

DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-24-33
УДК: 616.831-006-073.756.8

Для цитирования: Зельчан Р.В., Медведева А.А., Брагина О.Д., Рыбина А.Н., Рябова А.И., Чернов В.И., Чойнзонов Е.Л. Изучение диагностической эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с новым радиофармацевтическим лекарственным препаратом ^{99m}Tc Тс-1-ТИО-D-глюкоза в визуализации опухолей головного мозга. Сибирский онкологический журнал. 2022; 21(5): 24–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-24-33
For citation: Zeltchan R.V., Medvedeva A.A., Bragina O.D., Rybina A.N., Ryabova A.I., Chernov V.I., Choynzonov E.L. Study of the diagnostic efficiency of single-photon emission computed tomography with ^{99m}Tc Тс-1-THIO-D-glucose in visualization of brain tumors. Siberian Journal of Oncology. 2022; 21(5): 24–33. – doi: 10.21294/1814-4861-2022-21-5-24-33

ИЗУЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ С НОВЫМ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ ^{99m}Tc Тс-1-ТИО-D- ГЛЮКОЗА В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Р.В. Зельчан, А.А. Медведева, О.Д. Брагина, А.Н. Рыбина, А.И. Рябова,
В.И. Чернов, Е.Л. Чойнзонов**

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить возможность применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с радиофармацевтическим препаратом ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга. **Материал и методы.** В исследование включены 70 пациентов с диагнозом злокачественная опухоль головного мозга Grade II–IV, а также 10 пациентов с доброкачественными объемными образованиями головного мозга. Контрольную группу составили 20 пациентов, которые на момент исследования не имели патологических изменений головного мозга. Всем пациентам выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в дозе 500 МБк. Радиофармацевтический препарат ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза готовился непосредственно в отделении радионуклидной диагностики в соответствии с разработанной инструкцией. В поле зрения детекторов гамма-камеры попадали голова и шея пациента, осуществлялась запись 32 проекций в матрицу 256×256 пикселей без аппаратного увеличения. Использовались низкоэнергетические коллиматоры высокого разрешения. **Результаты.** В группе пациентов с верифицированным диагнозом злокачественная опухоль головного мозга визуализировать опухолевую ткань при ОФЭКТ с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза удалось во всех случаях. Как правило, при исследовании опухоль визуализировалась в виде зоны повышенного накопления препарата различной интенсивности, формы и размеров. В группе пациентов с доброкачественной патологией головного мозга было отмечено, что при ОФЭКТ с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза радиофармацевтический лекарственный препарат не накапливается в доброкачественных объемных образованиях и неизменном веществе головного мозга. Отмечается физиологическое накопление ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в мягких тканях апоневротического шлема, сосудистой оболочке мозга, слизистых оболочках носовой полости и пазухах костей черепа. Выявленные при ОФЭКТ патологические изменения головного мозга подтверждались данными магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. **Заключение.** Выполненное исследование продемонстрировало достаточно высокую эффективность ОФЭКТ с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга. По данным исследования, чувствительность, специфичность и точность однофотонной

эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга составила 93–100, 65–100, 95–100 % соответственно. Полученные данные позволяют предположить, что внедрение ОФЭКТ с ^{99m}Tc Тс-1-тио-D-глюкоза в качестве дополнительного метода диагностики злокачественных опухолей головного мозга может расширить доступность методов ядерной медицины для данной группы пациентов и повысить качество онкологической помощи.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, радиофармпрепараты, производные глюкозы, технеций-99m, опухоли головного мозга.

STUDY OF THE DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF SINGLE-PHOTON EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY WITH ^{99m}Tc Тс-1-THIO-D-GLUCOSE IN VISUALIZATION OF BRAIN TUMORS

R.V. Zeltchan, A.A. Medvedeva, O.D. Bragina, A.N. Rybina, A.I. Ryabova, V.I. Chernov, E.L. Choynzonov

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny St., 634009, Tomsk, Russia. E-mail: r.zelchan@yandex.ru

Abstract

The aim of the study was to evaluate the feasibility of using single-photon emission computed tomography (SPECT) with ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose in the detection of brain tumor malignancy. **Material and Methods.** The study included 70 patients diagnosed with grade II–IV malignant brain tumors and 10 patients with benign brain tumors. The control group consisted of 20 patients who had no pathological changes in the brain at the time of diagnosis. All patients underwent single-photon emission computed tomography of the brain 40 minutes after intravenous injection of ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose at a dose of 500 MBq. The ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose radiopharmaceutical was prepared directly in the nuclear medicine department in strict accordance with the instructions. The head and neck of the patient fell into the field of view of the detectors of the gamma camera, 32 projections were recorded in a matrix of 256×256 pixels without hardware magnification. High-resolution low-energy collimators were used. **Results.** In patients with verified diagnosis of malignant brain tumors, SPECT with ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose correctly visualized tumors in all cases. The tumor was visualized as a zone of increased accumulation of ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose of varying intensity and size. However, benign brain lesions did not show ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose uptake. Physiological accumulation of ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose was observed in soft tissues of the aponeurotic helmet, the choroid of the brain, the mucous membranes of the nasal cavity, and the sinuses of the skull bones. Pathological changes in the brain revealed by SPECT were confirmed by MRI with contrast enhancement. **Conclusion.** The study demonstrated a high efficiency of SPECT with ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose in visualization of malignant brain tumors. The sensitivity, specificity and accuracy of SPECT with ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose in the imaging of malignant brain tumors were 93–100 %, 65–100 %, 95–100 %, respectively. The data obtained suggest that ^{99m}Tc Тс-1-thio-D-glucose SPECT as an additional method for the detection of malignant brain tumors can increase access to radionuclides for this group of patients and improve the quality of cancer care.

Key words: nuclear medicine imaging, radiopharmaceuticals, glucose derivatives, technetium-99m, brain tumors.

Введение

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) в структуре онкологической заболеваемости составляют 2 %. Ежегодно в России регистрируется около 32 100 новых случаев заболевания опухолями ЦНС [1]. Наряду с этим в отчете CBTRUS (The Central Brain Tumor Registry of the United State – Центральный реестр опухолей головного мозга США), являющемся крупнейшим популяционным реестром, ориентированным исключительно на первичные опухоли центральной

нервной системы, говорится, что показатель заболеваемости опухолями ЦНС составляет 23,4 на 100 тыс. населения [2]. Злокачественными являются 30,2 % опухолей ЦНС, в 14,6 % случаев они представлены глиобластомой головного мозга, которая составляет 48,3 % от всех первичных злокачественных опухолей ЦНС. Показатель смертности при злокачественных опухолях ЦНС в среднем равен 4,42 на 100 тыс. населения. В развитых странах 5-летняя выживаемость пациентов с опухолями головного мозга не превышает 35,8 %. Самые низкие

показатели 5-летней выживаемости при злокачественных новообразованиях ЦНС наблюдаются в возрастной группе ≥ 40 лет – 21,3 %.

Основными методами лучевой диагностики опухолей головного мозга являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и спиральная компьютерная томография (СКТ). Следует отметить, что, несмотря на применение различных современных методик, позволяющих косвенно судить об уровне метаболизма опухоли, МРТ и СКТ, в первую очередь, остаются методами точной анатомо-топографической визуализации опухолей различных локализаций [3, 4]. Гораздо больший интерес с позиции изучения метаболических процессов в опухоли и окружающих тканях представляют методы ядерной медицины и молекулярной визуализации [5–7]. Основными методами ядерной медицины являются однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Особое значение методы ядерной медицины имеют в диагностике злокачественных опухолей головного мозга. Лидерство в диагностике опухолей головного мозга в последние годы принадлежит ПЭТ с различными радиофармацевтическими лекарственными препаратами (РФЛП) [8–10]. Несмотря на доказанную высокую диагностическую эффективность ПЭТ с различными препаратами, широкое применение метода по-прежнему ограничено из-за высокой стоимости оборудования, диагностической процедуры и сложного цикла изготовления циклотронных РФЛП.

Следует отметить, что такой метод ядерной медицины, как ОФЭКТ, сегодня значительно доступнее, чем ПЭТ, как в мире, так и в нашей стране [11, 12]. Наиболее часто используемым радионуклидом для ОФЭКТ является ^{99m}Tc . В литературе представлены исследования по успешному применению ОФЭКТ для диагностики злокачественных новообразований различной локализации [13]. При этом идут непрерывный поиск и разработка новых радиофармацевтических лекарственных препаратов для визуализации новообразований. В свою очередь, главным достоинством РФЛП на основе производных глюкозы, меченных ^{99m}Tc , является то, что визуализация опухолевой ткани с их применением может быть произведена с помощью гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностического исследования. Использование РФЛП на основе производных глюкозы, меченных ^{99m}Tc , позволяет на молекулярном уровне изучать биохимические процессы, протекающие в организме, за счет включения производных глюкозы в нормальные и патологические метаболические процессы и получать информацию, по уникальности и достоверности не уступающую ПЭТ-исследованиям [14, 15]. Таким образом, на современном этапе развития ядерной медицины и онкологии представляется весьма

актуальным внедрение в клиническую практику эффективного, доступного и относительно недорогого радиофармацевтического препарата на основе производного глюкозы, меченного ^{99m}Tc , для молекулярной визуализации злокачественных опухолей головного мозга методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. В НИИ онкологии Томского НИМЦ совместно с учеными Томского политехнического университета в рамках ФЦП «Фарма-2020» был разработан принципиально новый радиофармацевтический лекарственный препарат на основе меченного технецием-99m производного глюкозы [^{99m}Tc]Тс-1-тио-D-глюкоза [14, 15]. При доклинических исследованиях препарата *in vivo* отмечено, что после однократного внутривенного введения [^{99m}Tc]Тс-1-тио-D-глюкоза не проникает через интактный гематоэнцефалический барьер и не накапливается в неизменном головном мозге [16]. Результаты, полученные при изучении фармакокинетики препарата, позволили выдвинуть гипотезу о потенциальной возможности эффективного применения ОФЭКТ с [^{99m}Tc]Тс-1-тио-D-глюкоза в диагностике злокачественных новообразований головного мозга, поскольку онкогенез таких образований, как правило, сопровождается нарушением целостности гематоэнцефалического барьера.

Цель исследования – изучение диагностической эффективности ОФЭКТ с [^{99m}Tc]Тс-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга.

Материал и методы

Исследование проводилось согласно положениям Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств» и приказу Минздрава России № 211н от 27.04.2015 «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» и одобрено биоэтическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ (протокол № 7 от 24.04.2017). В исследование включены 70 пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга, а также 10 пациентов с доброкачественными интракраниальными объемными образованиями, из них у 5 больных по данным МРТ диагностирована киста головного мозга, у 5 – менингиома. Контрольную группу составили 20 человек, которые на момент исследования не имели патологических изменений головного мозга по данным стандартных методов обследования. Все пациенты подписывали информированное согласие перед включением в исследование. Критериями исключения из исследования явились тяжелое соматическое состояние, не позволяющее провести диагностическую процедуру, беременность и лактация, клаустрофобия, а также отказ от участия в исследовании. Медиана возраста

Таблица 1/Table 1

Распределение пациентов с диагнозом злокачественная опухоль головного мозга по возрастному и половому признаку

Distribution of patients diagnosed with malignant brain tumors by age and gender

Параметр/Parameter	Количество пациентов/Number of patients
Возрастные группы по ВОЗ, лет/Age groups according to WHO, years	
Молодой возраст: 18–44 лет/Young age: 18–44 years	23 (32,8 %)
Средний возраст: 45–59 лет/Average age: 45–59 years	25 (35,7 %)
Пожилой возраст: 60–74 лет/Elderly age: 60–74 years	22 (31,5 %)
Пол/Gender	
Мужчины/Male	41 (58,6 %)
Женщины/Female	29 (41,4 %)
Всего/Total	70 (100 %)

Таблица 2/Table 2

Распределение пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли головного мозга по данным исследования операционного материала

Distribution of patients by the histological type of brain tumor

Гистотип опухоли/Histological type	Количество пациентов/Number of patients
Глиобластома/Glioblastoma	34 (48,6 %)
Диффузная астроцитома/Diffuse astrocytoma	16 (22,9 %)
Анапластическая астроцитома/Anaplastic astrocytoma	13 (18,6 %)
Анапластическая олигодендроглиома/Anaplastic oligodendroglioma	2 (2,9 %)
Глиосаркома/Gliosarcoma	1 (1,4 %)
Олигодендроглиома/ Oligodendroglioma	1 (1,4 %)
Медуллобластома/Medulloblastoma	1 (1,4 %)
Анапластическая плеоморфная ксантоастроцитома/Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	1 (1,4 %)
Атипичная менингиома/Atypical meningioma	1 (1,4 %)
Всего/Total	70 (100 %)

пациентов, включенных в исследование, – 57 лет, интерквартильный размах – 50–62 года. Гендерное распределение: 41 (58,6 %) мужчина и 29 (41,4 %) женщин (табл. 1). По данным гистологического исследования операционного материала в большинстве случаев опухоль головного мозга была представлена глиобластомой – 34 (48,6 %) наблюдения. Диффузная астроцитома выявлена у 16 (22,9 %), анапластическая астроцитома – у 13 (18,6 %), анапластическая олигодендроглиома – у 2 (2,9 %) пациентов. Единичные случаи (по 1,4 %) приходились на глиосаркому, олигодендроглиому, медуллобластому, атипичную менингиому, анапластическую плеоморфную ксантоастроцитому (табл. 2). Согласно классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2016 г., у 36 (51,4 %) пациентов степень злокачественности опухоли была верифицирована как Grade IV, у 16 (22,9 %) – Grade III, у 18 (25,7 %) – Grade II.

Всем пациентам выполнялась однофотонная эмиссионная компьютерная томография с [^{99m}Tc] Tc-1-тио-D-глюкоза через 40 мин после однократного внутривенного введения препарата. РФЛП

[^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза готовили в условиях отделения радионуклидной диагностики НИИ онкологии Томского НИМЦ непосредственно перед введением согласно разработанной инструкции и с соблюдением всех мер безопасности, асептики и антисептики. Контроль качества готового препарата оценивался методом тонкослойной хроматографии с использованием радиометра активности радионуклидов для тонкослойной и бумажной хроматографии ГаммаСкан-02А (Амплитуда, Россия). Показатели радиохимической чистоты готового препарата составили 98 ± 0,88 %. Препарат вводился внутривенно в дозе 500 МБк. Исследование выполнялось на двухдетекторной гамма-камере E.SAM180 (Siemens, Германия) в положении пациента «лежа на спине». Использовались коллиматоры высокого пространственного разрешения для энергии 140 кэВ, производилась запись 32 проекций по 30 с на одну проекцию в матрицу 256×256 пикселей, аппаратное увеличение не использовалось. При постпроцессинговой обработке с использованием специализированного программного пакета E.Soft (Siemens, Германия) получали

трехмерное изображение исследуемой области с последующей автоматической реконструкцией классических сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. При анализе результатов ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза головного мозга полученные томосцинтиграммы оценивались визуально. Патологическими считались любые асимметричные участки гиперфиксации РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в проекции структур головного мозга и его оболочек. Визуальная оценка результатов осуществлялась двумя независимыми врачами-радиологами высшей категории, и при полном совпадении мнений экспертов о наличии участков патологической гиперфиксации радиофармацевтического препарата в проекции головного мозга формулировалось заключение о наличии злокачественной опухоли головного мозга. Кроме визуальной оценки для анализа интенсивности накопления радиофармацевтического препарата в опухоли применялась полуколичественная шкала от 0 до 3, где 0 – полное отсутствие накопления; 1 – накопление ниже, чем в тканях апоневротического шлема; 2 – накопление по интенсивности соответствует накоплению в тканях апоневротического шлема; 3 – накопление в опухоли выше, чем в тканях апоневротического шлема.

Диагностическая эффективность ОФЭКТ головного мозга с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза рассчитывалась по стандартным критериям ВОЗ (Женева, 1992), оценивались чувствительность, специфичность и точность метода. Учитывая численность исследуемых групп, при оценке диагностической эффективности проводился анализ мощности полученных показателей для установления их истинных значений. Для статистического анализа использовался пакет программ Statistica 12 (StatSoft Inc.). Для характеристики центральной тенденции в выборке рассчитывалась медиана $Me [Q1-Q3]$.

Результаты

При изучении диагностической эффективности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга на первом этапе продемонстрировано полное отсутствие накопления препарата [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в проекции головного мозга у лиц контрольной группы без патологии головного мозга (рис. 1).

В основной группе пациентов с диагнозом злокачественная опухоль головного мозга при ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза опухолевая ткань визуализировалась во всех случаях. Чувствительность ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в визуализации опухолей головного мозга, по нашим данным, составила 100 % (95 % ДИ 93–100). У всех пациентов опухоль головного мозга при ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза визуализировалась в виде зоны гиперфиксации препарата на фоне

полного отсутствия накопления в неизменной ткани головного мозга (рис. 2–4). При визуальной оценке результатов исследования обращали на себя внимание вариабельность размеров зоны патологического накопления препарата в опухоли головного мозга, интенсивность и однородность включения РФЛП в опухоли. Следует отметить, что при визуальном анализе результатов ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза у пациентов с различной степенью злокачественности опухолей головного мозга (Grade II–IV) в большинстве случаев накопление препарата в опухолях Grade II было ниже, чем в опухолях Grade III–IV. Также выявлено, что при наличии признаков смещения срединных структур мозга или внутричерепной гипертензии по данным клинико-инструментального обследования при ОФЭКТ отмечалось слабоинтенсивное, диффузное накопление препарата [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в ликворной системе головного мозга. При этом степень аккумуляции препарата в желудочках мозга не затрудняла визуализацию опухоли и не влияла на качество получаемого изображения.

Представленные результаты ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза головного мозга полностью подтверждались данными МРТ с контрастным усилением. При этом размеры и геометрия области патологического накопления РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в большинстве случаев совпадали с данными МРТ с минимальной погрешностью (рис. 5).

При выраженной неоднородности опухолевого узла, например при кистозно-солидных опухолях, установлено, что [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза активно накапливается в солидном компоненте опухоли и практически не аккумулируется в кистозном, накапливаясь лишь по периферии новообразования. При небольших размерах опухоли у 6 (8,6 %) из 70 пациентов объем новообразования по данным МРТ составлял менее 3 см³, нам также удалось визуализировать опухолевую ткань при ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза. Визуально интенсивность и размер зоны патологического накопления РФЛП в таких случаях были ниже, чем при опухолях головного мозга с объемом опухоли более 3 см³. Минимальный объем новообразования, при наличии которого удалось получить истинно положительный результат при ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза, составил 0,9 см³. Визуализация опухолей головного мозга таких небольших размеров возможна в силу высокой чувствительности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза с выраженным метаболическим характером накопления препарата в опухоли и с помощью применения современных алгоритмов реконструкции и получения диагностической информации.

Для определения специфичности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Тс-1-тио-Д-глюкоза в диагностике злокачественных опухолей головного мозга в

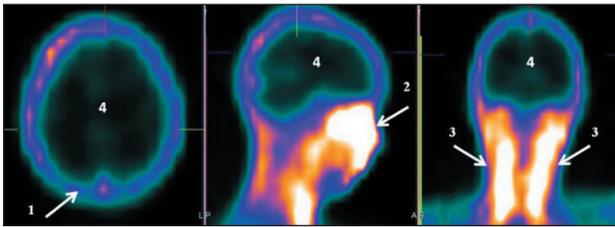


Рис. 1. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза пациента контрольной группы без патологии головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата. Визуализируется накопление $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции мягких тканей апоневротического шлема (1), слизистых оболочек носовой и ротовой полости (2), крупных сосудов боковой поверхности шеи (3). В проекции интактного головного мозга накопление $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза отсутствует (4)
 Fig. 1. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose of a patient of the control group without brain lesion 40 min after intravenous injection of the radiopharmaceutical. The accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the soft tissues of the aponeurotic helmet (1), mucous membranes of the nasal and oral cavity (2), large vessels of the lateral surface of the neck (3). No $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose uptake is observed in the projection of the intact brain (4)

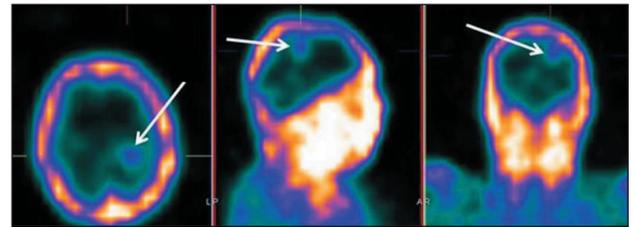


Рис. 2. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата. Диффузная астроцитоза левой теменной доли Grade II. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции опухоли левой теменной доли (1)
 Fig. 2. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose of the brain 40 min after intravenous injection of the radiopharmaceutical. Diffuse astrocytoma of the left parietal lobe (Grade II). The pathological accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the tumor of the left parietal lobe (1)

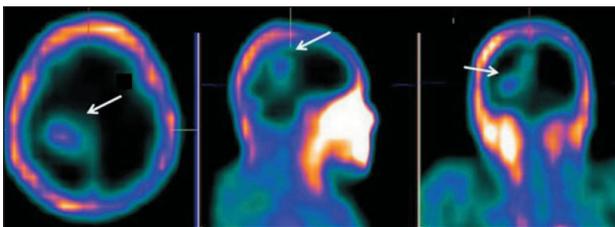


Рис. 3. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата. Анапластическая астроцитома правой височной доли, Grade III. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции опухоли правой височной доли (1)
 Fig. 3. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose of the brain 40 min after intravenous injection of the radiopharmaceutical. Anaplastic astrocytoma of the right temporal lobe (Grade III). The pathological accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the tumor of the right temporal lobe (1)

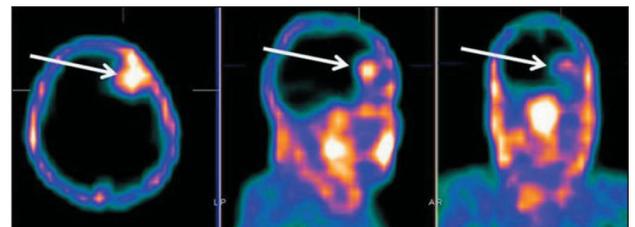


Рис. 4. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата. Глиобластома лобной доли слева, Grade IV. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции опухоли левой лобной доли (1)
 Fig. 4. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose of the brain 40 min after injection of the radiopharmaceutical. Left frontal lobe glioblastoma (Grade IV). The pathological accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the tumor of the left frontal lobe (1)

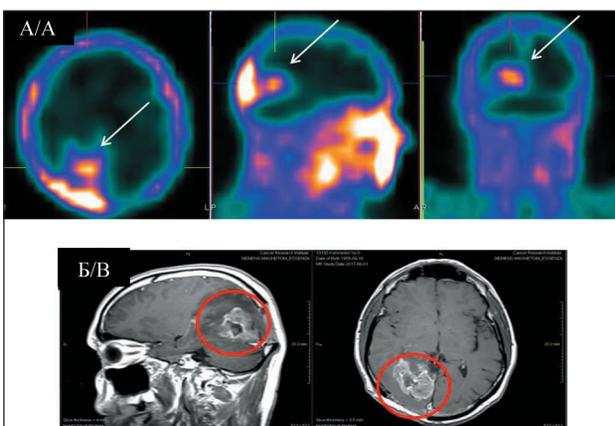


Рис. 5. ОФЭКТ с РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза головного мозга через 40 мин после внутривенного введения препарата (А) и МРТ (Б). Ds.: Анапластическая астроцитома правой затылочной доли, Grade III. Визуализируется очаг патологической гиперфиксации РФЛП $[^{99m}\text{Tc}]$ Тс-1-тио-D-глюкоза в проекции опухоли затылочной доли справа (стрелка). Сцинтиграфические размеры опухоли составили 40×35×30 мм. Данные ОФЭКТ (А) подтверждаются данными МРТ (Б) (зона интереса выделена кругом). Размеры опухоли по данным МРТ составили 42×37×33 мм
 Fig. 5. SPECT with $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose of the brain 40 min after intravenous injection (A) and MRI (B). Ds.: Anaplastic astrocytoma of the right occipital lobe, Grade III. The focus of pathological accumulation of $[^{99m}\text{Tc}]$ Tc-1-thio-D-glucose is visualized in the projection of the tumor of the occipital lobe on the right (arrow). Tumor size according to SPECT is 40×35×30 mm. SPECT data (A) are confirmed by MRI data (B) (the area of interest is circled). The size of the tumor according to MRI is 42×37×33 mm

**Показатели диагностической эффективности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза
в визуализации опухолей головного мозга Grade II–IV**

Parameters of the diagnostic efficiency of SPECT with [^{99m}Tc]Tc-1-thio-D-glucose in the imaging of Grade II–IV brain tumors

Диагностическая эффективность/ Diagnostic efficiency	Чувствительность (ДИ 95%)/ Sensitivity (CI 95%)	Специфичность (ДИ 95%)/ Specificity (CI 95%)	Точность (ДИ 95%)/ Accuracy (CI 95%)
Значение/Value	100 % (93–100 %)	100 % (65–100 %)	100 % (95–100 %)
Интенсивность накопления [^{99m} Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в опухоли по шкале от 0 до 3/ Intensity of accumulation of [^{99m} Tc]Tc-1-thio-D-glucose in the tumor on a scale from 0 to 3	1	2	3
Количество пациентов/ Number of patients	18 (25,7 %)	16 (22,9 %)	36 (51,4 %)

исследование были включены 10 пациентов с доброкачественными объемными образованиями головного мозга, характер которых подтвержден многолетним МРТ-контролем. При ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза через 40 мин после внутривенного введения у пациентов указанной группы накопления препарата в проекции головного мозга не наблюдалось. При исследовании визуализировались мягкие ткани апоневротического шлема и шеи, накопление препарата в проекции слизистых оболочек носовой и ротовой полости, различные группы слюнных желез, попавших в зону исследования. Полученные результаты свидетельствуют о высокой специфичности (100 % (95 % ДИ 65–100)) ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга. На основании полученных данных рассчитаны показатели точности метода в диагностике злокачественных опухолей головного мозга Grade II–IV, которые составили 100 % (95 % ДИ 95–100).

При визуальной оценке интенсивности накопления радиофармпрепарата в опухоли по предложенной шкале от 0 до 3 были выявлены следующие различия (табл. 3). В группе пациентов с доброкачественными интракраниальными образованиями и в контрольной группе накопление препарата в проекции головного мозга отсутствовало, что соответствует показателю 0. В 36 (51,4 %) случаях интенсивность накопления препарата в опухоли визуально была выше накопления в тканях апоневротического шлема и соответствовала показателю 3. У 18 (25,7 %) пациентов интенсивность накопления [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в опухоли соответствовала показателю 1 и была ниже накопления в тканях апоневротического шлема. В 16 (22,9 %) случаях интенсивность накопления радиофармпрепарата в опухоли визуально не отличалась

от накопления в тканях апоневротического шлема, что соответствовало показателю 2.

Обсуждение

Результаты исследования убедительно свидетельствуют об эффективности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в визуализации опухолей головного мозга Grade II–IV. Важной особенностью РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза является отсутствие физиологического накопления препарата в ткани интактного мозга, что выгодно отличает данный препарат от его ближайшего аналога [¹⁸F]-фтордезоксиглюкозы, применяемого при ПЭТ-диагностике опухолей. Прежде всего, это связано с тем, что [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза, в отличие от [¹⁸F]-ФДГ, представляет собой тетрасахарид, размеры молекулы которого не позволяют проникать через ненарушенный гематоэнцефалический барьер. Как известно, в процессе онкогенеза злокачественных опухолей головного мозга происходит нарушение целостности гематоэнцефалического барьера или повышение его проницаемости, что обеспечивает поступление препарата [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза при наличии опухолевого поражения. При этом в экспериментальных исследованиях в культуре злокачественных тканей был продемонстрирован специфический метаболический характер накопления [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в опухолевой клетке посредством работы специфического переносчика глюкозы GLUT1 [18]. Как уже было отмечено, РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза не накапливается в объемных образованиях головного мозга доброкачественной природы, поэтому ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза может рассматриваться в качестве дополнительного метода динамического контроля пациентов с такими образованиями. Кроме того,

при полуколичественной оценке интенсивности накопления [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в опухоли были выявлены существенные различия. Возможно, это связано с гистологическим типом опухоли или со степенью ее злокачественности, изучение выявленных особенностей, вероятнее всего, станет предметом последующих исследований.

Современные методы лучевой диагностики в большинстве случаев позволяют выявить первичную опухоль головного мозга, оценить распространенность процесса и определить степень метаболической активности опухолевой ткани [19]. Гораздо больше трудностей возникает при оценке эффективности лечения опухолей головного мозга. Не всегда удается высказаться однозначно при дифференциальной диагностике псевдопрогрессии и истинного опухолевого роста, у пролеченных пациентов на первый план выходят проблемы динамического наблюдения и раннего выявления рецидива на фоне посттерапевтических изменений [20]. Указанные проблемы послужат направлением будущих исследований по изучению клинической эффективности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза при злокачественных опухолях головного мозга. Также представляются перспективными сравнительные исследования диагностических возможностей ОФЭКТ с [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза и передового на данный момент метода в нейронологии – ПЭТ с мечеными аминокислотами. В настоящее время однофотонная эмиссионная компьютерная томография стала рассматриваться

как достаточно перспективный метод ядерной медицины, поскольку возможности современных ОФЭКТ-сканеров позволяют детально визуализировать минимальные патологические изменения в тканях. Синтез и разработка инновационных радиофармацевтических препаратов для ОФЭКТ повышают конкурентоспособность метода и значительно расширяют его возможности в диагностике злокачественных опухолей различной локализации. Следует отметить более высокую доступность ОФЭКТ для населения нашей страны по сравнению с ПЭТ, что также положительно скажется на клиническом внедрении ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической эффективности ОФЭКТ с РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в визуализации злокачественных опухолей головного мозга. Чувствительность, специфичность и точность метода в визуализации опухолей головного мозга Grade II–IV составили 100 % (95 % ДИ 93–100); 100 % (95 % ДИ 65–100); 100 % (95 % ДИ 95–100) соответственно. Результаты исследования позволяют рекомендовать клиническое применение ОФЭКТ РФЛП [^{99m}Tc]Tc-1-тио-D-глюкоза в качестве дополнительного метода метаболической визуализации злокачественных объемных новообразований головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020. 250 с. [Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow, 2020. 250 p. (in Russian)].
2. Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H., Patil N., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro Oncol.* 2019; 21(5): 1–100. doi: 10.1093/neuonc/noz150.
3. Суркова П.В., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Величко С.А., Чижевская С.Ю., Зельчан Р.В. Возможности спиральной компьютерной томографии в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком гортани и гортаноглотки. *Сибирский онкологический журнал.* 2011; 2: 39–44. [Surkova P.V., Frolova I.G., Chojzonzon E.L., Cheremisina O.V., Velichko S.A., Chizhevskaja S.Ju., Zel'chan R.V. Potentials of spiral computed tomography in assessment of efficacy of preoperative chemotherapy in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancers. *Siberian Journal of Oncology.* 2011; 2: 39–44. (in Russian)].
4. Chen L., Wang H., Zeng H., Zhang Y., Ma X., Evaluation of CT-based radiomics signature and nomogram as prognostic markers in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Imaging.* 2020; 20(1): 28. doi: 10.1186/s40644-020-00310-5.
5. Туцкая А.А., Чернов В.И., Слонимская Е.М., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ в диагностике рака молочной железы. *Сибирский медицинский журнал.* 2010; 25(4–1): 92–5. [Tuckaja A.A., Chernov V.I., Slonimskaja E.M., Sinilkin I.G., Zel'chan R.V. ^{99m}Tc -MIBI mammoscintigraphy in breast cancer diagnosis. *Siberian Medical Journal.* 2010; 25(4–1): 92–5. (in Russian)].
6. Galdiks N., Langen K.J., Holy R., Pinkawa M., Stoffels G., Nolte K.W., Kaiser H.J., Filss C.P., Fink G.R., Coenen H.H., Eble M.J., Piroth M.D. Assessment of treatment response in patients with glioblastoma using O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET in comparison to MRI. *J Nucl Med.* 2012; 53(7): 1048–57. doi: 10.2967/jnumed.111.098590.
7. Zhang J., Traylor K.S., Mountz J.M. PET and SPECT Imaging of Brain Tumors. *Semin Ultrasound CT MR.* 2020; 41(6): 530–40. doi: 10.1053/j.sult.2020.08.007.
8. Glaudemans A.W., Enting R.H., Heesters M.A., Dierckx R.A., van Rheenen R.W., Walenkamp A.M., Slart R.H. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(4): 615–35. doi: 10.1007/s00259-012-2295-5.
9. He Q., Zhang L., Zhang B., Shi X., Yi C., Zhang X. Diagnostic accuracy of 13N-ammonia PET, 11C-methionine PET and 18F-fluorodeoxyglucose PET: a comparative study in patients with suspected cerebral glioma. *BMC Cancer.* 2019; 19(1): 332. doi: 10.1186/s12885-019-5560-1.
10. Borja A.J., Hancin E.C., Raynor W.Y., Ayubcha C., Detchou D.K., Werner T.J., Revheim M.E., Alavi A. A Critical Review of PET Tracers Used for Brain Tumor Imaging. *PET Clin.* 2021; 16(2): 219–31. doi: 10.1016/j.cpet.2020.12.004.
11. Pauleit D., Floeth F., Tellmann L., Hamacher K., Hautzel H., Müller H.W., Coenen H.H., Langen K.J. Comparison of O-(2-18F-fluoroethyl)-L-tyrosine PET and 3-123I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine SPECT in brain tumors. *J Nucl Med.* 2004; 45(3): 374–81.
12. Sadaghiani M.S., Sheikhbahaei S., Rowe S.P., Pomper M.G., Solnes L.B. Cellular and Molecular Imaging with SPECT and PET in Brain Tumors. *Radiol Clin North Am.* 2021; 59(3): 363–75. doi: 10.1016/j.rcl.2021.01.005.
13. Rainer E., Wang H., Traub-Weidinger T., Widhalm G., Fueger B., Chang J., Zhu Z., Marosi C., Haug A., Hacker M., Li S. The prognostic value of [123I]-vascular endothelial growth factor ([123I]-VEGF) in glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018; 45(13): 2396–2403. doi: 10.1007/s00259-018-4088-y.
14. Stasyuk E., Skuridin V., Rogov A., Zelchan R., Sadkin V., Varlamova N., Nesterov E. ^{99m}Tc -labeled monosaccharide kits: development methods and quality control. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 5121. doi: 10.1038/s41598-020-61707-7.
15. Dapuerto R., Aguiar R.B., Moreno M., Machado C.M., Marques F.L., Gambini J.P., Chammas R., Cabral P., Porcal W. Technetium glucose

complexes as potential cancer imaging agents. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015; 25(19): 4254–9. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.07.098.

16. *Rogov A.S., Chojnzonov E.L., Chernov V.I., Nesterov E.A., Ilyina E.A., Varlamova N.V., Zelychan R.V., Sadkin V.L., Bragina O.D., Larionova L.A., Medvedeva A.A., Stasyuk E.S., Skuridin V.S., Sinilkin I.G.* Состав и способ получения реагента для радионуклидной диагностики на основе меченной технецием-99m 1-тио-D-глюкозы. Патент РФ № 2644744. Опубл. 13.02.2018. [*Rogov A.S., Chojnzonov E.L., Chernov V.I., Nesterov E.A., Ilyina E.A., Varlamova N.V., Zelychan R.V., Sadkin V.L., Bragina O.D., Larionova L.A., Medvedeva A.A., Stasyuk E.S., Skuridin V.S., Sinilkin I.G.* Composition and method for obtaining a reagent for radionuclide diagnostics based on 1-thio-D-glucose labeled with technetium-99m. The patent of the Russian Federation № 2644744. 13.02.2018. (in Russian)].

17. *Zelchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Ilyina E., Larionova L., Skuridin V.* Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose. AIP Conference Proceedings. 2016. doi: 10.1063/1.4960291.

18. *Seidensticker M., Ulrich G., Muehlberg F.L., Pethe A., Grosser O.S., Steffen I.G., Stiebler M., Goldschmidt J., Smalla K.H., Seidensticker R., Ricke J., Amthauer H., Mohnike K.* Tumor cell uptake of 99mTc-labeled 1-thio-β-D-glucose and 5-thio-D-glucose in comparison with 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in vitro: kinetics, dependencies, blockage and cell compartment of accumulation. *Mol Imaging Biol*. 2014; 16(2): 189–98. doi: 10.1007/s11307-013-0690-3.

19. *Overcast W.B., Davis K.M., Ho C.Y., Hutchins G.D., Green M.A., Graner B.D., Veronesi M.C.* Advanced imaging techniques for neuro-oncologic tumor diagnosis, with an emphasis on PET-MRI imaging of malignant brain tumors. *Curr Oncol Rep*. 2021; 23(3): 34. doi: 10.1007/s11912-021-01020-2.

20. *Puranik A.D., Rangarajan V., Dev I.D., Jain Y., Purandare N.C., Sahu A., Choudhary A., Gupta T., Chatterjee A., Moiyadi A., Shetty P., Sridhar E., Sahay A., Patil V.M., Shah S., Agrawal A.* Brain FET PET tumor-to-white matter ratio to differentiate recurrence from post-treatment changes in high-grade gliomas. *J Neuroimaging*. 2021; 31(6): 1211–8. doi: 10.1111/jon.12914.

Поступила/Received 17.05.2022

Одобрена после рецензирования/Revised 25.07.2022

Принята к публикации/Accepted 08.07.2022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зельчан Роман Владимирович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282.

Медведева Анна Александровна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 9110-1730.

Брагина Ольга Дмитриевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 7961-5918.

Рыбина Анастасия Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 4210-2711.

Рябова Анастасия Игоревна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 3128-2940.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612.

Чойнзонов Евгений Лхаматцыренович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (Томск, Россия). SPIN-код: 2240-8730.

ВКЛАД АВТОРОВ

Зельчан Роман Владимирович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, составление черновика рукописи, оформление.

Медведева Анна Александровна, набор клинического материала, формирование исследуемых групп, анализ результатов исследований.

Брагина Ольга Дмитриевна: набор клинического материала, формирование исследуемых групп, анализ результатов исследований.

Рыбина Анастасия Николаевна: набор клинического материала, формирование исследуемых групп, анализ результатов исследований.

Рябова Анастасия Игоревна: набор клинического материала, формирование исследуемых групп, анализ результатов исследований.

Чернов Владимир Иванович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чойнзонов Евгений Лхаматцыренович: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Roman V. Zelchan, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: r.zelchan@yandex.ru.

Anna A. Medvedeva, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Olga D. Bragina, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Anastasia N. Rybina, MD, PhD, Radiologist, Department of Nuclear Medicine, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Anastasia I. Ryabova, MD, PhD, Junior Researcher, Department of Head and Neck Tumors, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Innovation, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Evgeny L. Choinzonov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Roman V. Zelchan: study conception, statistical data analysis, drafting of the manuscript.

Anna A. Medvedeva: data collection and interpretation, analysis of research results.

Olga D. Bragina: data collection and interpretation, analysis of research results.

Anastasia N. Rybina: data collection and interpretation, analysis of research results.

Anastasia I. Ryabova: a set of clinical material, the formation of study groups, analysis of research results.

Vladimir I. Chernov: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Evgeny L. Choinzonov: study supervision, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.