антиоксидантные функции и, возможно, участвует в процессе перекисного окисления липидов.

Во многих ранних литературных источниках указывается, что NAA-группа является исключительным нейромедиатором паренхимы головного мозга [8, 10, 11]. Однако, принимая во внимание тот факт, что одной из основных функций N-ацетилхолина является их роль как предшественников фосфолипидов, а последние распространены в организме “езде”, следует логический вывод, что пик NAA может быть обнаружен во всех без исключения тканях организма, но в разной концентрации.

На рисунках 1 и 2 представлены спектрограммы здоровой паренхимы головного мозга и неизменной паренхимы печени в сравнительном аспекте. Как видно из представленных спектрограмм, площадь пиков, отражающая концентрацию метаболитов, имеет разницу в показателях NAA от паренхимы головного мозга и паренхимы печени (688,1 против 58,1). В нашем исследовании

среднестатистический показатель площади пика NAA в паренхиме печени составил $33,2 \pm 4,9$.

Считается, что амплитуда пика NAA может характеризовать степень поражения ткани, эффективность проводимой терапии и активность процессов восстановления функциональной активности паренхимы [10–12]. Поскольку NAA синтезируется в митохондриях, теоретически предполагается, что истощение энергии без перманентных повреждений, приводит к снижению концентрации NAA. Причем, чем выше степень истощения энергетического потенциала ткани (например, дегенеративно дистрофические процессы, высокая степень злокачественности опухолевой массы), тем ниже пик N-ацетиласпартата [13, 14].

Холин (Cho) – пик холина на 3,22 ppm – содержит совокупный вклад протонов триметиламония ($N(CH_3)^3+$) в холине, бетаине и карнитине, плюс протоны H^5 мио-инозитола и таурина. Связанные в мембране соединения холина имеют низкую концентрацию в неизменной ткани и даже могут не определяться при МРС. В нашем исследовании

Таблица 1 – Спектры основных метаболитов при первичных опухолях печени

	Height	Area	Area/Cr	Height/Cr	Area/Cr _{std}	Height/Cr _{std}	Доля
NAA	56,35±14,2 (P=0,05)	29,02±19,8 (P>0,05)	1,207±0,4 (P>0,05)	1,377±0,43 (P=0,05)	-0,329±0,61 (P=0,01)	0,21±0,34 (P=0,01)	7,65±2,71 (P=0,001)
Cr	566,6±78,1 (P=0,05)	38,5±7,9 (P>0,05)	1	1	1	1	14,8±1,1 (P=0,01)
Cho	822,5±159,6 (P=0,01)	188,7±49,8 (P=0,001)	2,254±0,01 (P=0,001)	0,959±0,32 (P>0,05)	4,26±1,27 (P=0,01)	2,23±0,4 (P=0,001)	26,38±3,02 (P=0,01)
Glx	-83,1±28,5 (P=0,05)	6,6±11,2 (P=0,001)	-0,624±0,53 (P=0,05)	-0,157±0,2 (P=0,001)	-2,44±0,97 (P=0,01)	-0,07±0,34 (P=0,05)	0,804±4,69 (P=0,001)
Lac	213,4±146,5 (P=0,05)	27,5±77,1 (P>0,05)	0,604±0,956 (P>0,05)	0,58±0,52 (P>0,05)	8,35±2,3 (P=0,001)	1,86±0,58 (P=0,01)	27,1±5,5 (P=0,05)

Примечание. P – дается в сравнении с контрольной группой.

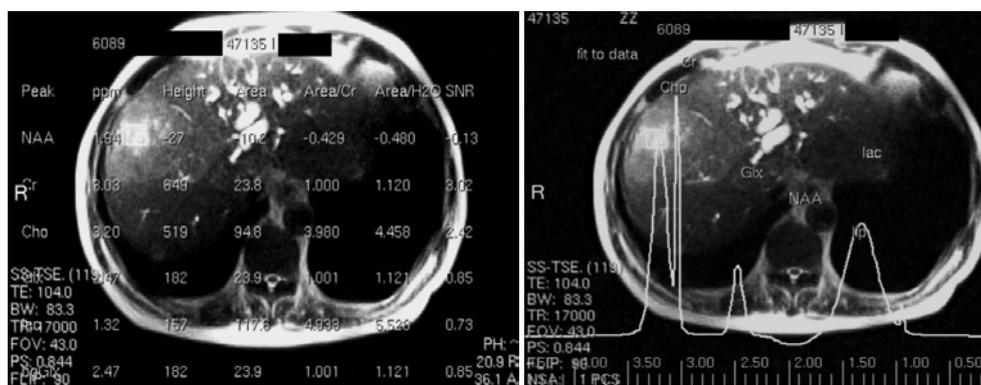


Рисунок 3 – Таблица спектра и спектральная кривая первичной неоплазмы VIII сегмента правой доли печени

среднестатистический показатель площади пика Cho в паренхиме печени составил $34,3 \pm 9,5$.

Пик креатина на 3,03 ppm обусловлен протонами метильной (CH_3) группы креатина и фосфокреатина, лизина и глутатиона. Фосфокреатин является основной молекулой поддержания энергозависимых систем в большинстве клеток организма. Креатинфосфат является энергетическим резервом в скелетных мышцах, нейронах, клетках паренхиматозных органов. Обычно предполагается, что общий уровень креатина стабилен при разных ситуациях, поэтому пик креатина часто используют в качестве референсного при сопоставлении с пиками других метаболитов [15]. В паренхиме неизменной печени среднее, наблюдаемое нами, значение креатинина составляло $42,3 \pm 8,6$.

Лактат (Lac) на протонном МР спектре вокруг 1,32 ppm, определяется в следовых количествах и в норме практически не наблюдается. Его появление связано с нарушением процессов окисления и активацией реакций транспорта и утилизации молекул глюкозы. В совокупности с другими признаками может указывать на патологический процесс с преобладанием процессов [12].

Небольшой пик в районе 2,4 ppm, соответствует протонам в глутамине и глутамате (Glx) [16].

Глутамин, один из 20 стандартных аминокислот, входящих в состав белка, служит не только для его синтеза, но и является важным компонентом различных метаболических процессов (межорганный транспортер азота в организме), а также является главным субстратом для синтеза мочевины в печени и аммионогенеза в почках [17].

При критических состояниях свободный глутамин истощается очень быстро. Особенно резкое истощение его концентрации наблюдается в быстропролиферирующих клетках, что выражается в инверсии его пика до отрицательных значений.

Материалы и методы. Нами проведено 160 МРТ-исследований брюшной полости, в протокол сканирования которых была включена МР-протонная спектроскопия. Исследования проводились на аппарате Philips Infinion 1,5T. Для нивелирования эффекта дыхательной экскурсии органов брюшной полости во время исследования пациентам надевался утягивающий корсет. По окончании стандартных протоколов сканирования проводилась одновоксельная протонная МРТ-спектроскопия на измененном участке паренхимы печени, с величиной вокселя 8–12 см³.

Структура патологических состояний паренхимы печени была следующей: 36 пациентов – рак

Таблица 2 – Спектр основных метаболитов при метастазах печени

	Height	Area	Area/Cr	Height/Cr	Area/Cr _{std}	Height/Cr _{std}	Доля
NAA	367,0±38,7 (P>0,05)	21,2±3,36 (P=0,05)	1,326±0,276 (P>0,05)	1,15±0,19 (P=0,05)	0,499±0,08 (P=0,05)	0,89±0,101 (P>0,05)	16,33±3,72 (P>0,05)
Cr	469,4±28,2 (P=0,05)	38,5±17,1 (P>0,05)	1	1	1	1	25,1±2,21 (P=0,05)
Cho	352,8±46,2 (P=0,05)	20,6±5,6 (P=0,05)	1,001±0,4 (P>0,05)	1,104±0,275 (P>0,05)	0,504±0,12 (P=0,05)	1,184±0,189 (P=0,05)	11,16±1,42 (P=0,01)
Glx	183,3±85,5 (P>0,05)	-9,1±18,02 (P=0,05)	-2,83±2,73 (P=0,05)	0,251±0,352 (P>0,05)	0,43±0,402 (P>0,05)	0,57±0,349 (P>0,05)	10,46±4,72 (P>0,05)
Lac	34,78±78,9 (P>0,05)	6,2±13,7 (P>0,05)	-1,019±0,61 (P=0,05)	0,284±0,267 (P>0,05)	0,489±0,208 (P>0,05)	-0,07±0,385 (P>0,05)	2,83±12,7 (P>0,05)

Примечание. P – дается в сравнении с контрольной группой.

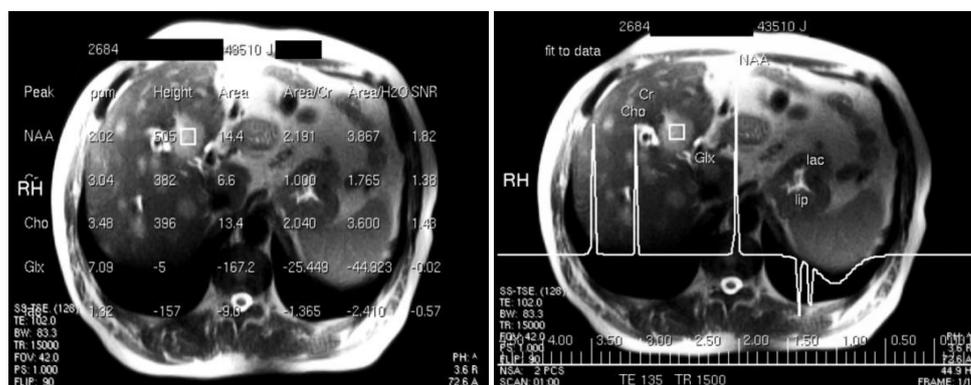


Рисунок 4 – Таблица спектра и спектральная кривая при множественных метастазах правой доли печени

печени (включая случаи холангиокарцином и цирроз – рак); 28 пациентов – с единичными и множественными метастазами в паренхиме печени; 45 наблюдений единичных и множественных гемангиом печени; 31 случай инфильтративной и кистозно-инфильтративной форм альвеококкового поражения; 20 пациентов – с неизменной паренхимой печени составили контрольную группу.

Выбор указанных патологических состояний был обусловлен:

- 1) высокой распространенностью;
- 2) сложностью дифференциальной диагностики первичной солидной неоплазмы печени от солитарного метастатического очага;
- 3) схожестью МР-картины кистозно-солидной формы первичной неоплазмы печени от кистозно-инфильтративной формы альвеококка;
- 4) в ряде случаев схожестью проявлений милиарного гемангиоматоза печени и множественных мелких метастатических очагов.

На полученных спектрограммах оценивались: высота пиков; площадь пиков; соотношение площади пика креатинина к другим метаболитам; процентная доля метаболитов в спектре, представленная в виде относительной величины.

Кроме того, при первичной оценке данных выяснилось, что как высота, так и площадь пика

креатинина достоверно (P = 0,001) различна при всех рассматриваемых патологических состояниях в сравнении с контрольной группой, а следовательно, последний не может расцениваться как стабильный маркер в сравнении его с пиками других метаболитов. Это обстоятельство заставило нас принять площадь и высоту пика контрольной группы как стандартный показатель и произвести расчеты соотношений площади и высоты пика креатинина к пикам других метаболитов относительно этого параметра. Эти значения условно были обозначены как Area/Cr_{std} и Height/Cr_{std}.

Результаты исследования

Первичные опухоли печени. Несмотря на то, что в данную группу входили различные по гистологическому строению новообразования печени, изменения на спектральной кривой носили достаточно типичный для опухолевого роста характер (таблица 1, рисунки 3, 4). В начале стоит отметить, что уровень креатинина по высоте пика и доле метаболита в спектре был достоверно (P = 0,05) выше контрольных значений, тогда как площадь пика Cr не имела достоверных отличий от контрольной группы. Аналогичным образом отмечалось резкое достоверное (P = 0,001) снижение уровня NAA – снижение высоты пика и удельной доли метаболита, без достоверного изменения площади пика

Таблица 3 – Спектр основных метаболитов при гемангиомах печени

	Height	Area	Area/Cr	Height/Cr	Area/Cr _{std}	Height/Cr _{std}	Доля
NAA	379,8±94,8 (P>0,05)	10,04±3,1 (P=0,001)	0,401±0,19 (P=0,01)	0,697±0,285 (P>0,05)	0,235±0,065 (P=0,05)	0,616±0,069 (P=0,05)	19,9±1,73 (P>0,05)
Cr	346,8±35,1 (P=0,05)	12,8±2,41 (P=0,01)	1	1	1	1	17,01±2,18 (P≤1)
Cho	419,5±36,4 (P>0,05)	17,8±2,01 (P=0,05)	1,036±0,256 (P>0,05)	0,912±0,256 (P>0,05)	0,357±0,035 (P>0,05)	0,761±0,158 (P>0,05)	21,35±2,25 (P>0,05)
Glx	149,1±61,5 (P>0,05)	10,7±22,7 (P>0,05)	0,303±0,328 (P>0,05)	0,063±0,211 (P=0,001)	-0,234±0,299 (P=0,01)	0,357±0,135 (P>0,05)	7,76±7,91 (P>0,05)
Lac	17,7±31,4 (P>0,05)	2,9±2,6 (P>0,05)	0,017±0,242 (P>0,05)	0,116±0,133 (P=0,05)	0,127±0,062 (P>0,05)	0,054±0,047 (P>0,05)	4,49±3,36 (P>0,05)

Примечание. P – дается в сравнении с контрольной группой.

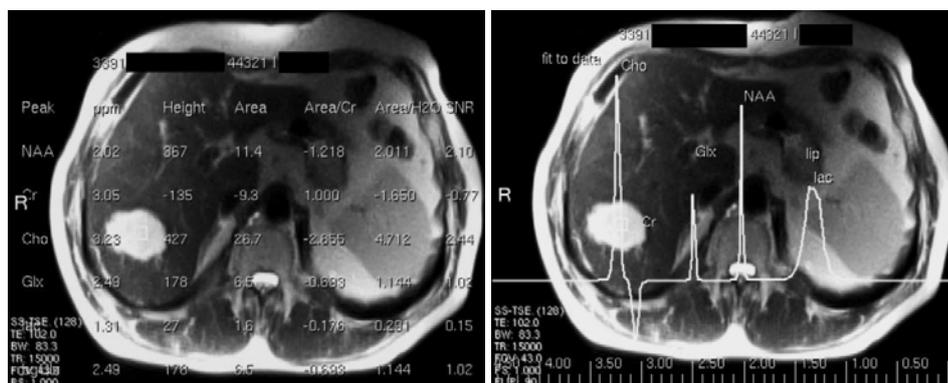


Рисунок 5 – Таблица спектра и спектральная кривая солитарной гемангиомы правой доли печени

последнего. Отмечено повышение показателя соотношения высоты пиков Naa/Cr и отсутствие достоверной разницы этого соотношения по площади пиков. Однако при пересчете к стандартизованному показателю креатинина получена достоверная ($P = 0,05$) разница в показателях как относительно высоты так и относительно площади пиков этих метаболитов. Уже на данном этапе расчетов мы пришли к убедительному выводу, что применение однооксельной протонной спектроскопии лишь от массы образования не целесообразно и должно дублироваться контрольным вокселем на неизменной паренхиме печени того же пациента.

Таким образом, изменения спектральной кривой при первичных новообразованиях печени в целом аналогичны сдвигам кривой метаболитов при опухолях иных локализаций, а именно: определяется достоверное снижение уровня концентрации N-ацетиловой группы; резкое повышение уровня концентрации холина; резкое истощение концентрации Glx, в виде инверсии его пика; в наибольшем проценте случаев отмечается повышение уровня концентрации лактата (Lac), что связано с распадом опухолевой массы.

В отличие от первичных опухолей метастатические очаги в паренхиме печени на протон-

ных спектрограммах проявляют себя достаточно нетипично для опухолевой ткани, что, возможно, связано с их высокой “тканевой автономностью” и редкими случаями тканевого распада. В наших наблюдениях метастатические очаги проявлялись умеренным достоверным ($P = 0,05$) снижением площади пика NAA без достоверных различий относительно высоты его пика (таблица 2, рисунок 5, 6). Отмечено достоверное ($P = 0,05$) снижение показателя соотношения площади NAA к креатинину при стандартизации показателя последнего. Удельная доля N-ацетиловой группы относительно других метаболитов была умеренно снижена, но достоверного статистического отличия от показателей контрольной группы не выявлено. Показатель креатинина по высоте пика и его удельной доле был умеренно достоверно ($P = 0,05$) повышен в сравнении с контрольными значениями. Большинство расчетных показателей холина (Cho) от массы метастатической ткани были достоверно умеренно снижены ($P = 0,05$). Показатели лактата (Lac) не отличались от контрольных значений.

Таким образом, метастазы на протонной спектрограмме характеризуются умеренным, фактически недостоверным снижением пика NAA; умеренным достоверным повышением пика креатинина (Cr); умеренным достоверным снижением пика

Таблица 4 – Спектр основных метаболитов при альвеококковом поражении печени

	Height	Area	Area/Cr	Height/Cr	Area/Cr _{std}	Height/Cr _{std}	Доля
NAA	359,8±156,1 (P>0,05)	26,7±25,6 (P>0,05)	0,76±0,44 (P>0,05)	-0,952±1,01 (P=0,05)	0,63±0,58 (P>0,05)	0,956±0,234 (P>0,05)	11,3±2,37 (P=0,01)
Cr	332,9±102,1 (P=0,05)	1,04±19,8 (P=0,001)	1	1	1	1	10,78±2,86 (P=0,01)
Cho	496,8±129,2 (P>0,05)	104,5±38,7 (P=0,001)	-0,309±0,58 (P=0,001)	0,972±0,67 (P>0,05)	2,42±0,64 (P=0,01)	1,071±0,159 (P>0,05)	13,54±6,16 (P>0,05)
Glx	11,17±25,4 (P=0,05)	142,6±17,1 (P=0,001)	2,194±0,84 (P=0,05)	0,387±0,828 (P>0,05)	3,48±3,96 (P>0,05)	0,72±0,07 (P=0,05)	13,23±9,48 (P>0,05)
Lac	-118,3±52,4 (P=0,05)	-36,5±12,3 (P=0,05)	-10,134±6,01 (P=0,05)	0,29±0,679 (P>0,05)	-0,85±2,6 (P>0,05)	-0,33±0,14 (P>0,05)	-3,54±10,14 (P>0,05)

Примечание. P – дается в сравнении с контрольной группой

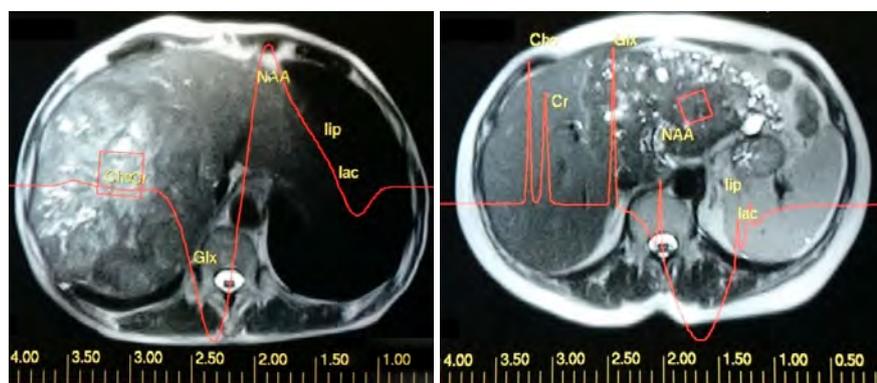


Рисунок 6 – Варианты спектральных кривых при альвеококковом поражении печени

холина (Cho), отсутствием достоверных различий пика лактата (Lac) в сравнении с контрольными значениями. Указанные изменения можно расценивать как достоверные критерии отличия первичных опухолей печени и метастатических очагов, особенно в случае их солитарного поражения.

Магнитно-резонансная томография является в настоящее время одним из наиболее простых и достоверных методов дифференциальной диагностики одиночных и множественных гемангиом печени. В подавляющем большинстве случаев постановка диагноза не представляет особых трудностей, так как последние на МРТ-томограммах имеют характерные признаки в виде образования с четкими контурами, характеризующегося однородным гиперинтенсивным сигналом в режимах T2W и STIR. Многими авторами данные характеристики гемангиом описываются как симптом “светящейся лампочки” [18]. Однако в ряде случаев при гемангиоматозе печени, последние могут носить как кавернозный, так и капиллярный тип строения, что затрудняет их дифференцировку от метастатических очагов.

На спектральных кривых при исследовании гемангиом печени нами отмечено достоверное (P = 0,05) снижение показателей площади пиков N-ацетиловой группы, креатинина и холина; умень-

ренное достоверное (P = 0,05) снижение показателя высоты пика креатинина; достоверное (P = 0,05) снижение соотношения высоты и площади пика NAA к креатинину при пересчете к стандартизованному показателю по креатинину (таблица 3).

Достоверных различий с контрольной группой, в отношении долевого соотношения всех исследованных метаболитов в спектральной кривой, получено не было. В целом, изменения показателей метаболитов на спектральной кривой от гемангиом печени являются не характерными и будут иметь мало различий от спектра метаболитов контрольного вокселя от неизменной паренхимы печени.

В последние несколько лет нами отмечен существенный рост заболеваемости альвеококкозом печени. В отличие от эхинококковых кист, гидатидная альвеококковая инвазия паренхимы печени имеет более неблагоприятное течение, за счет преобладания в структуре заболеваемости инфильтративной формы. Последнюю, по своим характеристикам, как в плане диагностики, так и в плане лечения, можно сравнить с опухолевым ростом.

Спектральные характеристики концентрации основных метаболитов в зоне альвеококкового поражения имели значительную вариабельность, даже несмотря на полученные нами определенные

достоверные различия в сравнении с контрольными значениями. В целом можно отметить снижение концентрации NAA, Cr и Lac, с повышением показателей Cho и Glx.

Спектральные кривые от паразитарной массы в подавляющем большинстве случаев имели нетипичную, зачастую хаотичную структуру, а показатели таблицы спектров во многих случаях носили “запредельные” показатели (см. рисунок 6).

Выводы

1. Одновоксельная протонная спектрометрия имеет потенциал к использованию в качестве дифференциально-диагностического критерия очаговых образований печени злокачественного и доброкачественного генеза.

2. Применение протонной спектрометрии только от массы образования является недостаточным для оценки природы патологического процесса и должно дополняться контрольным вокселем на неизменной паренхиме печени того же пациента.

3. Для оценки спектральной кривой и таблицы спектров метаболитов, на наш взгляд, необходимо ориентироваться на величину площади пика и доленое участие метаболитов в спектре. Высоту пика необходимо рассматривать лишь в качестве дополнительного критерия достоверности полученных спектральных данных.

4. Протонная спектрометрия дает достоверные различия показателей основных метаболитов при первичной неоплазме печени, солитарном метастатическом очаге и кистозно-инфильтративной форме альвеококкового поражения печени.

5. Гемангиомы печени имеют нехарактерные изменения в спектре метаболитов в сравнении с неизменной паренхимой печени, что является достоверным отличительным критерием при дифференциальной диагностике их от метастатических очагов.

Литература

1. Ринк П.А. Магнитный резонанс в медицине / П.А. Ринк. М.: ГЭОТАР-Мед, 2003.
2. Труфанов Г.Е. Магнитно-резонансная спектроскопия / Г.Е. Труфанов, Л.А. Тютин. СПб.: Элби-СПб., 2008, 337 с.
3. Лундин А.Г. ЯМР-спектроскопия / А.Г. Лундин, Э.И. Федин. М.: Наука, 1986. 223 с.
4. Сергеев Н.М. Спектроскопия ЯМР / Н.М. Сергеев. М.: МГУ, 1981. 279 с.
5. Rink P.A. Introduction into magnetic resonance in medicine. Stuttgart – New York: Theme Medical Publishers Inc., 1990; 228 p.
6. Корниенко В.Н. Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. М., 2008. Т. I. С. 54–59.
7. Smith J.K., Kwock L., Castillo M. Effects of Contrast Material on Single volume Proton MR Spectroscopy // Am. J. Neuroradiol. 2000. V. 21. P. 1084.
8. Подопригора А.Е. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике опухолевых и неопухолевых поражений головного мозга / А.Е. Подопригора, И.Н. Пронин, Л.М. Фадеева // Мед. виз. 2000. № 4. С. 86–92.
9. Семенова Н.А. Метод ЯМР-спектроскопии в прижизненных исследованиях обменных процессов. Особенности энергетического метаболизма головного мозга по данным ЯМР in vivo / Н.А. Семенова // Успехи современной биологии РАН. 2005; 125: 419–430.
10. Pan J.W., Takahashi K. Interdependence of N-acetyl-aspartate and high-energy phosphates in healthy human brain // Ann. Neurol. 2005; 57: 92–97.
11. Madhavarao C.N., Chinopoulos C., Chandrasekaran K. et al. Characterization of the N-acetyl-aspartate biosynthetic enzyme from rat brain // J. Neurochem. 2003; 86: 824–835.
12. Gunther H. NMR Spectroscopy. Chichester: Wiley, 1995; 602 p.
13. Simmons M.L., Frodonza C.G. and Coyle J.T. Immunocytochemical localization of N-acetyl-aspartate with monoclonal antibodies // Neuroscience. 1991; 45: 37745.
14. Семенова Н.А. Метод ЯМР-спектроскопии в прижизненных исследованиях обменных процессов. Особенности энергетического метаболизма головного мозга по данным ЯМР in vivo / Н.А. Семенова // Успехи современной биологии РАН. 2005; 125: 419–430.
15. Bulakbasia N., Kocaoglua M., Ursa F. et al. Combination of Single Voxel Proton MR Spectroscopy and Apparent Diffusion Coefficient Calculation in the Evaluation of Common Brain Tumors // Am. J. Neuroradiol. 2003. V. 24. P. 225–233.
16. Семенова Н.А. Перспективы магнитно-резонансной спектроскопии как метода диагностики в невропатологии / Н.А. Семенова, Т.Ф. Ахадов, С.Л. Ситников, С.Д. Варфоломеев // Медицинская визуализация. 2009. № 2. С. 73–81.
17. Ложкин С.Н. Глутамин и его роль в интенсивной терапии / С.Н. Ложкин, А.Д. Тиканадзе, М.И. Тюрюмина // Вестник интенсивной терапии. 2003. № 4. Клиническое питание.
18. Щеголев А.И. Классификация и морфологическая характеристика опухолей печени: доброкачественные эпителиальные опухоли / А.И. Щеголев, И.О. Тинькова, О.Д. Мишнев // Медицинская визуализация. 2006. № 1. С. 29–38.