DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-64-69

### И.М. Лебеденко<sup>1,3</sup>, Б.М. Гавриков<sup>2</sup>, Т.Н. Борисова<sup>1</sup>

# МЕТОЛ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РАЗМЕРА И ПЛОТНОСТИ ОПУХОЛИ ПРИ АДАПТИВНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПО КТ-ИЗОБРАЖЕНИЯМ

- 1. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ, Москва;
- 2. Московская городская больница № 62 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; 3. Национальный исследовательский ядерный университет МИФИ, Москва. E-mail: imlebedenko@mail.ru

И.М. Лебеденко - с.н.с., д.б.н., член Американской ассоциации физиков в медицине (ААФМ), проф.;

Б.М. Гавриков – медицинский физик, аспирант; Т.Н. Борисова – с.н.с., к.м.н.

### Реферат

<u>Цель</u>: Разработка клинически доступного метод количественной оценки динамики опухоли по размеру и физической плотности (в г/см3) при адаптивной лучевой терапии онкологических больных для любых случаев визуализации опухолевых границ, в том числе, для случаев, когда граница опухоли четко не визуализируется.

Материал и методы: Предварительный анализ переданных по сети КТ-изображений и планирование облучения больных на ускорителях электронов с многолепестковым коллиматором производства Varian (США) проводили на системе планирования (СП) Eclipse. Контроль качества КТ-изображений 16-срезового спирального рентгеновского компьютерного томографа LightSpeed RT 16 (производства General Electric, США) осуществлялся с помощью многомодульного фантома Catphan® 504. Для оценки влияния режима получения КТ-изображения на денситометрические характеристики использован тест-объект из восьми тканеэквивалентных кубиков с массовыми плотностями от 0,03 до 1,37 г/см<sup>3</sup>, соответствующими плотностям биологических тканей тела человека. Для количественной оценки размера и плотности опухоли в динамическом режиме разработана и использована собственная программа на языке Matlab, установленная на отдельном ком-пьютере. Для сжатия графической информации без потерь используется масштаб PNG-изображения (растровый формат хранения графической информации), который эквивалентен масштабу исходного DICOM-файла на СП Eclipse. Программа состоит из подпрограмм, включающих процедуры калибровки, интегрирования по контуру и интегрирования вдоль горизонтальной прямой.

Результаты: Показана количественная информативность метода. Метод применяется в клинической практике.

Заключение: Разработан и предложен метод оценки динамики опухоли по размеру и физической плотности при адаптивной лучевой терапии для любых случаев визуализации опухолевых границ. При положительной динамике в опухоли интегральный показатель больше единицы (М<sub>инт</sub>>1), при отрицательной динамике (при отсутствии реакции на лечение) меньше или равен единице. Количественные характеристики являются объективными, не зависят от субъективных оценок персонала и могут служить основанием для перепланирования планов облучения.

Ключевые слова: адаптивная лучевая терапия, КТ-изображения, оценка размера и плотности опухоли, программный метод

Поступила: 15.03.2019. Принята к публикации: 09.10.2019

### Введение

Адаптивная лучевая терапия (АЛТ) или динамическое наблюдение за пациентом в ходе лечения с использованием различных диагностических средств и, в дальнейшем, перепланирование облучения с учетом наблюдаемых изменений в опухоли является очень актуальной задачей. Адаптивную лучевую терапию можно также назвать персонализированной, так как в процессе лечения учитывается не только изменение параметров опухоли, но и динамика физиологических параметров самого пациента.

К достоинствам такого подхода можно отнести возможность оценить локальный опухолевый ответ уже в процессе лечения, так как в этом случае КТ-изображения для больного получают не только на этапе планирования, но и в процессе лечения больного (например, через каждые 10 Гр накопленной дозы). Кроме того, если на основании промежуточных КТ-изображений наблюдается выраженная и регистрируемая динамика в опухоли, и врач принимает решение о перепланировании облучения, то при этом существенно меняется дозовая нагрузка на здоровые органы и ткани. Тот же подход можно использовать для оценки результатов лечения больного любым неинвазивным методом (химиотерапия, фотодинамическая терапия и т.д.)

В процессе проведения лучевой терапии изменяются различные параметры опухолевой ткани, а именно: кровенаполнение, ресурс воды, деструкция и распад, а затем и вымывание молекул, которые приводят к изменению размера и физической плотности патологического очага. Поэтому в решении задачи по динамическому наблюдению за патологическим очагом и окружающими его тканями оценка их физической плотности имеет первостепенное значение в установлении эффекта лечения.

Первые работы, посвященные «персонализации» лечения в лучевой терапии, учету лечебного патоморфоза опухоли в процессе лучевого и комплексного лечения онкологических больных проводились не по оцифрованным изображениям, а по фотопленочным рентгеновским снимкам [1, 2]. Метод основан на стандартизованных измерениях величин линейного коэффициента ослабления излучения в пределах опухоли, выраженных в сопоставимых единицах (например, Хаунсфилда) для различных этапов лучевого лечения. В данной работе, в отличие от работ, выполненных в 90-е, динамическая количественная оценка осуществляется по переданным по сети в систему планирования (СП) Eclipse (Varian, США) оцифрованным КТ-изображениям. Таким образом, исключаются ошибки и погрешности, связанные с условиями проявления рентгеновской пленки, оказывающие влияние на конечный количественный результат.

К недостаткам АЛТ можно отнести существенное увеличение инструментального ресурса и временных затрат персоналом на дополнительные исследования и перепланирование при динамическом наблюдении.

Очевидно, что работы, связанные с динамическим наблюдением, должны быть надежно обеспечены систематическими проверками и контролем качества изображений рентгеновской КТ [3, 4].

### Материал и методы

### Система планирования Eclipse

В СП Eclipse осуществлялся предварительный анализ переданных по сети КТ-изображений. СП Eclipse – это система дозиметрического планирования, позволяющая планировать дистанционное облучение фотонным излучением и электронами как в традиционном 3D варианте, так и с модуляцией интенсивности в статическом и ротационном режимах. СП располагает системой оконтуривания и наложения различных диагностических изображений. Eclipse широко представлена в радиологических учреждениях отечественных и зарубежных клиник и поставляется фирмой Varian в комплекте с ускорителями электронов серии Clinac (США).

### Методы контроля качества изображения

В современных ренттеновских компьютерных томографах квантовый шум, неоднородность изображения и полный диапазон шкалы плотностей контролируются автоматически. Это осуществляется при проведении ежедневного контроля КТ-сканера с помощью специального водного тест-фантома, поставляемого вместе с томографом. Если измеренные параметры не соответствуют технической документации на томограф, производится автоподстройка томографа или выдается сообщение о его неисправности. Другие характеристики проверяются с помощью универсальных тест-фантомов, построенных по модульному

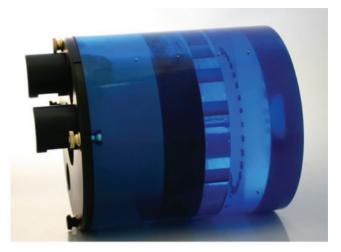


Рис. 1. Общий вид фантома Catphan® 504

принципу. Такие фантомы сложны в изготовлении, выпускаются ограниченным числом фирм и могут не входить в комплект поставки томографа. В данной работе проверка всех необходимых параметров осуществлялась при помощи многомодульного гомогенного фантома Catphanâ 504 (США) (рис. 1). Положение тестирующих модулей в фантоме приведено в табл. 1.

### Установка фантома и оценка разрешения по плотности

Фантом Catphan® 504 прикрепляли к краю стола 16-срезового спирального рентгеновского компьютерного томографа LightSpeed RT 16 производства General Electric, США. Для выравнивания положения Catphan® 504 использовали уровень и регулирующий винт. После выравнивания совмещали точки центрирования на секциях фантома с выравнивающим лазером по оси х. Для центрации фантома на начальную и боковую точки использовали перемещение стола по вертикали и в направлении к апертуре КТ. Далее фантом вместе со столом вдвигался в апертуру томографа для проведения различных тестов с использованием модулей фантома. Основные тесты, проводимые с использованием модулей фантома Catphan® 504, приведены в табл. 1.

Таблица 1 Основные тесты, проводимые с использованием модулей фантома Catphan® 504

Модуль и его характеристики	Основные тесты, проводимые с использованием модуля				
СТР 404. Модуль для определения толщины среза, разрешения по плотности и размера пикселя	Оценка толщины среза Оценка круговой симметрии				
Диаметр: 16 см   Толщина: 25 мм	Проверка положения фантома Оценка разрешения по плотности (линейности КТ-чисел) Контроль системы центрации пациента Оценка размера пиксела (матрицы)				
СТР 528. Модуль для определения пространственной разрешающей способности	Оценка ширины скана и профиля чувствительности скана по плотности Оценка высококонтрастного разрешения				
Диаметр: 15 см   Толщина: 40 мм	Применение точечной функции отклика и функции передачи модуляции (МТF) для осей $x,y$ и $z$				
СТР 515 Модуль для определения контрастной разре- шающей способности	Оценка низко-контрастной чувствительности Оценка сравнительной чувствительности субсрезовых и супра-срезовых				
Диаметр: 15 см   Толщина: 40 мм	мишеней				
СТР 486. Модуль для определения однородности, шума	Оценка пространственной однородности				
Диаметр: 15 см   Толщина: > 40 мм	Оценка шума (чёткости) изображений				

### Оценка влияния режима получения KT-изображения на его денситометрические характеристики

Для оценки влияния режима получения КТ-изображения на его денситометрические характеристики сканировался тест-объект из восьми тканеэквивалентных кубиков (рис. 2), с массовыми плотностями от 0,03 до 1,37 г/см3, соответствующими плотностям биологических тканей тела человека, размещённый на антропоморфном тканеэквивалентном фантоме малого таза человека производства BrainLab (Германия) (рис. 2). Сканировался один и тот же срез фантома при различных значениях токов в мАс и напряжений кВп. Затем с помощью программы, описанной ниже, оценивалось среднее КТ-число в единицах Хаунсфилда (HU), соответствующее каждому из восьми тест-объектов. Зависимость КТ-чисел от массовой плотности тканеэквивалентных кубиков при различных режимах сканирования носит линейный характер и напоминает классическую калибровочную кривую для КТ-сканера (рис. 3), что, в свою очередь, также подтверждает правильность работы программы.

Было показано также, что разница между максимальными и минимальными значениями НU для одних и тех же материалов при одних и тех же напряжениях, но разных значениях экспозиции, невелика, и этой величиной можно пренебречь. Таким образом, единицы Хаунсфилда и контраст изображения зависят от пикового напряжения рентгеновской трубки и не зависят от анодного тока. Эти результаты были учтены при выборе режимов сканирования изображений пациентов.

# Алгоритм расчета изменения параметров размера и плотности

Алгоритм программного расчета параметров размера и плотности опухоли по оцифрованным КТ-изображениям сводится к следующему: оцифрованные изображения передаются по сети в СП Eclipse. В пределах патологического очага, оконтуренного врачом, и с учетом зоны микроскопического распространения опухоли (плюс 1,5 см от края контура) строит-

Рис. 2. Области интереса на скане тест-объекта и фантома малого таза производства BrainLab

ся денситометрическая характеристика в единицах Хаунсфилда. Накладываемый контур на патологический очаг с учетом поправки на зону микроскопического распространения остается всегда неизменным при переходе к следующему изображению (предположим, полученному через каждые 10 Гр дозы облучения) при динамическом наблюдении (рис. 4а,б). Это позволяет результатам расчетов быть не зависимыми от врачебных ошибок оконтуривания и оценивать плотностные характеристики в пределах одной и той же границы. Далее рассчитывается площадь под денситометрической кривой, отражающая изменения размера и плотности, затем вычисляется отношение площадей под кривой для различных этапов в процессе или окончания лечения (рис. 4в,г). Конечным результатом расчетов является безразмерная величина в виде отношения площадей - индекс динамики опухоли по размеру и плотности.

Построение денситометрических кривых в единицах Хаунсфилда осуществляется по КТ-изображениям, переданным по сети (Aria, Varian, США) в СП Eclipse. Затем эти кривые копируются в независимый компьютер, преобразуются в нужный масштаб и по ним вычисляется площадь, а затем оценивается отношение площадей под денситометрическими кривыми до и после лечения. Перед процедурой оценки плотности с помощью специальной программы строятся денситограммы (рис. 4в,г), эквивалентные исходным данным КТ-сканирования пациента, но вместо КТ-чисел в них должны содержаться соответствующие им единицы плотности г/см3. Далее проводится КТ-сканирование объектов, имеющих известные плотности. Определяется связь между плотностью и КТ-числами для данного режима данного томографа, проводится КТ-сканирование пациента в том же режиме, переводятся КТ-числа в единицы плотности, используя результаты предыдущего шага. В результате мы получаем денситограммы в том же масштабе, что и исходные сканы. Располагая плотностными характеристиками одной и той же области для разных этапов лечения, можно оценить динамику опухоли в процессе лечения.

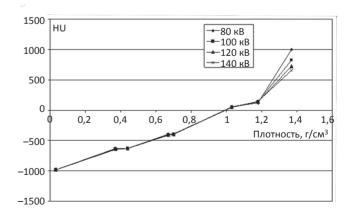


Рис. 3. Зависимость КТ-числа от плотности тканеэквивалентных материалов при различных напряжениях на рентгеновской трубке

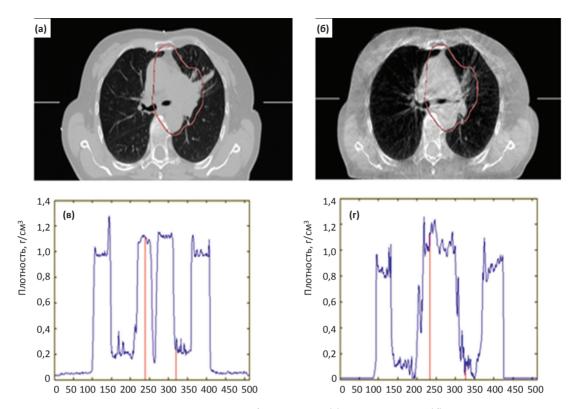


Рис. 4. Компьютерные томограммы больной А. до (a) и после лечения (б) на уровне +z. Денситограммы в пределах красного контура на уровне, отмеченном на КТ-изображениях, до (в) и после (г) лечения. По вертикали отложена массовая плотность г/см<sup>3</sup>, по горизонтали – интервал построения денситограммы в мм

Анализ распределения плотностей по денситограммам проводится либо вдоль заданных направлений, либо по заданным площадям, соответственно. Очевидно, что построение КТ-изображений в процессе фракционированного облучения (с интервалом в 10 или 20 Гр) осуществляется в одних и тех же плоскостях. Геометрические размеры используемых при анализе «прямых» L и «площадей» S должны быть одинаковыми на любом этапе динамического контроля и могут выступать за предполагаемые границы опухоли. Кроме того, они должны быть привязаны к жестким ориентирам на срезе в теле человека (например, к костным структурам) или за его пределами.

Для количественной оценки размера и плотности опухоли вводятся следующие понятия и определения: интегралы по плотностям вдоль заданных направлений L – K<sub>I</sub>. Если имеется набор денситограмм исследуемого больного в процессе лечения, полученный в одинаковых условиях сканирования, то возможна относительная количественная оценка совокупного изменения плотности и размера опухоли в процессе лечения с помощью интегральных показателей M<sub>I</sub> и M<sub>S</sub> реакции опухоли на лечение. Денситометрическая кривая в программе строится по принципу линейной аппроксимации между каждыми двумя соседними введёнными точками. Для этого предварительно строится калибровочная кривая. При этом всем КТ-числам, превышающим максимально заданное значение, соответствуют плотности, определяемые аппроксимацией между двумя крайними правыми точками. Точка 1028 НU, соответствующая нулевой плотности, создаётся искусственно, независимо от того, что введёт пользователь. При этом предполагается, что в программу не будут загружены DICOM-файлы (стандарт создания и передачи изображений), наименьшее КТ-число в которых меньше 1027 HU.

# Основные подходы и принципы построения программы

С учетом возможностей и недостатков системы планирования Eclipse для расчета количественной оценки использована собственная программа, написанная на языке Matlab. В силу особенностей языка прямые интегрирования задаются в тексте программы, и могут быть горизонтальными или вертикальными, а контуры площадей интегрирования вводятся отдельно с помощью графического редактора Paint. Для этого, зная путь доступа к анализируемому DICOM-файлу (файлы изображений), необходимо отрегулировать контрастность отображения данного файла и сохранить её. Далее в одном из меню наносится необходимый контур любым цветом, не являющийся оттенком серого. После этого необходимо записать координаты какой-нибудь точки, находящейся внутри контура, и сохранить файл. Можно задать несколько контуров так, чтобы они не пересекались. Принцип определения границ контура строится на одинаковости RGB-координат (Red - красный, Green - зеленый, Blue - голубой - координаты цветовой гаммы монитора или цвета пикселов) у серого цвета (при этом DICOM-файл - серый) и неодинаковости их у любого другого. Кроме того, масштаб PNG-изображения

Таблица 2 Оценка результатов лечения больной A.

- House Leading Company											
	-27,5		-7,5		12,5						
Z, MM	до	после	до	после	до	после					
S, cm <sup>2</sup>	28,4		57,4		55,3						
К <sub>S</sub> , г/см	25,45	22,31	55,85	47,50	50,52	41,43					
K <sub>S</sub> /S, г/см <sup>3</sup>	0,90	0,78	0,97	0,83	0,92	0,75					
M <sub>S</sub>	1,16		1,18		1,23						
L, см	5,5		8,18		8,3						
К <sub>L</sub> , г/см <sup>2</sup>	4,62	4,04	7,28	7,09	7,59	6,01					
$K_L/L$ , г/см <sup>3</sup>	0,83	0,75	0,90	0,86	0,90	0,73					
$M_{\rm L}$	1,10		1,05		1,24						

 Таблица 3

 Оценка результатов лечения нескольких больных

_								
	Z, MM	-z	0	+z				
No	Динамика	Индекс поражения M <sub>L</sub>						
1	Больная А. Рак легкого. Наличие динамики	1,1	1,05	1,24				
2	Больной Б. Рак прямой кишки. Отсутствие динамики	1,0	1,01	1,01				
3	Больной М. Рак поджелудочной железы. Отсутствие динамики	1,01	1,0	1,01				
4	Больной К. Рак средней доли правого легкого. Наличие положительной динамики	1,80	2,02	1,96				
5	Больной Л. Липосаркома правой подвздошной области. Отсутствие динамики	1,032	0,872	0,9				
6	Больной Р. Саркома мягких тканей правого бедра. Отсутствие динамики	1,0	0,91	1,1				
7	Больная Е. Рак средней доли правого легкого. Наличие положительной динамики	1,99	2,05	1,7				

(растровый формат хранения графической информации используется для сжатия графической информации без потерь) эквивалентен масштабу исходного DICOM-файла. Далее оконтуренные описанным выше образом области на калибровочном скане и область на анализируемом скане записываются в тексте программы. Указываются пути доступа к соответствующим DICOM- и PNG-файлам и плотности калибровочных материалов.

Программа состоит из подпрограмм, из которых три опции – калибровка, интегрирование по контуру и интегрирование вдоль горизонтальной прямой. Первой в каждом сеансе работы с программой всегда должна запускаться опция калибровки.

# Результаты и обсуждение

Поперечные КТ-изображения больных до и после лечения получены на рентгеновском томографе LightSpeed RT 16. Предварительная оценка плотностных характеристик опухоли и оконтуривание анализируемой площади осуществлялась по изображениям,

переданным по сети в СП Eclipse. Во всех случаях оценивались изменения в пределах опухоли на трёх уровнях (срезах), расположенных над центром опухоли, на уровне центра и ниже него.

Случай 1. Больная А., рак лёгкого (рис. 4). Суммарная очаговая доза составила 60 Гр. В табл. 2 приведены численные оценки результатов лечения больной А для срезов, полученных на уровнях z = 12,5; -7,5 -27,5 мм. В качестве площади интегрирования выбран планируемый объем облучения (PTV), оконтуренный врачом до лечения. Приняты следующие обозначения: S - площадь области интегрирования, K<sub>S</sub> - сумма плотностей каждого пиксела в области интегрирования, умноженных на площадь пиксела, М<sub>s</sub> отношение  $K_S$  до лечения и  $K_S$  после лечения, L – длина отрезка интегрирования, К \_ - сумма плотностей каждого пиксела на отрезке интегрирования, умноженных на ширину пиксела, М<sub>І.</sub> - отношение К<sub>І.</sub> до лечения и К<sub>L</sub> - после лечения. Считаем, что динамика опухоли выражена при значениях индекса поражения М<sub>І.</sub> или M<sub>S</sub> >1, и не выражена (опухоль радиорезистентна) при значениях индексов поражения < 1 или равно 1. Полученные количественные характеристики коррелируют с клиническими наблюдениями, зарегистрированными другими диагностическими средствами. В данной ситуации наблюдается выраженная динамика опухоли.

В табл. 3 приведены количественные характеристики динамики опухоли для нескольких клинических случаев.

### Заключение

Разработан и предложен для клинического использования доступный метод количественной оценки динамики опухоли по размеру и физической плотности при адаптивной лучевой терапии онкологических больных для любых случаев визуализации опухолевых границ. При положительной динамике в опухоли интегральный показатель больше единицы (Минт>1), при отрицательной динамике (при отсутствии реакции на лечение) – меньше или равен единице. Технология применяется в клинической практике для динамического наблюдения за больными при адаптивной лучевой терапии. Количественные характеристики являются объективными, не зависят от субъективных оценок персонала и могут служить основанием для перепланирования планов облучения.

Работа выполнена при поддержке Программы повышения конкурентоспособности НИЯУ МИФИ (Договор №02.a03.21.0005).

Для цитирования: Лебеденко И.М., Гавриков Б.М., Борисова Т.Н. Метод количественной оценки размера и плотности опухоли при адаптивной лучевой терапии по КТ-изображениям // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2019. Т. 64. № 6. С. 64–69.

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-64-69

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-64-69

# Method of Quatitative Evaluation of the Size and Density of the Tumor During Adaptive Radiotherapy **Using CT Images**

## I.M. Lebedenko<sup>1,3</sup>, B.M. Gavrikov<sup>2</sup>, T.N. Borisova<sup>1</sup>

- 1. N.N. Blokhin National Medical Research Center, Moscow, Russia;
- 2. Moscow Municipal Oncology Hospital No. 62, Moscow, Russia.
  3. National Research Nuclear University "MEPhI", Moscow, Russia; E-mail: imlebedenko@mail.ru

I.M. Lebedenko - Senior Researcher, Dr. Sci. Biol., Member of American Association of Physics in Medicine, Assoc. Prof.; B.M. Gavrikov - Medical Physicist, Post-Graduate Student; T.N. Borisova - Senior Researcher, PhD Med.

Purpose: Clinically available quantitative method for assessing the dynamics of the size and physical density (in g/cm<sup>3</sup>) of the tumor in adaptive radiotherapy for cancer patients and any cases of visualization of tumor boundaries including the cases when the border of a tumor is not clearly visualized.

Material and methods: A preliminary analysis of the images transmitted over the CT network was carried out in the Eclipse planning system (PS). The radiotherapy treatment planning using electron accelerators with a multi-leaf collimator (Varian (USA)) was carried out at the Eclipse PS. The image quality control of Light Speed RT 16 (manufactured by GE) X-ray computed tomography scanner was performed using the multi-modular phantom Catphan® 504. The assessment of the densitometric characteristics CT imaging made using eight tissue-equivalent a test object with mass densities from 0.03 to 1.37 g/cm<sup>3</sup> which corresponding to the density of biological tissues of the human body. To quantify the size and density of the tumor in a dynamic mode, we have written and used our own Matlab program installed on a separate computer. For lossless compression of graphic information, the PNG-image scale (raster graphic information storage format) is used, which is equivalent to the scale of the original DICOM file at the Eclipse PS. A program consists of subroutines that include calibration, contour integration, and integration along a horizontal line.

Results: The quantitative information content of the method is shown. The method is used in clinical practice.

Conclusions: A clinically available quantitative method for assessing dynamics of the size and physical density of the tumor has been developed and proposed for use in adaptive radiatiotherapy for cancer patients for any cases of visualization of tumor boundaries. When a positive dynamics in the tumor, the integral index is greater than 1 (M > 1), when a negative dynamics (in the absence of response to treatment)  $M \le 1$ . Quantitative characteristics are objective, do not depend on the subjective assessments of personnel and can serve as a basis for rescheduling exposure plans.

**Key words:** adaptive radiotherapy, CT images, assessing the tumor size and density, programmatic method Article received: 15.03.2019. Accepted for publication: 09.10.2019

#### REFERENCES

- 1. Stavitsky RV. Aspects of Clinical Dosimetry. Moscow. MNPI; 2000. 388 p. (In Russian).
- 2. Lebedenko IM. Quantitative Criteria for Assessing of Changes in Tumor and Normal Tissues During Radiotherapy. Moscow. Diss. PhD Biol; 2005 (In Russian).
- 3. Quality Control in Radiotherapy And Radiation Diagnosis. Collection of Normative Documents. Minsk. Poliprint; 2009. 272 p. (In Russian).

4. IEC: Evaluation and routine testing in medical imaging departments 61223-3-5 Part 3-5: Acceptance tests - Imaging performance of computed tomography X-ray equipment. Geneva. Switzerland; 2004.

For citation: Lebedenko IM, Gavrikov BM, Borisova TN. Method of Ouatitative Evaluation of the Size and Density of the Tumor During Adaptive Radiotherapy Using CT Images. Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64(6):64-9. (Russian).

DOI: 10.12737/1024-6177-2019-64-6-64-69