

## **МРТ-ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТА НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ, ДОПОЛНЕННАЯ ТЕКСТУРНЫМ АНАЛИЗОМ T2-ВИ ОПУХОЛИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

© Я.А. Дайнеко, Т.П. Березовская, С.А. Мялина, И.А. Орехов, А.А. Невольских  
Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Обнинск, Российская Федерация

### **АННОТАЦИЯ**

В работе представлен клинический случай использования стратегии активного динамического наблюдения (watch&wait) у 73-летней больной раком нижнеампулярного отдела прямой кишки с хорошим ответом на неoadьювантную химиолучевую терапию. После трёхлет регулярного наблюдения, включающего пальцевое ректальное исследование, ректоскопию и магнитно-резонансную томографию (МРТ), указывавших на отсутствие прогрессирования опухоли, были получены результаты позитронно-эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещённой с компьютерной томографией, выявившей в нижнеампулярном отделе прямой кишки участок гиперметаболической активности (SUVmax 27,1), в связи с чем было принято решение о проведении хирургического лечения. При обсуждении вопроса об объёме операции были учтены данные МРТ, дополненные результатами текстурного анализа T2-ВИ, подтвердившие отсутствие прогрессирования. Пациентке было проведено органосохраняющее лечение в объёме трансанальной резекции опухоли. Патоморфологическое исследование операционного препарата установило воспалительные изменения в стенке кишки и отсутствие опухоли. Данный случай демонстрирует эффективность стандартного объёма обследования при использовании стратегии watch&wait и возможность использования текстурного анализа T2-ВИ для повышения надёжности МРТ-оценки ответа опухоли на химиолучевую терапию.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки; магнитно-резонансная томография; неoadьювантная химиолучевая терапия; текстурный анализ; ответ опухоли на лечение.

### **Как цитировать**

Дайнеко Я.А., Березовская Т.П., Мялина С.А., Орехов И.А., Невольских А.А. МРТ-оценка результата неoadьювантной химиолучевой терапии у больной раком прямой кишки, дополненная текстурным анализом T2-ВИ опухоли (клинический случай) // *Digital Diagnostics*. 2021; 2(1):XX–XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60493>

Рукопись получена: 10.02.2021 Рукопись одобрена: 03.03.2021 Опубликовано: 12.03.2021

## **MRI EVALUATION OF THE RESULT OF NEOADJUVANT CHEMORADIATION THERAPY IN A PATIENT WITH RECTAL CANCER, SUPPLEMENTED BY T2-WI TEXTURE ANALYSIS OF THE TUMOR (CLINICAL CASE)**

© Yana A. Dayneko, Tatiana P. Berezovskaya, Sofia A. Myalina, Ivan A. Orekhov, Alexey A. Nevolskikh

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation



## ABSTRACT

The article presents a clinical case of using the active follow-up strategy (the so-called watch & wait) in a 73-year-old patient with cancer of the lower rectum with a good response to neoadjuvant chemoradiation therapy (NCRT).

After 3 years of regular follow-up, including digital rectal examination, rectoscopy and MRI, indicating the absence of tumor progression, PET/CT with 18F-FDG was obtained, which revealed a region of hypermetabolic activity in the lower rectum (SUV<sub>max</sub> 27.1), in connection with which it was decided to carry out surgical treatment.

When discussing the issue of the volume of the operation, MRI data were taken into account, supplemented by the results of T2-weighted texture analysis, which confirmed the absence of progression. The patient underwent organ-preserving treatment in the amount of transanal tumor resection. Pathomorphological examination after surgery established the inflammatory changes in the intestinal wall and absence of tumor.

This case demonstrates the effectiveness of the standard examination volume when using the watch & wait strategy and the possibility of using T2-WI texture analysis to increase the reliability of MRI assessment of tumor response to chemotherapy.

**Keywords:** rectal cancer; magnetic resonance imaging; texture analysis; neoadjuvant chemoradiotherapy; response assessment on treatment.

## To cite this article

Dayneko YaA, Berezovskaya TP, Myalina SA, Orekhov IA, Nevolskikh AA. MRI evaluation of the result of neoadjuvant chemoradiation therapy in a patient with rectal cancer, supplemented by T2-WI texture analysis of the tumor (clinical case). *Digital Diagnostics*. 2020; 2(1):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD60493>

Received: 10.02.2021 Accepted: 03.03.2021 Published: 12.03.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

Современный стандарт лечения нижеампулярного рака прямой кишки — комбинированное лечение с неoadъювантной химиолучевой терапией (НХЛТ) и последующей операцией [1]. Полный или почти полный ответ на НХЛТ, получаемый у ряда пациентов, позволяет избежать агрессивного хирургического лечения и заменить его более щадящим, таким как трансанальная эндоскопическая микрохирургия, или даже полностью отказаться от хирургии в пользу стратегии активного наблюдения (так называемого watch&wait), включающего регулярное пальцевое ректальное исследование, ректоскопию и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Однако в случае получения противоречивых клинико-диагностических данных в процессе наблюдения возникает потребность в дополнительных критериях, увеличивающих надёжность диагностики. Такие критерии может обеспечить радиомический анализ диагностических изображений, позволяющий описать структурную гетерогенность опухолевой ткани и её изменение в результате лечения с помощью количественных показателей, полученных в результате компьютерной обработки медицинских изображений [2].

## ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

В клинике МРНЦ имени А.Ф. Цыба (Обнинск) находилась под наблюдением пациентка 73 лет с диагнозом «С20 Рак прямой кишки» по МКБ-10, с T3N0M0, получившая НХЛТ

(суммарная очаговая доза 50 Гр + капецитабин) и 4 цикла консолидирующей полихимиотерапии по схеме FOLFOX6<sup>1</sup>. МРТ до начала лечения представлена на рис. 1. По окончании неoadъювантного лечения совокупность данных контрольного обследования (МРТ малого таза, эндоскопическая картина опухоли и результаты пальцевого ректального исследования) свидетельствовала о наличии у пациентки полноклинического ответа. По согласованию с пациенткой ей было назначено динамическое наблюдение.

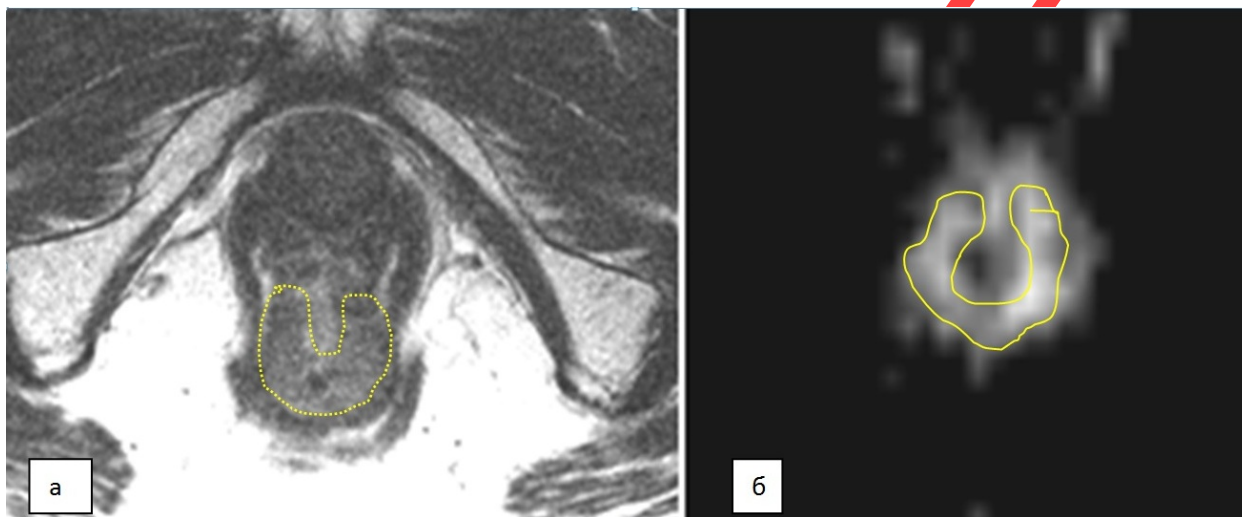


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография опухоли нижнеампулярного отдела прямой кишки до начала лечения, mT3a: а — T2-ВИ; б — диффузионно-взвешенное изображение. Опухоль обведена.

За три года наблюдения МРТ была выполнена 8 раз. Базовая МР-картина, полученная через 1 мес по окончании НХЛТ, характеризовалась замещением опухоли, располагавшейся по задней полуокружности прямой кишки на расстоянии 4 см от анального края тонким фиброзным рубцом протяжённостью 1,5 см, без признаков ограничения диффузии и увеличением исходного коэффициента (apparent diffusion coefficient, ADC) до  $1,66 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ . Подозрительных лимфоузлов в мезоректуме и у стенок таза не определялось. Заключение: МР-картина соответствует опухоли нижнеампулярного отдела прямой кишки (ymrT1-0N0), TRG2 (рис. 2). Описанная МР-картина в процессе наблюдения сохранялась без существенной динамики.

<sup>1</sup> FOLFOX — режим химиотерапии, применяемый в лечении колоректального рака: (FOL)inic acid, calcium salt — фоллиевая кислота в виде фолината кальция (лейковорин), (F)luorouracil — фторурацил, (OX)aliplatin — оксалиплатин.

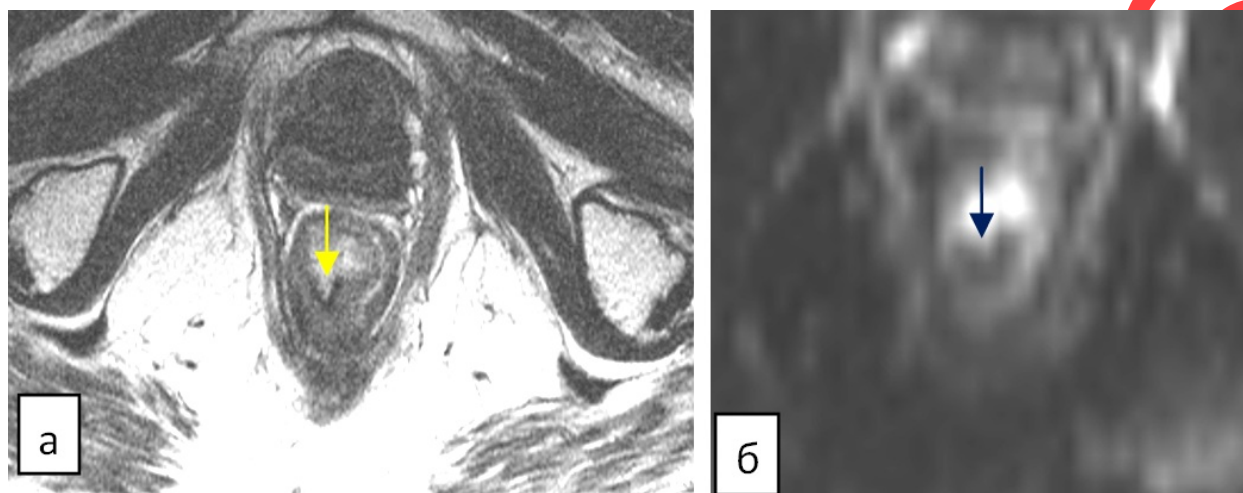


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография опухоли нижеампулярного отдела прямой кишки через 1 мес после неoadъювантной химиолучевой терапии, umrT1-0, TRG2: a — T2-ВИ; b — диффузионно-взвешенные изображения. Опухоль замещена тонким фиброзным рубцом без признаков ограничения диффузии (стрелки).

При колоноскопии через год после лечения патологии толстой кишки не выявлено; в нижеампулярном отделе прямой кишки — белёсый звёздчатый рубец около 4,5 см, опухолевая ткань не определялась. Заключение: эндоскопическая картина полного внутрипросветного регресса опухоли прямой кишки на фоне проведённого лечения.

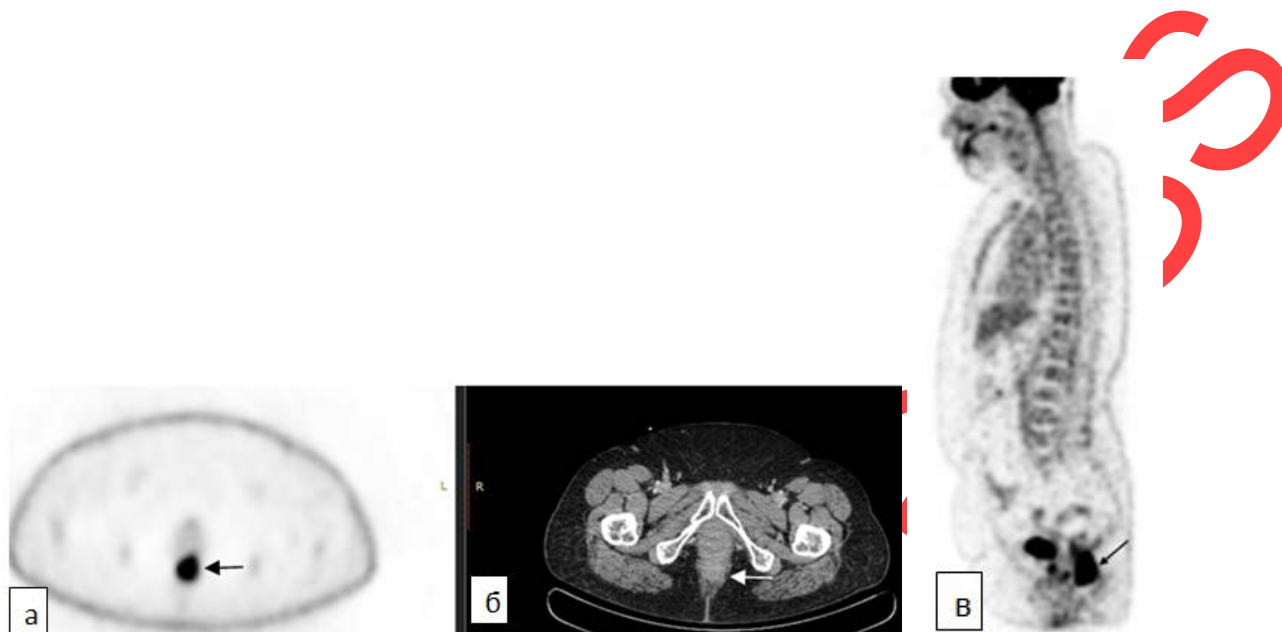
Через 3 года наблюдения в связи с повышением уровня онкомаркеров пациентке выполнена позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой, совмещённая с компьютерной томографией (рис. 3). По результатам исследования, на уровне нижеампулярного отдела прямой кишки выявлена опухоль протяжённостью 43 мм ( $\text{SUV}_{\text{max}}^2$  27,1). На основании результатов этого исследования пациентка была госпитализирована в клинику МРНЦ имени А.Ф.Цыба для хирургического лечения в объём лапароскопической брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки.

При подготовке к хирургическому лечению пациентка была обследована. При пальцевом ректальном исследовании выявлен эластичный подвижный рубец. При колоноскопии в нижеампулярном отделе прямой кишки сохранялся белёсый звёздчатый рубец протяжённостью около 4,5 см без признаков опухолевой ткани.

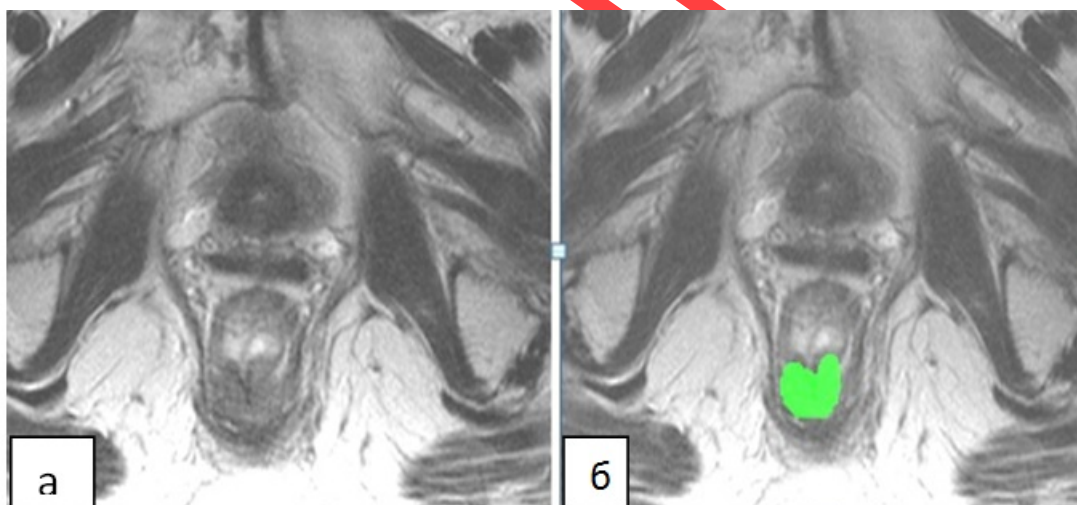
Очередное МРТ-исследование органов малого таза не выявило отрицательной динамики (рис. 4). Однако, учитывая трудности стандартной МРТ в дифференциации фиброза и опухолевой ткани, было решено провести текстурный анализ T2-ВИ с помощью компьютерной программы MaZdaver.4.6<sup>3</sup> на основе матрицы совместной встречаемости уровней серого / матрицы яркостной зависимости Харалика (Gray-Level Co-occurrence Matrix, GLCM)[3]. Для интерпретации полученных параметров текстурного анализа мы использовали разработанную нами балльную систему оценки [4], согласно которой, если сумма баллов по пяти параметрам текстурного анализа  $\geq 3$ , то пациент ответил на НХЛТ, если  $< 3$ , то пациент не ответил на НХЛТ. Результаты текстурного анализа у данной пациентки и критерии их оценки приведены в таблице. По данным текстурного анализа признаков прогрессирования опухоли не установлено.

<sup>2</sup> SUV (standardized uptake value) — стандартизированный уровень накопления радиофармпрепарата.

<sup>3</sup> A computer software for calculation of texture parameters in digitized images. Available from: <http://www.eletel.p.lodz.pl/programy/mazda/>



**Рис.3.**Позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией: *a* —позитронно-эмиссионная томография в монорежиме на уровне опухоли (стрелка);*б* — компьютерная томография на уровне опухоли (стрелка);*в* — трехмерная реконструкция с очагом гиперфиксации 18F-фтордезоксиглюкозы в нижнеампулярном отделе прямой кишки (стрелка).



**Рис. 4.** Магнитно-резонансная томография опухоли нижнеампулярного отдела прямой кишки через 3 года после неoadьювантной химиолучевой терапии: *a* —T2-ВИ;*b* — сегментирование зоны интереса для текстурного анализа (выделена зелёным цветом).

**Таблица 1.** Результаты и оценка параметров текстурного анализа T2-ВИ по данныммагнитно-резонанснойтомографииипациенткиперед операцией

Параметр	Значение	Система балльной оценки		Оценка в баллах
		1 балл	0 баллов	
AngScMom	0,0041	$\geq 0,0022$	$< 0,0022$	1
InvDfMom	0,15	$\geq 0,12$	$< 0,12$	1
Entropy	2,5	$\leq 2,75$	$> 2,75$	1
DifEntrp	1,32	$\leq 1,32$	$> 1,32$	1
SumEntrp	1,74	$\leq 1,8$	$> 1,8$	1
Сумма	-	-	-	5

В результате обсуждения всех полученных данных мультидисциплинарной командой было принято решение в пользу органосохраняющей операции в объёме трансанальной резекции опухоли. Под эндотрахеальным наркозом в анальный канал было установлено ректальное зеркало, визуально определено втяжение слизистой оболочки на протяжении 1 см по задней стенке в области внутреннего сфинктера. Острым путём выполнено иссечение образования. Прямая кишка тампонируется салфеткой. На патоморфологическое исследование направлены фрагмент слизистой ярко-красного цвета размером 2,0×0,4×0,2 см и плотный ярко-красный кусочек стенки 0,4 см в наибольшем измерении.

При морфологическом исследовании двух фрагментов слизистой оболочки, покрытых многослойным плоским неороговевающим эпителием, в подслизистом слое выявлен фиброз стромы с диффузной слабой лимфо-лейкоцитарной и плазмоцитарной инфильтрацией, кровоизлиянием. Опухоли не обнаружены.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка эффективности НХЛТ имеет большое значение для индивидуализации лечения больных нижеампулярным раком прямой кишки. Возможность сохранить сфинктер при хорошем ответе на неoadьювантное лечение существенно улучшает качество жизни пациентов, избавляя их от перманентной колостомы, и снижает риск послеоперационных осложнений. Эндоскопическая диагностика позволяет оценить ответ внутрипросветного компонента опухоли, тогда как задачей МРТ является оценка всей стенки кишки, мезоректальных клетчатки и фасции, статуса регионарных лимфоузлов. Как правило, для МРТ-оценки ответа опухоли используют систему TRG. Однако её точность снижается сложностью дифференциации остаточной опухолевой ткани и фиброза. Решить эту задачу отчасти помогают диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), которые в последнее время дополняют Т2-ВИ. Благодаря ДВИ появляется возможность различать небольшие области остаточной опухоли на фоне фиброза, что повышает специфичность диагностики до 90%, однако чувствительность при этом остаётся на уровне 64%, в основном из-за ошибочной интерпретации высокого МР-сигнала в нормальной постлучевой стенке кишки как остаточной опухоли [5]. Кроме того, подверженность метода артефактам, включающим яркостные и геометрические искажения, а также ложные изображения, нередко затрудняет интерпретацию ДВИ.

В настоящее время активно развивается радиомический подход к оценке эффективности химиолучевой терапии, в основе которого лежит высокотехнологичное извлечение информации из медицинских изображений, позволяющее количественно охарактеризовать гетерогенность ткани [6].

Существуют различные подходы к интерпретации результатов текстурного анализа для оценки эффективности НХЛТ. Так, N. Horvat и соавт. [7] в ретроспективном исследовании 118 больных раком прямой кишки использовали алгоритм машинного обучения для создания радиомического классификатора параметров текстурного анализа Т2-ВИ высокого разрешения с целью выявления больных раком прямой кишки с полным ответом на НХЛТ. Радиомическая оценка в этом исследовании значительно превосходила визуальную оценку Т2-ВИ или сочетания Т2-ВИ с ДВИ по общей точности ( $p=0,02$ ), специфичности и положительной прогностической значимости ( $p=0,0001$ ), тогда как чувствительность и отрицательная прогностическая значимость достоверно не отличались. Мы характеризовали параметры текстурного анализа баллами, в соответствии с установленными минимумами деления и направленностью корреляции [4]. Приведённое клиническое наблюдение с проспективным применением предложенной нами системы оценки текстурного анализа

показало её эффективность. Считаю важным подчеркнуть, что анализируемое изображение и изображения при разработке балльной системы были получены с использованием аналогичных параметров FSE-последовательностей (от fastspinecho — *быстрое спин-эхо*), но на разных МР-томографах (Ingenia 1.5T, Philips и Symphony 1.5T, Siemens соответственно), что позволяет надеяться на хорошую воспроизводимость параметров текстурного анализа и подтверждает целесообразность дальнейших широкомасштабных исследований в этом направлении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Радиомический подход с использованием текстурного анализа T2-ВИ высокого разрешения является перспективным направлением в оценке эффективности НХЛТ у больных местнораспространённым раком прямой кишки и может быть рекомендован для дальнейшего развития, совершенствования методики выполнения, систем оценки параметров текстуры и изучения воспроизводимости результатов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНО

**Источник финансирования.** Исследования и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Я.А. Дайнеко — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Т.П. Березовская — концепция, анализ полученных данных, написание текста, редактирование; С.А. Мялина — сбор и обработка материала, написание текста; И.А. Орехов — сбор и обработка материала, анализ полученных данных; А.А. Невольских — редактирование.

### Согласие пациента.

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале DigitalDiagnostics.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** Ya.A. Dayneko — collection and processing of the material, analysis of the received data, writing of the text; T.P. Berezovskaya — concept and design of the study, analysis of the received data, writing of the text, editing; S.A. Myalina — collection and processing of the material, writing of the text; I.A. Orekhov — collection and processing of the material, analysis of the received data; A.A. Nevolskih — editing. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Patients permission.

The patient voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal DigitalDiagnostics.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федянин М.Ю., Артамонова Е.В., Барсуков Ю.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. Российское общество клинической онкологии, 2020. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-23
2. Gillies R.J., Kinahan P.E., Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data // *Radiology*. 2016. Vol. 278, N 2. P. 563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
3. Haralick R.M., Shanmugam K., Dinstein I. Textural features for image classification // *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 1973. Vol. SMC-3, N 6. P. 610–621. doi: 10.1109/TSMC.1973.4309314
4. Березовская Т.П., Дайнеко Я.А., Невольских А.А. и др. Система оценки эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки на основе текстурного анализа посттерапевтического T2-взвешенного магнитно-резонансного изображения опухоли // *REJR*. 2020. Т. 10, № 3. С. 92–101. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-3-92-101
5. Lambregts D.M., Rao S.X., Sassen S., et al. MRI and Diffusion-weighted MRI volumetry for identification of complete tumor responders after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a bi-institutional validation study // *Ann Surg*. 2015. Vol. 262, N 6. P. 1034–1039. doi: 10.1097/SLA.0000000000000909
6. Lambin P., Rios-Velazquez R., Leijenaar S., et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis // *Eur J Cancer*. 2012. Vol. 48, N 4. P. 441–446. doi: 10.1016/j.ejca.2011.11.036
7. Horvat N., Veeraraghavan H., Pelosof R.A., et al. Radiogenomics of rectal adenocarcinoma in the era of precision medicine: A pilot study of associations between qualitative and quantitative MRI imaging features and genetic mutations // *Eur J Radiol*. 2019. Vol. 113. P. 174–181. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.02.022

## REFERENCES

1. Fedyanin MYu, Artamonova EV, Barsukov YuA, et al. Practical recommendations for the drug treatment of rectal cancer. Malignant tumors: Practical recommendations of RUSSCO. Russian Society of Clinical Oncology; 2020. (In Russ). doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-23
2. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563–577. doi: 10.1148/radiol.2015151169
3. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*. 1973;SMC-3(6):610–621. doi: 10.1109/TSMC.1973.4309314
4. Berezovskaya TP, Dayneko YaA, Nevolskikh AA, et al. A system for evaluating the effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with colorectal cancer based on a texture analysis of post-therapeutic T2-WI magnetic resonance imaging. *REJR*. 2020;10(3):92–101. doi:10.21569/2222-7415-2020-10-3-92-101
5. Lambregts DM, Rao SX, Sassen S, et al. MRI and Diffusion-weighted MRI volumetry for identification of complete tumor responders after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a bi-institutional validation study. *Ann Surg*. 2015;262(6):1034–1039. doi: 10.1097/SLA.0000000000000909
6. Lambin P, Rios-Velazquez R, Leijenaar S, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441–446. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.036



7. Horvat N, Veeraraghavan H, Pelosof RA, et al. Radiogenomics of rectal adenocarcinoma in the era of precision medicine: A pilot study of associations between qualitative and quantitative MRI imaging features and genetic mutations. *Eur J Radiol*. 2019;113:174–181. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.02.022

#### ОБ АВТОРАХ

\* **Березовская Татьяна Павловна**, д.м.н., профессор, гл. науч.сотр.; адрес: Россия, 249036, Обнинск, ул. Королева, д. 4; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3549-4499>; e-mail: [berez@mrrc.obninsk.ru](mailto:berez@mrrc.obninsk.ru)

**Дайнеко Яна Александровна**, науч.сотр.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>; eLibrary SPIN: 1841-7759; e-mail: [vorobeyana@gmail.com](mailto:vorobeyana@gmail.com)

**Мялина Софья Анатольевна**, мл.науч.сотр.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-5419>

**Орехов Иван Анатольевич**, мл.науч.сотр.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6543-6356>; eLibrary SPIN: 6040-8930

**Невольских Алексей Алексеевич**, д.м.н.; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5961-2958>; eLibrary SPIN: 3787-6139; e-mail: [nevol@mrrc.obninsk.ru](mailto:nevol@mrrc.obninsk.ru)

#### AUTHORS INFO

\* **Tatiana P. Berezovskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher; address: 4 Korolevst., Obninsk, 249036, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3549-4499>; eLibrary SPIN: 5837-3465; e-mail: [berez@mrrc.obninsk.ru](mailto:berez@mrrc.obninsk.ru)

**Yana A. Dayneko**, Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>; eLibrary SPIN: 1841-7759; e-mail: [vorobeyana@gmail.com](mailto:vorobeyana@gmail.com)

**Sofia A. Myalina**, Junior Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6686-5419>; e-mail: [samyalina@mail.ru](mailto:samyalina@mail.ru)

**Ivan A. Orekhov**, Junior Research Associate; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6543-6356>; eLibrary SPIN: 6040-8930; e-mail: [ivan.orekhov.vgma@gmail.com](mailto:ivan.orekhov.vgma@gmail.com)

**Alexey A. Nevolskikh**, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5961-2958>; eLibrary SPIN: 3787-6139; e-mail: [nevol@mrrc.obninsk.ru](mailto:nevol@mrrc.obninsk.ru)

ARTICLE