

## РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ И ПРОГНОЗЕ АНТРАЦИКЛИНОВОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.И. Чернов<sup>1,2</sup>, Т.Л. Кравчук<sup>1</sup>, Р.В. Зельчан<sup>1,2</sup>, В.Е. Гольдберг<sup>1</sup>, Н.О. Попова<sup>1</sup>,  
Е.И. Симолина<sup>1</sup>, В.В. Высоцкая<sup>1</sup>, Ю.В. Белевич<sup>1</sup>, И.Г. Синилкин<sup>1,2</sup>,  
А.А. Медведева<sup>1,2</sup>, О.Д. Брагина<sup>1,2</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>1</sup>

Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск<sup>2</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – сравнение диагностической эффективности равновесной радионуклидной вентрикулографии (РРВГ) и ЭКГ-синхронизированной перфузионной томосцинтиграфии миокарда (ЭКГ-ПСМ) в оценке и прогнозе кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных раком молочной железы. **Материал и методы.** В исследование включены 67 больных раком молочной железы ( $44 \pm 4,9$  года), без инструментальных признаков существенной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы. Больные получали цитостатическую терапию на основе доксорубина в курсовой дозе 50 мг/м<sup>2</sup>. Всем обследуемым трижды выполнялась РРВГ (n=33) или ЭКГ-ПСМ (n=34): до начала химиотерапии, через 1 ч после первого введения доксорубина (до введения других цитостатиков), а также после завершения 4-го курса цитостатического лечения. **Результаты.** На фоне введения доксорубина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> оказалось, что у 11 пациенток по данным РРВГ и 14 больных по данным ЭКГ-ПСМ происходит значительное (на 10 % и более) снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Значимое угнетение систолической функции в этой группе больных сохранялось и после завершения 4-го курса лечения. При индивидуальном анализе результатов сцинтиграфии, выполненной после завершения 4-го курса химиотерапии на суммарной дозе доксорубина 200 мг/м<sup>2</sup>, оказалось, что критерий снижения ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубина позволяет прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности. **Заключение.** Методы РРВГ и ЭКГ-ПСМ могут с равной эффективностью применяться для оценки влияния цитостатической химиотерапии на функцию сердечной мышцы у больных раком молочной железы. Снижение ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубина является предиктором развития кумулятивной кардиотоксичности.

**Ключевые слова:** равновесная радионуклидная вентрикулография, ЭКГ-синхронизированная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, антрациклин индуцированная кардиотоксичность, рак молочной железы.

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных новообразований у женщин [1, 2]. Полихимиотерапия при РМЖ используется как самостоятельный метод при неоперабельных процессах, а также в качестве одного из этапов комбинированного лечения, что позволяет увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни больных, а в ряде случаев добиваться полного их излечения [3].

В то же время кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов является одним из серьезных осложнений лекарственного лечения злокачественных новообразований и требует пристального внимания к больным, получающим антрациклины и антрацендионы. В основе повреждающего действия химиопрепаратов на миокард лежит прямое повреждение кардиомиоцита [4]. По-

бочные кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика, а также проявляться через месяцы и годы после лечения.

В зависимости от сроков развития и механизма повреждающего действия кардиотоксичность может быть острой и хронической (кумулятивная). Острая кардиотоксичность может развиваться в момент введения химиопрепарата или непосредственно после него (через несколько часов). Как правило, изменения являются обратимыми и регрессируют в течение 1 мес. Однако в ряде случаев острая кардиотоксичность является угрожающим жизни осложнением и предшествует развитию сердечной недостаточности [5–10]. Хроническая кардиотоксичность развивается в период от 1 мес до 30 лет, подразделяется на раннюю, диагности-

руемую в течение первого года, и позднюю, диагностируемую в период от 1 года до 30 лет (пик 7–10 лет). Основным проявлением кумулятивной токсичности является нарушение сократительной способности миокарда, развитие дегенеративной кардиомиопатии с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до дилатационной застойной кардиомиопатии.

Предсказывающим фактором для развития кардиотоксичности при лечении доксорубицином является снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более чем на 4 % после достижения кумулятивной дозы препарата 200 мг/м<sup>2</sup> [11]. Данный фактор имеет 90 % чувствительности и 72 % специфичности в прогнозировании поздней кардиотоксичности и, по мнению авторов, может быть использован в идентификации пациентов, имеющих высокий и низкий риск развития антрациклиновой кардиотоксичности. Диагностическая ценность исследования функции миокарда именно на дозе 200 мг/м<sup>2</sup> подтверждена и в других исследованиях [10, 12]. Ряд авторов считают, что кумулятивная доза 200 мг/м<sup>2</sup> является критической для выявления кардиотоксичности [13–15]. Даже на низких кумулятивных дозах антрациклинов у значительного числа пациентов может развиваться дисфункция сердца [16, 17]. Исследователи из клиники Мауо (США) при проведении стандартного режима химиотерапии АС при раке молочной железы установили, что часто наблюдаемое снижение ФВЛЖ регистрируется у больных через 3 нед после завершения 4-го курса химиотерапии [18], т.е. при достижении уже упоминавшейся дозы 200 мг/м<sup>2</sup>.

Вместе с тем до сих пор отсутствуют методы, позволяющие с высокой степенью достоверности выявлять группы риска уже на момент начала терапии антрациклиновыми антибиотиками, что позволило бы предупреждать развитие тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в процессе проведения противоопухолевого лечения.

В настоящее время в мировой практике для определения кардиотоксических осложнений успешно используется равновесная радионуклидная вентрикулография (РРВГ) [15]. Популярность этого метода обусловлена высокой воспроизводимостью при определении параметров сократительной способности сердца, которая практически не зависит от квалификации врача, выполняющего исследование [5]. При этом с помощью РРВГ возможно оценить состояние перфузии миокарда. Такая оценка чрезвычайно важна для динамического наблюдения за состоянием левого желудочка у больных, которые, помимо химиопрепаратов, получают лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований грудной клетки. По данным ряда авторов, радиационное воздействие на сердце сопровождается локальными нарушениями микроциркуляции миокарда, определяемыми

с помощью перфузионной сцинтиграфии. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ЭКГ-ПСМ) позволяет не только диагностировать динамику изменения перфузии сердца [6], но и оценивать общую и локальную сократимость. Доказано, что данный метод может использоваться для динамического наблюдения за коронарным кровотоком в процессе лучевой терапии онкологических заболеваний грудной клетки. Вместе с тем возможность применения ЭКГ-ПСМ миокарда для оценки кардиотоксичности химиотерапии остается неизученной.

**Целью исследования** явилось сравнение диагностической эффективности РРВГ и ЭКГ-ПСМ в оценке и прогнозе кардиотоксичности химиотерапии у больных раком молочной железы.

### Материал и методы

В исследование включены 67 женщин (средний возраст – 44 ± 4,9 года) с впервые диагностированным, морфологически верифицированным неоперабельным раком молочной железы без существенной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, ранее не получавших противоопухолевую химиотерапию (ХТ). Больные получали 4 курса химиотерапии доксорубицинсодержащими режимами. Доксорубицин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> на курс применялся в комбинации со следующими препаратами: циклофосфан (500 мг/м<sup>2</sup>) + 5-фторурацил (500 мг/м<sup>2</sup>) – 34 больных и таксотер (75 мг/м<sup>2</sup>) – 33 пациентки.

Все обследуемые были разделены на 2 группы: 33 пациентки, которым проводилась РРВГ, и 34 больных РМЖ, которым выполнялась ЭКГ-ПСМ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, основному заболеванию и режимам химиотерапии. Исследования выполняли на двухдетекторной гамма-камере «Еcam-180» (Siemens) до начала комбинированной химиотерапии, через 1 ч после первого введения доксорубицина (до введения других цитостатиков) и после завершения 4-го курса ХТ.

Для проведения РРВГ использовали меченные <sup>99m</sup>Tc in vivo эритроциты в дозе 555 МБк. Исследование проводили в левой косой проекции 35–45° с наклоном детектора в каудальном направлении на 10–15° для лучшей визуализации предсердий и желудочков. Запись проводили в матрицу 64×64, с набором 100–200 тыс. импульсов на кадр. По данным РРВГ были оценены следующие параметры: ФВЛЖ; время наступления окончания систолы; время наступления максимальной скорости изгнания; максимальная скорость изгнания; отношение времени наступления максимальной скорости изгнания к времени сердечного цикла; фракция первой трети изгнания; время наступления максимальной скорости наполнения; отношение времени наступления максимальной скорости наполнения

к времени диастолы; фракция первой трети наполнения; скорость первой трети наполнения.

Регистрацию ЭКГ-ПСМ проводили после введения 740 МБк  $^{99m}\text{Tc}$ -технетрила в состоянии покоя. При оценке состояния миокарда до и после первого введения доксорубина инъекцию радиофармпрепарата выполняли однократно. В этом случае исходное сканирование проводили непосредственно перед введением химиотерапевтического препарата, а второе исследование через 1,5–2 ч после первого.

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию выполняли в ЭКГ-синхронизированном режиме (8 кадров за сердечный цикл) при настройке гамма-камеры на фотопик излучения  $^{99m}\text{Tc}$  (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора 15 %. Для исследования использовали высокоразрешающий параллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 64 проекциях в матрицу 64×64. Время экспозиции на одну проекцию составляло 25 с. Обработку томограмм проводили с помощью программного пакета QGS – Quantitative Gated SPECT фирмы Cedars-Sinai Medical Center (США). По результатам исследования вычисляли следующие показатели: ФВЛЖ, конечный диастолический объем левого желудочка, конечный систолический объем левого желудочка (КСО), максимальную скорость изгнания (МСИ), максимальную скорость заполнения, среднюю скорость заполнения первой трети диастолы, время наступления максимальной скорости заполнения, размер нарушения движения стенки левого желудочка, размер нарушения систолического утолщения, индекс нарушения движения стенки левого желудочка, индекс нарушения систолического утолщения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA. Для оценки отличий количественных признаков между группами использовали непараметрический тест Манна – Уитни. Статистическую значимость динамики изменения количественных показателей оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  для парных значений. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Результаты представлены как  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – стандартное отклонение.

### Результаты

До проведения полихимиотерапии каких-либо кардиологических жалоб пациенты исследуемой группы не предъявляли. По данным ЭКГ-ПСМ до начала лекарственного противоопухолевого лечения ни у кого из обследуемых не было выявлено нарушений перфузии и сократительной способности миокарда левого желудочка.

Во время проведения химиотерапии и непосредственно после нее кардиологические жалобы предъявляли 20 (29,9 %) пациенток: в 4 (5,9 %) случаях наблюдались кардиалгии, в 5 (7,5 %) – перебои в работе сердца, в 11 (16,4 %) – учащенное сердцебиение. При этом существенных изменений ЭКГ-параметров на фоне введения доксорубина выявлено не было.

По данным РРВГ на фоне введения доксорубина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> было выявлено снижение ФВЛЖ с  $57,8 \pm 5,4$  до  $54,9 \pm 6,1$  ( $p < 0,05$ ). При этом оказалось, что у 11 (33 %) из 33 обследованных происходит значимое (на 10 % и более от исходного значения) снижение ФВЛЖ. Указанные лица были выделены в 1-ю группу с проявлением «острой» кардиотоксичности. Пациенты без значимых изменений фракции выброса левого желудочка (менее 10 %) составили 2-ю группу – без признаков «острой» кардиотоксичности. Следует отметить, что кардиологические жалобы после первого курса ХТ предъявляли 4 (36 %) больных первой и 7 (32 %) – второй группы.

У пациенток 1-й группы после введения доксорубина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> по данным РРВГ наблюдалось значимое снижение фракции выброса левого желудочка – до  $46,3 \pm 6,1$  % в сравнении с  $54,1 \pm 5,7$  % до начала терапии ( $p < 0,01$ ). Кроме того, введение антрациклинового антибиотика приводило к увеличению времени наступления максимальной скорости изгнания – с  $120,0 \pm 34,0$  мсек до  $157,3 \pm 41,3$  мсек ( $p < 0,05$ ) и к уменьшению максимальной скорости изгнания с  $657,0 \pm 139,4$  мсек до  $558,5,3 \pm 137,0$  мсек ( $p > 0,05$ ). Одновременно статистически значимо увеличивался такой показатель, как отношение времени наступления максимальной скорости изгнания к времени сердечного цикла – с  $14,9 \pm 3,2$  % до  $17,3 \pm 3,4$  % ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось также статистически незначимое снижение других «скоростных» показателей, характеризующих диастолическую функцию левого желудочка: времени наступления максимальной скорости заполнения, скорости первой трети наполнения и отношения времени максимальной скорости наполнения к времени диастолы. Таким образом, все перечисленные изменения характеризуют развитие систолической дисфункции сердца у пациенток 1-й группы в ответ на введение доксорубина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup>. У пациенток 2-й группы в данной контрольной точке названные показатели варьировали в пределах исходных значений.

Повторное исследование на кумулятивной дозе доксорубина 200 мг/м<sup>2</sup> выявило достоверное снижение фракции выброса левого желудочка по сравнению с исходным – с  $54,1 \pm 5,7$  % до  $47,7 \pm 6,6$  % ( $p < 0,05$ ) – у пациенток 1-й группы. Следует отметить, что «скоростные» показатели, изменение которых было отмечено при введении 1-й дозы доксорубина, в данной контрольной точке достоверно не отличались от своих перво-



начальных значений. Во 2-й группе пациентов не было выявлено сколько-нибудь значимых изменений ни по одному показателю, определяемому по РРВГ.

Вместе с тем при индивидуальном анализе показателей РРВГ было установлено, что только у 5 (45 %) из 11 больных 1-й группы при повторном обследовании на кумулятивной дозе 200 мг/м<sup>2</sup> наблюдалось значимое (на 10 % и более) снижение фракции выброса левого желудочка. Во 2-й группе статистически значимое снижение данного показателя в указанной контрольной точке было отмечено у 4 (18 %) из 22 больных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что выявляемое на РРВГ снижение ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубицина позволяет с чувствительностью 45 % и специфичностью 82 % прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности.

По результатам анализа данных ЭКГ-ПСМ на фоне введения доксорубицина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> было выявлено статистически значимое снижение ФВЛЖ – с  $61,2 \pm 9,7$  до  $54,3 \pm 7,1$  ( $p < 0,05$ ). При этом оказалось, что у 14 (41 %) пациентов происходит весьма значительное (на 10 % и более) снижение этого показателя. Указанные лица были выделены в первую группу с проявлением «острой» кардиотоксичности. 20 пациенток с отсутствием значимых изменений фракции выброса левого желудочка (менее 10 %) составили вторую группу – без признаков «острой» кардиотоксичности. Кардиологические жалобы после первого курса химиотерапии предъявляли 5 (35,7 %) больных первой группы и 6 (30 %) второй.

По исходным показателям сократительной способности левого желудочка группы статистически не различались между собой. После первого введения доксорубицина помимо снижения фракции выброса с  $62,7 \pm 8,6$  до  $54,3 \pm 7,1$  в группе с проявлением «острой» кардиотоксичности наблюдалось значимое увеличение конечно-систолического объема левого желудочка и снижение максимальной скорости изгнания, что свидетельствует о появлении систолической дисфункции сердца. Введение доксорубицина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> вызывало также нарушение локальной сократимости левого желудочка, что проявлялось в достоверном увеличении размера нарушения движения стенки левого желудочка.

После проведения четырех курсов полихимиотерапии в группе пациенток с проявлением «острой» кардиотоксичности сохранялось статистически значимое снижение фракции выброса, увеличение конечно-систолического объема левого желудочка и снижение максимальной скорости изгнания. При индивидуальном анализе результатов сцинтиграфии, зарегистрированной после введения доксорубицина в кумулятивной дозе 200 мг/м<sup>2</sup>, оказалось, что снижение ФВЛЖ на 10 % и более

отмечалось у 7 (50 %) больных 1-й группы, а увеличение КСО и МСИ у 8 (40 %). Следует отметить, что подобные нарушения наблюдались и среди пациентов 2-й группы: снижение ФВЛЖ на 10 % и более имело место у 2 (10 %,  $p < 0,05$ ) больных, увеличение КСО – у 6 (30 %,  $p > 0,05$ ) и замедление МСИ – у 4 лиц (20 %,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, снижение ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубицина позволяет с чувствительностью 50 % и специфичностью 90 % прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности.

### Обсуждение

Равновесная радионуклидная вентрикулография считается золотым стандартом оценки состояния левого желудочка в динамике химиотерапии [15]. При этом ряд авторов, анализируя результаты РРВГ и эхокардиографии в динамике лечения пациентов с лимфомами, не рекомендует использовать ультразвуковой метод для оценки кардиотоксического действия препарата [16]. Согласно данным семилетнего наблюдения за почти 1,5 тыс. пациентов в динамике химиотерапии, метод РРВГ можно использовать не только для диагностики кардиотоксичности, но и для прогноза развития сердечной недостаточности [19]. Авторы не рекомендуют использовать кардиотоксические препараты у лиц с исходной ФВЛЖ 30 % и менее. Кроме того, неблагоприятным считается снижение в процессе химиотерапии ФВЛЖ на 10 % и более при условии, что величина этого показателя становится менее 50 %.

Известно, что облучение области средостения при лечении различных злокачественных новообразований как в самостоятельном виде, так и в сочетании с химиотерапией может оказывать кардиотоксическое действие [20]. При этом механизм развития патологических изменений при лучевой терапии и при применении антрациклиновых антибиотиков различен [21]. В качестве ведущего патогенетического звена формирования постлучевых повреждений выступает нарушение микроциркуляции, в то время как антрациклиновая токсичность связана с поражением кардиомиоцитов [8]. В то же время с помощью РРВГ невозможно оценить состояние перфузии миокарда. Такая оценка чрезвычайно важна для динамического наблюдения за состоянием левого желудочка у больных, которые помимо химиопрепаратов получают лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований грудной клетки. По данным ряда авторов, радиационное воздействие на сердце сопровождается локальными нарушениями микроциркуляции миокарда, определяемыми с помощью перфузионной сцинтиграфии. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда позволяет не только диагностировать нарушения перфузии сердца, но

и оценивать общую и локальную сократимость. Доказано, что данный метод может использоваться для динамического наблюдения за коронарным кровотоком в процессе лучевой терапии онкологических заболеваний грудной клетки [18]. Так, по данным ЭКГ-ПМС при проведении лучевой терапии на средостение при раке дистального отдела пищевода развиваются нарушения перфузии в нижней части левого желудочка. При этом наиболее выраженные повреждения наблюдались при суммарной дозе облучения 45 Гр и более [22, 23].

Вместе с тем возможность применения ЭКГ-ПМС для оценки кардиотоксичности химиотерапии до сих пор оставалась неизученной. Результаты, полученные в нашем исследовании, убедительно доказывают, что ЭКГ-ПМС не уступает РРВГ при диагностике острой и кумулятивной кардиотоксичности. Более того, данный метод может применяться с целью выявления пациенток с высокой степенью риска развития отсроченной систолической дисфункции сердца. Несмотря на невысокую чувствительность (50 %), метод

обладает достаточно высокой специфичностью (90 %). Мы полагаем, что применение ЭКГ-ПМС позволит в перспективе минимизировать кардиальные осложнения при терапии антрациклиновыми антибиотиками за счет превентивного перевода больных на альтернативные режимы химиотерапии либо профилактического применения препаратов, обладающих кардиопротекторным действием.

### Заключение

Таким образом, методы равновесной радионуклидной вентрикулографии и ЭКГ-синхронизированной перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда могут с равной эффективностью применяться для оценки влияния цитостатической терапии на функцию сердечной мышцы. Снижение ФВЛЖ на 10 % и более в ответ на первое введение доксорубина является предиктором развития кумулятивной кардиотоксичности у больных раком молочной железы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016; 250 с.
2. Писарева Л.Ф., Одинова И.Н., Ананина О.А., Малиновская Е.А., Стуканов С.Л., Панферова Е.В., Шивит-оол А.А., Чойзионов Е.Л., Чердынцева Н.В. Заболеваемость раком молочной железы коренного и пришлого населения Сибири и Дальнего Востока. Здравоохранение Российской Федерации. 2012; 4: 37–41.
3. Чойзионов Е.Л., Балацкая Л.Н., Дубский С.В., Чижевская С.Ю., Куприянова И.Е., Красавина Е.А., Тузинов С.А., Полищук Т.В., Попов Д.Н., Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М., Бехер О.А., Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Молчанов С.В., Жуйкова Л.Д. Качество жизни онкологических больных. Томск, 2011. 152 с.
4. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. Не-антрациклиновая кардиотоксичность. Сибирский онкологический журнал. 2009; 5: 73–82.
5. Национальное руководство по радионуклидной диагностике / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск, 2010; 1: 290 с.
6. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельман Р.В., Гольдберг В.Е. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда в оценке кардиотоксичности доксорубина. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. 4: 32–38.
7. Albin A., Pennesi G., Donatelli F., Cammarota R., De Flora S., Noonan D.M. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. J Natl Cancer Inst. 2010 Jan 6; 102 (1): 14–25. doi: 10.1093/jnci/djp440.
8. Becher P.M., Lindner D., Miteva K., Savvatis K., Zietsch C., Schmack B., Van Linthout S., Westermann D., Schultheiss H.P., Tschöpe C. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and -receptor blockade. Hypertension. 2012 May; 59 (5): 949–57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183913.
9. Bovelli D., Platanotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2010 May; 21 Suppl 5: v277–82. doi: 10.1093/annonc/mdq200.
10. Colak M.C., Parlakpınar H., Tasdemir S., Samdanci E., Kose E., Polat A., Sarihan E., Acet A. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. Hum Exp Toxicol. 2012 Sep; 31 (9): 945–54. doi: 10.1177/0960327112438288.
11. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Platanotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitelli C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii155–66. doi: 10.1093/annonc/mds293.

12. de Geus-Oei L.F., Mavinkurve-Groothuis A.M., Bellersen L., Gotthardt M., Oyen W.J., Kapusta L., van Laarhoven H.W. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. J Nucl Med. 2011 Apr; 52 (4): 560–71. doi: 10.2967/jnumed.110.082784.
13. Drimal J., Zúrová-Nedelceva J., Knezl V., Sotniková R., Navarová J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab. Neuro Endocrinol Lett. 2006 Dec; 27 Suppl 2: 176–9.
14. Elbl L., Vásová I., Navrátil M., Tomášková I., Jedlická F., Chaloupka V., Vorlíček J. Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy. Vnitř Lek. 2006 Apr; 52 (4): 328–38.
15. Gayed I.W., Liu H.H., Yusuf S.W., Komaki R., Wei X., Wang X., Chang J.Y., Swafford J., Broemeling L., Liao Z. The Prevalence of Myocardial Ischemia After Concurrent Chemoradiation Therapy as Detected by Gated Myocardial Perfusion Imaging in Patients with Esophageal Cancer. J Nucl Med. 2006 Nov; 47 (11): 1756–62.
16. Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В., Емелина У.И., Клоушина Г.М., Миронков А.Б., Остроумов Е.Н., Ленков С.В., Демина Е.А. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. Клиническая онкогематология. 2011; 4 (2): 155–164.
17. Lenneman A.J., Wang L., Wigger M., Frangoul H., Harrell F.E., Silverstein C., Sawyer D.B., Lenneman C.G. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-Dilated Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2013 Feb 15; 111 (4): 609–12. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048.
18. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E., Kaufman P.A., Martino S., Dakhil S.R., Ingle J.N., Rodeheffer R.J., Gersh B.J., Jaffe A.S. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. J Clin Oncol. 2004 Sep 15; 22 (18): 3700–4. doi: 10.1200/JCO.2004.03.516.
19. Raj S., Franco V.I., Lipshultz S.E. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2014 Jun; 16 (6): 315. doi: 10.1007/s11936-014-0315-4.
20. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiggers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients treated with Anthracyclines, Taxanes and Trastuzumab. Circ Cardiovasc Imaging. 2012 Sep 1; 5 (5): 596–603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
21. Schirmer S.H., Degen A., Baumhäkel M., Custodis F., Schuh L., Kohlhaas M., Friedrich E., Bahlmann F., Kappl R., Maack C., Böhm M., Laufs U. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. Eur Heart J. 2012 May; 33 (10): 1223–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehr255.

22. Urbanová D., Urban L., Carter A., Maasova D., Mladosevicova B. Cardiac troponins – biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy. *Neoplasma*. 2006; 53 (3): 183–90.

23. Wasielewski M., van Spaendonck-Zwarts K.Y., Westerink N.D., Jongbloed J.D., Postma A., Gietema J.A., van Tintelen J.P., van den Berg M.P.

Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart*. 2014 Jul 18; 1 (1): e000116. doi: 10.1136/openhrt-2014-000116.

Поступила 13.09.16

Принята в печать 30.10.16

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чернов Владимир Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; инженер, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6301-3612.

**Кравчук Татьяна Леонидовна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tatkrav@bk.ru. SPIN-код: 9547-1543.

**Зельчан Роман Владимирович**, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; лаборант, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282.

**Гольдберг Виктор Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 7587-0560.

**Попова Наталия Олеговна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

**Симолина Елена Ивановна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-код: 9579-0549.

**Высоцкая Виталина Васильевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: vitad@mail.ru. SPIN-код: 6636-7192.

**Белевич Юлия Викторовна**, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: belevich-julia@sibmail.com.

**Синилкин Иван Геннадьевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; лаборант, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7254-3474.

**Медведева Анна Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; лаборант, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: medvedeva@tnimc.ru. SPIN-код: 9110-1730.

**Брагина Ольга Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник, Национальный исследовательский Томский политехнический университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## RADIONUCLIDE METHODS IN THE DETECTION AND FORECAST OF ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER PATIENTS

V.I. Chernov<sup>1,2</sup>, T.L. Kravchuk<sup>1</sup>, R.V. Zel'chan<sup>1,2</sup>, V.E. Gol'dberg<sup>1</sup>, N.O. Popova<sup>1</sup>, E.I. Simolina<sup>1</sup>, V.V. Vysockaja<sup>1</sup>, Ju.V. Belevich<sup>1</sup>, I.G. Sinilkin<sup>1,2</sup>, A.A. Medvedeva<sup>1,2</sup>, O.D. Bragina<sup>1,2</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences, Tomsk<sup>1</sup>  
National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk<sup>2</sup>  
5, Kooperativnyy street, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>



## Abstract

**Purpose:** To compare the possibility of using multiple-gated acquisition scan (MUGA) and  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI GATE SPECT for evaluation and forecast of anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Material and methods.** The study included 67 women (mean age –  $44 \pm 4.9$  years) with breast cancer without significant pathology of the cardiovascular system. For the treatment of these patients used doxorubicin in dose of 50 mg/m<sup>2</sup> per course in combination with various drugs. All patients were studied by MUGA (n=33) or GATE SPECT (n=34) before starting chemotherapy, at 1 hour after the first administration of doxorubicin and after the 4th course. **Results.** After administration of doxorubicin at a dose of 50 mg/m<sup>2</sup> was found that 11 patients according MUGA and 14 patients according GATE SPECT had a significant (10 % or more) reduction in left ventricular ejection fraction (LVEF). Significant inhibition of systolic function in this patient group remained after the 4th course treatment. In the individual analysis of the MUGA and GATE SPECT results, registered after the administration of doxorubicin at a dose of 200 mg/m<sup>2</sup>, was revealed that the criterion of LVEF reduction (10 % or more) in response to the first dose of doxorubicin can predict the development of chronic cardiotoxicity. **Conclusion.** The MUGA and GATE SPECT can be applied with equal effectiveness for evaluation of acute and chronic anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. The decrease in LVEF (10 % or more) in response to the first dose of doxorubicin can predict the development of chronic cardiotoxicity.

**Key words:** multiple-gated acquisition scan, GATE single photon emission tomography,  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxyisobutylisonitrile, anthracycline-induced cardiotoxicity, breast cancer.

## REFERENCES

1. *Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality)* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2016; 250. [in Russian]
2. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Malinovskaya E.A., Stukanov S.L., Panferova E.V., Shvityool A.A., Cherdyntseva N.V. Breast cancer incidence among indigenous peoples and newcomers of Siberia and Russian Far East. *Health Care of the Russian Federation*. 2012; 4: 37–41. [in Russian]
3. Choyznzonov E.L., Balatskaya L.N., Dubsky S.V., Chizhevskaya S.Yu., Kupriyanova I.Ye., Krasavina E.A., Tuzikov S.A., Polishchuk T.V., Popov D.N., Zhogina Zh.A., Musabaeva L.I., Slonimskaya E.M., Bekher O.A., Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Molchanov S.V., Zhuikova L.D. Quality of life in cancer patients. Tomsk. Pechatnaya manufaktura, 2011. 152 p. [in Russian]
4. Matjash M.G., Kravchuk T.L., Vysockaja V.V., Chernov V.I., Gol'dberg V.E. Non-anthracycline cardiotoxicity. *Siberian Journal of Oncology*. 2009; 5: 73–82. [in Russian]
5. *National leadership on nuclear medicine* / Eds. Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov. Tomsk, 2010; 1: 290. [in Russian]
6. Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zel'chan R.V., Gol'dberg V.E. ECG-synchronized perfusion single photon emission computed tomography in the evaluation of myocardial doxorubicin cardiotoxicity. *Nuclear Medicine and Radiation Safety*. 2012; 4: 32–38. [in Russian]
7. Albini A., Pennesi G., Donatelli F., Cammarota R., De Flora S., Noonan D.M. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Jan 6; 102 (1): 14–25. doi: 10.1093/jnci/djp440.
8. Becher P.M., Lindner D., Miteva K., Savvatis K., Zietsch C., Schmack B., Van Linthout S., Westermann D., Schultheiss H.P., Tschöpe C. Role of heart rate reduction in the prevention of experimental heart failure: comparison between If-channel blockade and -receptor blockade. *Hypertension*. 2012 May; 59 (5): 949–57. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183913.
9. Bovelli D., Plataniotis G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May; 21 Suppl 5: v277–82. doi: 10.1093/annonc/ndq200.
10. Colak M.C., Parlakpinar H., Tasdemir S., Samdanci E., Kose E., Polat A., Sarihan E., Acet A. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. *Hum Exp Toxicol*. 2012 Sep; 31 (9): 945–54. doi: 10.1177/0960327112438288.
11. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M.T., Criscitiello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 Suppl 7: vii155–66. doi: 10.1093/annonc/mds293.
12. de Geus-Oei L.F., Mavinkurve-Groothuis A.M., Bellersen L., Gotthardt M., Oyen W.J., Kapusta L., van Laarhoven H.W. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med*. 2011 Apr; 52 (4): 560–71. doi: 10.2967/jnumed.110.082784.
13. Drimal J., Zúrová-Nedelceva J., Knezl V., Sotníková R., Navarová J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab. *Neuro Endocrinol Lett*. 2006 Dec; 27 Suppl 2: 176–9.
14. Elbl L., Vásová I., Navrátil M., Tomášková I., Jedlická F., Chaloupka V., Vorlíček J. Late cardiotoxicity in patients with malignant lymphoma treated with doxorubicin chemotherapy. *Vnitr Lek*. 2006 Apr; 52 (4): 328–38.
15. Gayed I.W., Liu H.H., Yusuf S.W., Komaki R., Wei X., Wang X., Chang J.Y., Swafford J., Broemeling L., Liao Z. The Prevalence of Myocardial Ischemia After Concurrent Chemoradiation Therapy as Detected by Gated Myocardial Perfusion Imaging in Patients with Esophageal Cancer. *J Nucl Med*. 2006 Nov; 47 (11): 1756–62.
16. Gendlin G.E., Storozhakov G.I., Shuykova K.V. Acute cardiovascular events during antitumor drugs treatment: clinical cases. *Clinical oncohematology*. 2011; 4 (2): 155–164. [in Russian]
17. Lenneman A.J., Wang L., Wigger M., Frangoul H., Harrell F.E., Silverstein C., Sawyer D.B., Lenneman C.G. Heart Transplant Survival Outcomes for Adriamycin-Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013 Feb 15; 111(4): 609–12. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.10.048.
18. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E., Kaufman P.A., Martino S., Dakhil S.R., Ingle J.N., Rodeheffer R.J., Gersh B.J., Jaffe A.S. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004 Sep 15; 22 (18): 3700–4. doi: 10.1200/JCO.2004.03.516.
19. Raj S., Franco V.I., Lipshultz S.E. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014 Jun; 16 (6): 315. doi: 10.1007/s11936-014-0315-4.
20. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., Cohen V., Banchs J., Carver J.R., Wiegers S.E., Martin R.P., Picard M.H., Gerszten R.E., Halpern E.F., Passeri J., Kuter I., Scherrer-Crosbie M. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients treated with Anthracyclines, Taxanes and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep 1; 5 (5): 596–603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
21. Schirmer S.H., Degen A., Baumhäkel M., Custodis F., Schuh L., Kohlhaas M., Friedrich E., Bahlmann F., Kappl R., Maack C., Böhm M., Laufs U. Heart-rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2012 May; 33 (10): 1223–31. doi: 10.1093/eurheartj/ehs255.
22. Urbanová D., Urban L., Carter A., Maasova D., Mladosičevicova B. Cardiac troponins – biochemical markers of cardiac toxicity after cytostatic therapy. *Neoplasma*. 2006; 53 (3): 183–90.
23. Wasielewski M., van Spaendonck-Zwarts K.Y., Westerink N.D., Jongbloed J.D., Postma A., Gietema J.A., van Tintelen J.P., van den Berg M.P. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart*. 2014 Jul 18; 1 (1): e000116. doi: 10.1136/openhrt-2014-000116.

Received 13.09.16

Accepted 30.10.16

## ABOUT THE AUTHORS

**Chernov Vladimir I.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Engineer, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [chernov@oncology.tomsk.ru](mailto:chernov@oncology.tomsk.ru). SPIN-code: 6301-3612.

**Kravchuk Tatyana L.**, MD, PhD, Hematologist, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [tatkra@bk.ru](mailto:tatkra@bk.ru). SPIN-code: 9547-1543.

**Zel'chan Roman V.**, MD, PhD, Radiologist, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Assistant, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [r.zelchan@yandex.ru](mailto:r.zelchan@yandex.ru). SPIN-code: 2255-5282.

**Goldberg Viktor E.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Chemotherapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [goldbergve@mail.ru](mailto:goldbergve@mail.ru). SPIN-code: 7587-0560.

**Popova Nataliya O.**, MD, PhD, Leading researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [popova75tomsk@mail.ru](mailto:popova75tomsk@mail.ru). SPIN-code: 7672-1029.

**Simolina Elena I.**, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: SPIN-code: 9579-0549.

**Vysockaja Vitalina V.**, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: SPIN-code: 6636-7192.

**Belevich Julija V.**, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [belevich-julia@sibmail.com](mailto:belevich-julia@sibmail.com).

**Sinilkin Ivan G.**, MD, PhD, Leading researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Assistant, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [sinilkinig@oncology.tomsk.ru](mailto:sinilkinig@oncology.tomsk.ru). SPIN-code: 7254-3474.

**Medvedeva Anna A.**, MD, PhD, Leading researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Assistant, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [medvedeva@tnimc.ru](mailto:medvedeva@tnimc.ru). SPIN-code: 9110-1730.

**Bragina Ol'ga D.**, MD, PhD, Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center Russian Academy of Sciences; Junior Researcher, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [rungis@mail.ru](mailto:rungis@mail.ru). SPIN-code: 7961-5918.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**