

И.О. Томашевский¹, И.А. Курникова², R. V. Sargar²

ПРИМЕНЕНИЕ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ КОНЦЕНТРАЦИИ ИНТРАТИРЕОИДНОГО ЙОДА И ЗАПАСОВ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ НЕПОСРЕДСТВЕННО В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

¹ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва² Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва

Контактное лицо: Томашевский Игорь Остапович, tomash_io@mail.ru

РЕФЕРАТ

Обсуждается необходимость применения рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) для оценки *in vivo* концентрации йода непосредственно в щитовидной железе (ЩЖ). В связи с тем, что 80 % интратиреоидного йода находится в фенольном кольце тиреоидных гормонов, структурно располагающихся в коллоиде тиреоглобулина фолликулов как гормональное депо, то показатель интратиреоидного йода (ПИЙ) является индикатором запасов йодосодержащих тиреоидных гормонов непосредственно в органе. Снижение ПИЙ свидетельствует о существенном нарушении функции накопления тиреоидных гормонов в коллоиде тиреоглобулина фолликулов ЩЖ и является ранним высокоточным прогностическим признаком формирования нарушения функции железы. В связи с компенсаторными возможностями организма это нарушение функции может наступить отсрочено (например, через 2 мес после обнаружения снижения ПИЙ). Самым удобным и доступным методом определения ПИЙ является РКТ с томографами двух типов: 1) обычные (стандартные), где ПИЙ определяется по плотности ЩЖ в единицах Хаунсфилда (НУ); 2) томографы с опцией оценки концентрации интратиреоидного йода (КИЙ) в наиболее употребительных единицах измерения – мг/г или мкг/г (используются с 2016 г.). При необходимости перевод одних единиц ПИЙ в другие производят по формуле: КИЙ (в мг/г) = ([плотность в НУ] – 65)/104.

На основании данных литературы и собственных результатов исследования рассчитаны пределы нормальных колебаний ПИЙ у эутиреоидных лиц, которые составляют 85–140 единиц НУ или 200–700 мкг/г интратиреоидного йода. Выявление у обследованного ПИЙ за пределами указанных колебаний свидетельствует о нарушении функции складирования тиреоидных гормонов в ЩЖ, которое в конечном итоге обязательно приведёт к гипотиреозу или гипертиреозу (за исключением случаев, когда пациент принимает левотироксин, мерказолил, β-блокаторы, т.е. препараты, снижающие ПИЙ).

Приводится алгоритм дифференциальной диагностики йододефицитных и йодоиндуцированных нарушений функций ЩЖ, которую можно осуществить только при использовании РКТ: в случае наличия нарушения функции ЩЖ при ПИЙ, составляющего менее 85 единиц НУ или 200 мкг/г КИЙ, она считается йододефицитной; при ПИЙ, составляющем более 140 единиц НУ или 700 мкг/г КИЙ, она считается йодоиндуцированной. Алгоритм предупреждения йодоиндуцированных тиреопатий при йодной профилактике состоит в том, что йодная профилактика не должна назначаться или продолжаться при ПИЙ 140 единиц НУ или 700 мкг/г КИЙ и более.

Ключевые слова: йод, щитовидная железа, гормоногенез, КТ

Для цитирования: Томашевский И.О., Курникова И.А., Sargar R. V. Применение рентгеновской компьютерной томографии для оценки концентрации интратиреоидного йода и запасов тиреоидных гормонов непосредственно в щитовидной железе. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(3):73–6.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-73-76

Введение

Йод, как известно, входит в состав тиреоидных гормонов, вырабатываемых щитовидной железой (ЩЖ), и она является единственным эндокринным органом, который после синтеза этих гормонов, продолжающегося обычно на протяжении 50 дней, хранит их в структуре ЩЖ (коллоид тиреоглобулина фолликулов) и секретирует тиреоидные гормоны в кровь по запросу организма. Таким образом, интратиреоидный йод является индикатором запасов йодосодержащих тиреоидных гормонов непосредственно в ЩЖ в связи с тем, что 80 % всего йода органа находится в фенольном кольце этих гормонов, и только 20 % галогена не входят в их структуру и присутствуют в тиреоцитах в виде неорганических соединений.

Исследования щитовидной железы методом КТ

В настоящее время оптимальной технологией, позволяющей кроме размеров, объёма и структуры ЩЖ получить информацию об интратиреоидном йоде является рентгеновская компьютерная томография (РКТ) с помощью томографов двух типов:

1. Обычные, стандартные томографы, включая гибридные ОФЭКТ/РКТ – однофотонные эмиссионные компьютерные системы, совмещённые с рентге-

новскими компьютерными системами. В этом случае интратиреоидный йод определяется по радиационной плотности тканей ЩЖ, выражаемой в единицах Хаунсфилда (НУ). При необходимости перевода значения плотности в названных единицах в концентрацию интратиреоидного йода (КИЙ) существует формула: КИЙ (в мг/г) = ([плотность в НУ] – 65)/104.

2. Томографы с опцией оценки интратиреоидного йода в наиболее употребительных единицах измерения концентрации – мг/г или мкг/г (используются с 2016 г.).

Таким образом, эндокринолог с помощью РКТ может вполне доступно получить информацию об уровне йода непосредственно в тканях ЩЖ *in vivo*. Лучевая нагрузка при этом виде исследования является локальной и не превышает 1 мЗв, что позволяет обследовать широкий контингент лиц, включая детей, беременных и кормящих женщин. Необходимость измерять показатель интратиреоидного йода (ПИЙ) обусловлено тем, что он позволяет оценить запасы йодосодержащих тиреоидных гормонов непосредственно в ЩЖ, который невозможно определить никакими другими методами исследования *in vivo*. Если выявлено, что гормональные запасы достаточны, то это свидетельствует об адекватном гормоногенезе в ЩЖ. Снижение запасов тиреоидных гормонов сигнализи-

рует о снижении резервной функции органа, которое приводит к гипотиреозу или гипертиреозу.

По данным литературы можно рассчитать пределы колебаний ПИЙ (то есть индикатора запасов йодосодержащих тиреоидных гормонов) для эутиреоидных пациентов с нормальной структурой ЩЖ. Эти ПИЙ составляют: для обычных РКТ это 85–140 ед. НУ; для РКТ с опцией оценки интратиреоидного йода в наиболее употребительных единицах измерения – 200–700 мкг/г. В йододефицитных регионах мира у здоровых лиц ПИЙ составляет 85–96 единиц НУ или 200–300 мкг/г. В регионах без йодного дефицита ПИЙ колеблется от 96 до 154 единиц НУ или от 300 до 865 мкг/г.

Независимо от уровня йода в окружающей среде при заболеваниях, нарушающих структуру и функцию ЩЖ, отмечается снижение накопления тиреоидных гормонов непосредственно в тканях органа, что отражается на ПИЙ, который уменьшается до 85 единиц НУ и менее (или 200 мкг/г и менее интратиреоидного йода). Указанные снижения показателей встречаются при эутиреозе, но при высоких титрах антитиреоидных антител (вследствие цитолиза тиреоцитов из-за иммунной атаки), а также при гипотиреозе (вследствие невозможности синтеза тиреоидных гормонов, из-за чего уровень интратиреоидного йода падает), тиреотоксикозе (вследствие отсутствия фиксации йодосодержащих тиреоидных гормонов в коллоиде тиреоглобулина из-за иммунной атаки).

Показания к применению КТ

Перечисленные патологические состояния чаще всего встречаются при аутоиммунных заболеваниях (АЗ). Хорошо известно, что по общей популяционной распространенности АЗ ЩЖ занимают первое место в ряду аутоиммунной патологии человека. Падение ПИЙ, наряду с другими показателями АЗ (повышенный титр антитиреоидных антител в крови, данные ультразвукового исследования), по-видимому, может стать важным прогностическим признаком этой патологии, который заключается в том, что чем ниже критического значения показатели интратиреоидного йода (85 единиц НУ или 200 мкг/г по йоду), тем выше вероятность наличия нарушения функции ЩЖ. Однако следует иметь в виду, что при длительном применении с лечебными целями левотироксина, мерказолила, β -блокаторов ПИЙ также снижаются.

При АЗ вследствие иммунной атаки тиреоцитов и изменения их структуры происходит, как было показано выше, существенное снижение запасов тиреоидных гормонов, производимых и хранимых непосредственно в тканях ЩЖ, в фенольном кольце которых находится 80 % йода железы. Это снижение запасов фиксируется снижением ПИЙ. АЗ имеют волнообразное течение и в связи с высокоэффективным механизмом адаптации железы даже при снижении ПИЙ ниже 70 единиц НУ или 100 мкг/г по йоду, у обследованных некоторое время (пока не наступит агрессивное прогрессирование заболевания) может оставаться эутиреоз. При одномоментном существенном повреждении тиреоцитов, например, при радиойодотерапии (или гамма-терапии) и снижении вследствие этого ПИЙ до 73 единиц НУ или 77 мкг/г для интратиреоидного

йода и менее, через 2–3 мес после этого возникает вероятность ~90 % развития гипотиреоза в следующие 4–5 мес. Низкие ПИЙ при гипотиреозе, развивающемся вследствие радиойодотерапии, предшествуют изменениям концентрации ТТГ и тиреоидных гормонов в крови на 2 мес.

Таким образом, вышеизложенные данные диктуют необходимость проведения профилактических исследований ЩЖ с использованием РКТ, что особенно необходимо в йододефицитных регионах. В случае, если у обследуемого выявлена плотность ЩЖ при РКТ ниже 85 единиц НУ (что соответствует менее 200 мкг/г КИЙ), он относится к группе риска по гипотиреозу или гипертиреозу, и ему необходимы дополнительные исследования для уточнения диагноза. В том случае, когда все необходимые исследования выполнены и выявлено только незначительное увеличение размеров ЩЖ при колебании ПИЙ в пределах 75–85 единиц НУ (или 100–200 мкг/г интратиреоидного йода), показана йодная профилактика под контролем РКТ каждые 2 мес с целью предупреждения йодоиндуцированной патологии ЩЖ.

Принято считать, что в целом для здоровья населения преимущества всеобщей йодной профилактики превосходят по позитивной значимости опасность заболевания йодоиндуцированными гипо- и гипертиреозом. С другой стороны, надо отметить, что в последние годы появились сообщения о негативных последствиях многолетней йодной профилактики. Увеличение до 1,5 % (т.е. в 3 раза) заболеваемости гипертиреозом наблюдались в Австрии, Голландии, Сербии, США, Тасмании и ФРГ через 10–15 лет после начала йодной профилактики населения, при частоте этого заболевания до её начала 0,3–0,5 %. Опубликованы данные об увеличении частоты развития папиллярных раков ЩЖ, увеличении числа случаев лимфоидной инфильтрации без злокачественных новообразований и изменения структуры патологии ЩЖ через 5–15 лет после начала йодной профилактики зобной эндемии.

Изложенное выше убеждает, что йодную профилактику оптимально проводить под контролем оценки КИЙ с использованием РКТ. При выявлении ПИЙ более 140 единиц НУ (700 мкг/г интратиреоидного йода) следует сделать перерыв в приёме йодидов на 2 мес (точнее, на 50 дней). Необходимость дальнейшего продолжения йодной профилактики решается после оценки значения ПИЙ и уровня ТТГ в крови. В этой связи надо отметить, что проведение йодной профилактики в США и Китае увеличило ПИЙ у здоровых лиц до соответственно ($M \pm m$) в США 181 ± 3 единиц НУ (или 1112 ± 149 мкг/г интратиреоидного йода), а в Китае до 235 ± 2 и 1639 ± 414 мкг/г. Такое увеличение ПИЙ у людей в этих регионах, по нашему мнению, уже является избыточным и, следовательно, рискованным в плане развития йодоиндуцированной патологии ЩЖ. В настоящее время считается, что одним из последствий бесконтрольной (в плане отсутствия оценки КИЙ в процессе её проведения) непрерывной йодной профилактики стало увеличение уровня АЗ ЩЖ. Общепринято, что в патогенезе тиреоидных АЗ взаимодействуют генетические и экологические факторы. Роль экологических факторов внешней среды в рас-

пространении АЗ состоит в индуцировании аутоиммунного процесса у генетически предрасположенных людей. В последние годы установлено, что одним из экологических факторов риска возникновения АЗ является избыток йода, поэтому при проведении йодной профилактики должна периодически проводиться оценка КИЙ с использованием РКТ.

Следует подчеркнуть, что в последние годы увеличилось потребление населением фармакологических количеств йода, который входит в состав неорганических или органических его соединений, часто применяемых в терапевтических или диагностических целях. Число таких веществ, содержащих различные количества йода, более 29. Нередко пациенты, принимая их, не всегда могут вспомнить их названия. Несмотря на существование высокоэффективного механизма адаптации ЩЖ, избыток йода может вызвать преходящее нарушение тиреоидной функции. Исходя из вышесказанного, при установленном нарушении функции ЩЖ с целью дифференциальной диагностики йодоиндукции всегда показана РКТ с измерением ПИЙ, которая при йодоиндуцированном нарушении функции железы будет увеличена до 140 единиц НУ (700 мкг/г интратиреоидного йода) или выше этого значения. При нарушении функции ЩЖ, не связанной с йодоиндукцией, всегда происходит снижение названных показателей до 85 и менее единиц НУ (200 мкг/г).

При обнаружении изменённых показателей в крови ТТГ и/или тиреоидных гормонов и сомнении в правильности этих значений, например по причине голодания пациента, применения им ряда лекарственных препаратов (дофаминовые средства, цитокинины), стресса, лишения сна, тяжёлого заболевания обследуемого или восстановительного периода после тяжелого заболевания, также показано проведение РКТ с определением ПИЙ, поскольку определение концентрации ТТГ и/или тиреоидных гормонов (за счёт так называемых внетиреоидных факторов) может создать ложное представление о нарушенной функции ЩЖ. При ПИЙ в пределах нормальных колебаний (8–140 единиц НУ или 200–700 мкг/г интратиреоидного йода) функция ЩЖ считается нормальной, так как только при этих значениях показателей интратиреоидного йода возможен адекватный гормоногенез независимо от показателей в крови ТТГ и/или тиреоидных гормонов.

Заключение

Следует подчеркнуть, что оценка концентрации всего йода и запасов тиреоидных гормонов непосредственно в ЩЖ необходима, так как позволяет оценить результат одной из основных функций железы – удержание гормонов в коллоиде тиреоглобулина фолликулов. Наиболее доступным методом для получения информации о запасах йодосодержащих тиреоидных гормонов в ЩЖ является рентгеновская компьютерная томография. Причём этим методом можно получить показатель интратиреоидного йода как в единицах НУ, так и в наиболее употребительных единицах измерения концентрации – мг/г или мкг/г (используются с 2016 г.). Нами на основании данных литературы и собственных результатов исследования рассчитаны пределы нормальных колебаний ПИЙ у эутиреоид-

ных лиц, которые составляют 85–140 единиц НУ или 200–700 мкг/г интратиреоидного йода. Выявление у обследованного ПИЙ за пределами указанных колебаний свидетельствует о нарушении функции складирования тиреоидных гормонов в ЩЖ, которое в конечном итоге обязательно приведёт к гипотиреозу или гипертиреозу (за исключением случаев, когда пациент принимает левотироксин, мерказолил, β -блокаторы – препараты снижающие ПИЙ).

Практические рекомендации

Выработаны следующие рекомендации по определению ПИЙ с использованием РКТ:

1. Оценка наличия риска нарушения функции ЩЖ при профилактических обследованиях. В случаях, когда выявлен ПИЙ, составляющий менее 85 единиц НУ или 200 мкг/г КИЙ либо более 140 единиц НУ или 700 мкг/г КИЙ, пациент относится к группе риска по гипотиреозу или гипертиреозу и ему необходимы дополнительные исследования для уточнения диагноза.

2. Дифференциальная диагностика йододефицитных и йодоиндуцированных нарушений функций ЩЖ. В случае наличия нарушения функции ЩЖ при ПИЙ, составляющем менее 85 единиц НУ или 200 мкг/г КИЙ, она считается йододефицитной; при ПИЙ, составляющем более 140 единиц НУ или 700 мкг/г КИЙ, она считается йодоиндуцированной.

3. Прогнозирование наличия ошибки при определении концентрации ТТГ и/или тиреоидных гормонов в крови за счёт внетиреоидных факторов. При ПИЙ в пределах колебаний 85–140 единиц НУ или 200–700 мкг/г КИЙ функция ЩЖ считается нормальной независимо от показателей в крови ТТГ и/или тиреоидных гормонов, которые могут быть искажены за счёт так называемых внетиреоидных факторов.

4. Оценка индивидуальной и популяционной йодной профилактики и контроль её эффективности. Йодная профилактика не должна назначаться или продолжаться при ПИЙ 140 единиц НУ или 700 мкг/г КИЙ и более с целью предупреждения йодоиндуцированных тиреопатий.

Следует подчеркнуть, что при первичной диагностике эндокринологу в большинстве случаев нужно высокоточное прогнозирование риска формирования нарушения функции ЩЖ. Необходимость такого прогнозирования возрастает, если у обследованного имеются антитиреоидные антитела, и/или достоверное изменение ТТГ и тиреоидных гормонов в крови, и/или наличие гипозоженности ЩЖ при УЗИ. Для оценки степени повышенного риска к дистиреозу врач направляет пациента на РКТ ЩЖ и получает информацию о размере, объёме, структуре и плотности органа в единицах НУ (или в мкг/г КИЙ при наличии соответствующей опции РКТ). Снижение ПИЙ свидетельствует о существенном нарушении функции удержания тиреоидных гормонов в коллоиде тиреоглобулина фолликулов ЩЖ и является ранним высокоточным прогностическим признаком формирования нарушения функции железы. В связи с компенсаторными возможностями организма это нарушение функции может наступить отсрочено (например, через 2 мес после обнаружения снижения ПИЙ).

The Use of X-ray Computed Tomography to Assess the Intrathyroidal Iodine Concentration and its Storage in the Thyroid Gland

I.O. Tomashevskiy¹, I.A. Kurnikova², R.V. Sargar²

¹ Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russia

² RUDN University, Moscow, Russia

ABSTRACT

In this lecture, the need of using X-ray computed tomography (CT) to assess the intrathyroidal iodine concentration and its storage in the thyroid gland has been discussed. Due to the fact that 80 % of intrathyroidal iodine is located in the phenolic ring of thyroid hormones, which are structurally located in colloid-thyroglobulin follicles as a hormonal depot, the parameter of intrathyroidal iodine (PII) is an indicator of the stores of iodine-containing thyroid hormones directly in the organ. A decrease in intrathyroidal iodine indicates a significant functional impairment of storing thyroid hormones in the colloid of thyroglobulin of the thyroid follicles and is an early highly accurate prognostic sign of the formation of gland dysfunction. Due to the compensatory capabilities of the body, this dysfunction may appear late onset (for example, 2 months after detecting a decrease in intrathyroidal iodine). The most convenient and affordable method for determining intrathyroidal iodine is CT with two types of tomographs: 1) standard by which intrathyroidal iodine is determined by the density of the thyroid gland in Hounsfield units (HU); 2) tomographs with the option of assessing the concentration of intrathyroidal iodine (CII) in the most common units of measurement – mg/g or µg/g (used since 2016). If necessary, the conversion of some units of intrathyroidal iodine to others has the formula:

$CII \text{ (in } \mu\text{g/g)} = ([\text{density in HU}] - 65) / 104.$

Based on the literature and our own research results, for the first time, we calculated the limits of normal intrathyroidal iodine fluctuations in euthyroid individuals, which are 85–140 HU units or 200–700 µg/g intrathyroidal iodine. Identification of the examined intrathyroidal iodine beyond the indicated fluctuations indicates the functional impairment of storing thyroid hormones, which ultimately will lead to hypothyroidism or hyperthyroidism (except when the patient is taking levothyroxine, mercazole, β-blockers – drugs that reduce intrathyroidal iodine).

For the first time, an algorithm is presented for differential diagnosis of iodine-deficient and iodine-induced thyroid dysfunctions, which can only be done using CT: if there is a functional impairment of the thyroid gland with intrathyroidal iodine level less than 85 units of HU or 200 µg/g CII, then it is considered iodine deficient; with intrathyroidal iodine level more than 140 units of HU or 700 µg/g of CII, it is considered iodine-induced.

The algorithm for the prevention of iodine-induced thyroid pathology with iodine prophylaxis is that iodine prophylaxis should not be prescribed or continued when intrathyroidal iodine level is 140 units of HU or 700 µg/g of CII or more.

Key words: iodine, thyroid gland, hormone genesis, CT

For citation: Tomashevskiy IO, Kurnikova IA, Sargar RV. The Use of X-ray Computed Tomography to Assess the Intrathyroidal Iodine Concentration and its Storage in the Thyroid Gland. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(3):73–6. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-3-73-76

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Томашевский И.О., Кузовлёв О.П., Зарьков К.А. и др. Определение функции щитовидной железы по концентрации интратиреоидного йода. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007;52(3):25–32. [Tomashevskiy IO, Kouzovlev OP, Zarkov KA, et al. Thyroid Function Estimation via Intrathyroidal Iodine Concentrations. Medical Radiology and Radiation Safety. 2007;52(3):25–32. (In Russ.).]
2. Томашевский И.О., Колосков С.А., Митоян М.Р. и др. Рентгенофлуоресцентный анализ интратиреоидного стабильного йода в оценке функции щитовидной железы. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007; 52(4):28–34. [Tomashevskiy IO, Koloskov SA, Mitoian MR, et al. X-ray Fluorescent Analysis of Intrathyroid Stable Iodine in the Estimation of Thyroid Function. Medical Radiology and Radiation Safety. 2007; 52(4):28–34. (In Russ.).]
3. Sargar R, Kurnikova IA, Tomashevskiy IO, Mavlyavieva ER. X-ray Computed Tomography in the Evaluation of Intrathyroid Hormone Formation in Diseases of the Thyroid Gland. J Diabetes Res Endocrinol. 2017;1(2):21.
4. Sargar R, Kurnikova IA, Tomashevskiy IO. Differential Diagnosis Between Iodine-Induced Hyperthyroidism and non Iodine-Induced Hyperthyroidism with Computed Tomography. J Clin Mol Endocrinol. 2018;3:35–6.
5. Sargar R, Kurnikova I, Tomashevskiy I. Determination of the Thyroid Gland Density in the Differential Diagnosis of Functional Disorders in Patients with Autoimmune Thyroiditis. Acta Sci Medical Sci. 2019;3(12):23–6.
6. Imanishi Y, Ehara N, Mori J, et al. Measurement of Thyroid Iodine by CT. J Comput Assist Tomogr. 1991;15(2):287–90.
7. Ishibashi N, Maebayashi T, Aizawa S, et al. Computed Tomography Density Change in the Thyroid Gland before and after Radiation Therapy. Anticancer Research. 2018(38):417–21.
8. Kamiyo K. Clinical Studies on Thyroid CT Number in Chronic Thyroiditis. Endocrine J. 1994;41(1):19–23.
9. Lee GS, Patton JA, Brill AB. Serial Thyroid Iodine Content in Hyperthyroid Patients Treated with Radioiodine. J Nucl Med. 1978;19(6):742.
10. Milakovic M, Berg G, Eggertsen R, et al. Determination of Intrathyroidal Iodine by X-ray Fluorescence Analysis in 60- to 65-year Olds Living in an Iodine-Sufficient Area. J Internal Med. 2006;260:69–75.
11. Pandey V, Reis M, Zhou Y. Correlation Between Computed Tomography Density and Functional Status of the Thyroid Gland. J Comput Assist Tomogr. 2016;40(2):316–9.
12. Shao W, Liu J, Liu D. Evaluation of Energy Spectrum CT for the Measurement of Thyroid Iodine Content. BMC Medical Imaging. 2016;16(47):1–5.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 10.02.2020. **Принята к публикации:** 24.06.2020.

Article received: 10.02.2020. **Accepted for publication:** 24.06.2020.