

## Трудности и перспективы применения текстурного анализа компьютерно-томографических и магнитно-резонансных изображений в диагностике рака мочевого пузыря

А.А. Коваленко<sup>1</sup>, В.Е. Сеницын<sup>2,3</sup>, В.С. Петровичев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Центральная клиническая больница с поликлиникой, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий, Москва, Россия;

<sup>3</sup> Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Россия

### АННОТАЦИЯ

Радиомика и текстурный анализ — новый шаг в изучении цифровых медицинских изображений, основанный на использовании специализированного программного обеспечения и количественной оценки невидимых глазу показателей. Извлекаемые путём математических преобразований текстурные показатели коррелируют с морфологическими, молекулярными и генотипическими характеристиками исследуемой области.

В настоящей статье проведён обзор научных исследований, посвящённых возможностям и трудностям применения текстурного анализа в диагностике рака мочевого пузыря. Авторами описана практическая значимость данного метода, рассмотрены сложности и перспективы его использования. С помощью поисковых систем PubMed и Google Scholar по ключевым словам отобраны 40 публикаций, изданных за период с 2016 по 2024 гг.

Результаты многочисленных исследований демонстрируют высокую точность радиомики в местном стадировании рака мочевого пузыря, оценке морфологической картины опухоли и прогнозировании отдалённых клинических исходов.

Таким образом, текстурный анализ медицинских изображений способен предоставить дополнительную информацию в диагностике рака мочевого пузыря в неоднозначных клинических случаях. Сегодня стандартизация метода является одной из ключевых задач для ускорения внедрения радиомического анализа в клиническую практику.

**Ключевые слова:** радиомика; текстурный анализ; рак мочевого пузыря; магнитно-резонансная томография; компьютерная томография.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Коваленко А.А., Сеницын В.Е., Петровичев В.С. Трудности и перспективы применения текстурного анализа компьютерно-томографических и магнитно-резонансных изображений в диагностике рака мочевого пузыря // Digital Diagnostics. 2024. Т. 5, № 4. С. XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD633363>

Рукопись получена: 09.06.2024

Рукопись одобрена: 16.09.2024

Опубликована online: 06.11.2024

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Эко-Вектор, 2024

# Difficulties and prospects for using texture analysis of computed tomography and magnetic resonance images in the diagnosis of bladder cancer: A review

Anastasia A. Kovalenko<sup>1</sup>, Valentin E. Sinitsyn<sup>2,3</sup>, Victor S. Petrovichev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital of the Management Affair, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Research and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

<sup>4</sup> National Medical Research Centre "Treatment and Rehabilitation Centre", Moscow, Russia

## ABSTRACT

Textual analysis is a new stage in the development and improvement of radiology. Textual analysis (TA) or radiomics is a method of in-depth study of medical images using specialized computer programs. It's based on the quantification of invisible features and provides tools for researchers to gain deep insights into tumor morphology. A number of mathematically extracted texture features (TF) can be correlate with morphological, molecular and genotypic characteristics of the studied field of interest.

In this article we analysed of the literature and comparative evaluation of publications to perform challenges and possibilities of texture analysis in bladder cancer.

We searched for scientific publications in the PubMed and Google Scholar information and analytical systems for 2016-2024 by keywords: «bladder cancer», «bladder cancer radiomics», «MRI bladder cancer». As a result, 40 articles were selected for analysis.

Our review demonstrates the methodology, challenges, opportunities and prospects of TA CT and MP images in bladder cancer. Numerous studies have demonstrated high accuracy of radiomics in local staging and estimation of tumor morphology, as well as in prediction of clinical outcomes.

TA in controversial clinical cases is a useful way of increasing the information obtainable from medical images. Further validation of these method is required however.

**Keywords:** radiomics; texture analysis; bladder cancer; magnetic resonance imaging; computed tomography.

## TO CITE THIS ARTICLE:

Kovalenko AA, Sinitsyn VE, Petrovichev VS. Difficulties and prospects for using texture analysis of computed tomography and magnetic resonance images in the diagnosis of bladder cancer: A review. *Digital Diagnostics*. 2024;5(4):XX-XX. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD633363>

Submitted: 09.06.2024

Accepted: 16.09.2024

Published online: 06.11.2024

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Eco-Vector, 2024

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ, ПРЕДПОСЫЛКИ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОМИКИ

Прогнозирование мышечной инвазии — первостепенная задача в решении вопроса об объёме лечения. Ключевая роль в неинвазивной диагностике и стадировании рака мочевого пузыря (РМП) отводится магнитно-резонансной томографии (МРТ) с внутривенным контрастированием. Для интерпретации данных МРТ при оценке местной стадии РМП принято использовать унифицированную систему VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System) [1].

Несмотря на мультипараметрический подход к анализу изображений и совершенствование параметров сканирования, до сих пор возникают трудности с оценкой местного статуса заболевания. По результатам МРТ сложно провести Т-стадирование опухоли в случае её расположения в мочепузырном треугольнике, шейке и устье мочеточника ввиду анатомических особенностей этих участков. У пациентов, относящихся к категории VI-RADS 3, прогнозирование распространённости рака наиболее неоднозначно. Так, результаты морфологического исследования в этом случае показывают отсутствие и наличие мышечной инвазии в 53 и 47% случаев [2].

При инвазивных диагностических процедурах точность морфологического исследования во многом зависит от качества выполнения трансуретральной резекции (ТУР) опухоли. Считается, что ТУР сопряжена с риском недооценки глубины инвазии ввиду неполной резекции образования и коагуляционного повреждения тканей. По данным систематического обзора, у 32% пациентов после повторной ТУР повышается стадия заболевания и диагностируется мышечная инвазия [3]. Примечательно, что до 50% образцов после первичной ТУР не содержат мышечный слой [2].

Категория группы риска, базирующаяся в том числе на степени дифференцировки опухоли, является отправной точкой в принятии решения относительно режима адъювантной химиотерапии (ХТ) при мышечно-неинвазивном РМП.

В качестве перспективного инструмента для повышения точности стадирования РМП и нивелирования трудностей, связанных с традиционными инвазивными и неинвазивными диагностическими методами, может рассматриваться текстурный анализ (ТА).

## МЕТОДИКА И ПРАКТИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА

Текстурный анализ — метод постпроцессинговой обработки цифровых медицинских изображений с использованием специализированного программного обеспечения (ПО) и извлечением текстурных показателей (ТП). В настоящее время для выполнения ТА разработано несколько ПО: PyRadiomics, MaZda, MATLAB, 3D Slicer, LIFEx и др.

Процесс ТА состоит из ряда последовательных этапов:

- 1 этап — получение медицинских изображений и сохранение последних в формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine);
- 2 этап — выбор области интереса (Region of Interest, ROI) и сегментация изображений;
- 3 этап — извлечение ТП;
- 4 этап — статистический анализ с построением прогностических моделей и их дальнейшей проверкой [4].

Сегментация может быть выполнена в ручном, полуавтоматическом или автоматическом режиме, при этом анализировать можно как один срез (2D ROI), так и весь объём зоны интереса (3D ROI). Следует отметить, что извлекаемые ТП и конечный результат исследования напрямую зависят от качества изображений и сегментации. Включение в ROI артефактов и ряда морфологических субстратов (кальцинатов, геморрагического содержимого, зон коагуляционного воздействия и т. д.), а также выход за её пределы искажают истинную картину [5].

Промежуточным этапом между сегментацией и извлечением ТП является предварительная обработка изображений, используемая для их гомогенизации, что особенно актуально при неоднородности выборки, обусловленной выполнением исследований на различных типах оборудования с неодинаковыми параметрами сканирования (выполняется факультативно). Существующие варианты предобработки изображений крайне вариативны. К наиболее встречающимся относят следующие [5]:

- интерполяцию к изотропному вокселю;

- фильтрацию уровней интенсивности;
- дискретизацию количества и ширины ячейки (бина);
- применение различных фильтров (Лапласа–Гаусса, вейвлет-фильтра и др.).

Предварительную обработку изображений рассматривают в качестве важного этапа стандартизации исследования и повышения воспроизводимости ТП [6–8].

Полученные ТП традиционно распределяют на несколько групп. Показатели первого порядка являются характеристиками гистограммы и описывают распределение интенсивности вокселей в изображении. К таковым относятся куртозис, энтропия, скошенность, значения интенсивности, коэффициент асимметрии и однородность. Показатели второго порядка базируются на взаимоотношении вокселей в области интереса и характеризуют пространственное распределение интенсивности уровней серого в изображении [Grey-Level Run Length Matrix (GLRLM), Grey-Level Zone Length Matrix (GLZLM), Grey Level Co-occurrence Matrix (GLCM), Neighborhood Grey-Level Difference Matrix (NGLDM) и др.]. Наконец, показатели более высокого порядка основываются на применении ряда математических операций (вейвлет-фильтра, преобразования Фурье) [4].

Практическая составляющая применения ТА широко представлена в отношении различных методов диагностики (КТ, ПЭТ-КТ, рентген, МРТ, УЗИ). Подавляющее большинство исследований по радиомике сводится к изучению онкологических заболеваний, что позволяет ответить на следующие вопросы [5]:

- установление типа новообразования (доброкачественное или злокачественное);
- определение морфологического и биологического потенциала опухоли (степень дифференцировки, инвазивность);
- соотношение текстурного профиля образования с генетическим профилем (радиогеномика);
- оценка ответа на проводимую терапию.

Большинство исследователей постулируют о перспективах ТА в повышении эффективности топической диагностики онкологических заболеваний. Построение комбинированных прогностических моделей на основе ТП, клиничко-лабораторных, генетических и гистологических данных потенциально может способствовать более персонализированной оценке отдельного случая заболевания [9, 10].

Текстурный анализ направлен в том числе на изучение гетерогенности тканей, что делает его схожим с методом виртуальной биопсии [11, 12]. Однако, в то время как биопсия фиксирует гетерогенность лишь одного анатомического участка, который при этом может иметь невысокую информативность ввиду малоклеточности, радиомика позволяет неинвазивно изучить характер всего объёма опухоли. Дополнительная значимость радиомики заключается в прогнозировании общей выживаемости и терапевтического ответа [13–16].

## ТЕКСТУРНЫЙ АНАЛИЗ МРТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

В последние годы специалисты всё чаще используют радиомический анализ для расшифровки результатов МРТ и дальнейшего поиска новых характеристик и клинически важных данных в отношении случаев РМП. Большинство опубликованных работ, посвящённых изучению радиомики при РМП, сводятся к поиску ТП, позволяющих прогнозировать инвазию мышечного слоя опухолью и степень дифференцировки новообразования. Также в качестве инструмента сегментации большинство авторов отдают предпочтение трёхмерной области интереса (3D ROI). Обобщённые данные наиболее крупных исследований, посвящённых текстурному анализу МРТ-изображений при РМП представлены в Приложении 1.

Значимость радиомики в диагностике РМП возрастает в случае построения комбинированных моделей, включающих ТП и клинические (морфологические) переменные, а также данные нескольких импульсных последовательностей [17–19]. Так, в работе X. Xu и соавт. ТА трёх импульсных последовательностей [T2, диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ) и измеряемого коэффициента диффузии (ИКД)] показал, что модель, объединявшая одновременно ТП из T2-ВИ и ДВИ, обладает наилучшим потенциалом в разграничении мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП (AUC — 0,98, точность — 96,3, чувствительность — 92,6, специфичность — 100%) [18]. Позднее S. Xu и соавт. выявили, что добавление результатов ТУР к ТП повышает чувствительность прогнозирования мышечной инвазии до 0,96 [17].

Анализ опубликованных работ показал, что итоговые предиктивные модели, позволяющие различать инвазию мышечного слоя и степень дифференцировки опухоли, чаще всего базируются одновременно на ТП и первого, и второго порядков [20, 21]. В противоположность этому, в ряде работ среди значимых ТП упоминались лишь показатели гистограммы [22–24].

В работе A. Razik и соавт. единственными параметрами, показавшими отличную способность разделения классов опухолей с высокой и низкой степенью злокачественности, оказались два показателя первого порядка [среднее значение положительных пикселей (Mean value of Positive Pixels, MPP) и куртозис], извлечённые из изображений без предварительной обработки. С применением фильтров Лапласа–Гаусса подобных предикторов найдено не было, что противоречило ожиданиям. Также в исследовании не были найдены ТП для разграничения мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП. На подобных результатах мог сказаться ряд факторов: использование 2D сегментации, анализ только ADC изображений, ограниченная выборка (40 наблюдений), нивелирование применения методов машинного обучения для построения классификаторов, а также разные MPT-сканеры и протоколы исследований [24].

Существуют различные подходы к процессу сегментации. Впервые сегментация не только всей опухоли, но и её основания была проведена в работе J. Zheng и соавт. 3D анализ T2-взвешенного изображения выявил 23 дискриминативных признака мышечно-инвазивных и мышечно-неинвазивных форм РМП, десять (43%) из которых были получены из базальной части опухоли. Разработанная шкала достигала AUC в обучающей и тестовой выборках значений 0,913 и 0,874 соответственно. Добавление к текстурным характеристикам морфологического параметра (размера образования) несколько повышало значения AUC до 0,922 и 0,876 [21].

В работе, включающей данные 36 пациентов, C.S. Lim и соавт. сравнивали возможности ТА T2-ВИ и ADC в местном стадировании заболевания. Интересно, что работа основывалась на двух вариантах 2D сегментации — самой опухоли и прилежащей к ней паравезикальной клетчатки [23]. По данным многофакторного регрессионного анализа энтропия была единственным статистически различающимся показателем между опухолями категорий  $\leq T2$  и  $\geq T3$ , а также опухолями категорий  $T1$  и  $\geq T2$ . В отличие от вышеописанной работы A. Razik и соавт., при настоящем исследовании показатели согласованности ТП не зависели от применения фильтров Лапласа–Гаусса. Авторы полагают, что показатели энтропии напрямую коррелируют со степенью гетерогенности и агрессивности новообразования, а также делают вывод о том, что ТА может помочь в определении местной стадии РМП. Среди ограничений своей работы исследователи отмечают выполнение у всех пациентов MPT после TUR, а также различную напряжённость магнитного поля сканеров (1,5 и 3 Тл) [23].

#### ТЕКСТУРНЫЙ АНАЛИЗ КТ-ИЗОБРАЖЕНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Возможности компьютерной томографии (КТ) в оценке начальных стадий внепузырного распространения опухоли ограничены. По сей день поиск отдалённых метастазов — первостепенная задача КТ-исследований. Однако в последние годы появляются крупные исследовательские работы, в которых рассмотрено применение ТА в диагностике РМП.

Y. Cui и соавт. использовали ТП венозной фазы исследования в качестве маркеров прогнозирования мышечно-инвазивных форм РМП. Когорта из 188 пациентов была разделена на обучающую и тестовую выборки. Авторам удалось достичь точности модели, равной 0,98 [25].

Аналогичным образом R. Zhang и соавт. проанализировали 196 КТ-исследований в нефрографическую фазу. Авторы проводили 3D-сегментацию образований на аксиальных сканах, при этом в случае множественности опухолей для анализа отбиралась наиболее крупная из них. Из каждого образования было извлечено по 851 ТП. В итоге для построения моделей было отобрано лишь 12 ТП первого (original\_shape\_Sphericity, original\_shape\_Elongation, original\_shape\_Least-AxisLength) и второго порядков. Исследователи утверждают, что вероятность инвазии в мышечный слой была выше среди образований, форма которых была приближена к сферической. В результате было построено три модели — клиническая, радиомическая и комбинированная. Именно комбинированная модель показала наибольшую точность в предикции мышечной инвазии (AUC — 0,89). Однако показатели изолированной радиомической модели были также высоки (AUC — 0,85). В комбинированную модель входили радиомические признаки (RadScore) и данные степени дифференцировки образования (high-grade/low-grade) [26].

В отличие от предыдущих работ, J. Ren и соавт. изучали возможности радиомики КТ-урографических исследований с соответствующей оценкой экскреторной фазы. Авторы проанализировали 296 изображений и применили предварительную обработку последних, задавая фиксированный размер вокселя ( $1 \times 1 \times 1$  мм<sup>3</sup>) и масштабируя размер пикселя до 0,1. Построенная на основе искусственной нейронной сети модель достигла чувствительности 0,89 и специфичности 0,93 в диагностике мышечно-инвазивного РМП [27].

Q. Jing и соавт. выполнили мультифазный ТА 204 толстосрезовых КТ-изображений. С помощью 54 показателей нативной, кортико-медуллярной и нефрографической фаз [8 показателей первого порядка (firstOrderFeatures), 3 — формы (shapeFeatures), 43 — второго порядка] удалось

разграничить высокодифференцированные и низкодифференцированные формы РМП (AUC — 0,79, точность — 0,71, чувствительность — 0,68, специфичность — 0,73). Помимо этого, были построены три модели, базирующиеся на изолированном анализе каждой фазы и имеющие следующие результаты: AUC — 0,70, 0,74 и 0,75 для нативной, кортико-медуллярной и нефрографической фаз соответственно. Преследуя цель повысить эффективность модели, авторами также была разработана комбинированная клиничко-радиомическая модель, показавшая превосходство над радиомической (AUC — 0,90, точность — 0,79, чувствительность — 0,81, специфичность — 0,77). В состав комбинированной модели путём логистического регрессионного анализа вошли два независимых предиктора прогнозирования степени дифференцировки РМП — возраст пациента и RadScore. К ограничениям данной работы могут быть отнесены толстые срезы изображений (5–6 мм). Кроме того, авторы не применяли предварительную обработку изображений, что, вероятно, могло сказаться на невысоких значениях площади под кривой в моделях, основанных лишь на ТП [28].

## ОБСУЖДЕНИЕ

### ПРИМЕНЕНИЕ ТЕКСТУРНОГО АНАЛИЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ И ОТДАЛЁННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Несмотря на развитие технологий эндоскопической визуализации (фотодинамической диагностики, узкополосной визуализации), а также модификацию хирургической техники, исходы пациентов после цистэктомии по-прежнему остаются невысокими: общая 5-летняя выживаемость составляет около 60% [29].

Общепринятыми стандартными методами оценки риска развития рецидива и прогрессирования РМП без мышечной инвазии после макроскопически полной ТУР являются две модели — классификация Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC) и схема Испанской группы по онкологической урологии (Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico, CUETO) [30, 31]. К недостаткам данных моделей, основанных на клиничко-гистологических параметрах, относятся невысокая дискриминативная способность в отношении прогноза рецидива, а также высокая вероятность переоценки рисков.

В том числе в настоящее время не существует надёжного метода прогнозирования ответа на неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) до или во время её применения.

Всё вышеизложенное подталкивает научное сообщество к изучению радиомики как нового подхода к оценке клинических исходов РМП. Поиск современных прогностических маркеров важен для более прецизионного отбора пациентов, которые будут реагировать на НАХТ. Во многом это обусловлено высокой токсичностью цисплатина (препарата, рекомендуемого для ХТ).

В научном мире проводился ряд исследований возможностей ТА для динамического контроля терапии [32, 33]. Первыми возможности радиомики в прогнозировании ответа на НАХТ при РМП изучили К.Н. Cha и соавт. Они проанализировали КТ 82 пациентов до и после трёх циклов ХТ, показав точность модели, равную 0,7. Несмотря на анализ контрольных КТ после трёх циклов ХТ, авторы ожидают, что обученные модели могут быть применимы в любой клинически значимый момент времени для своевременной коррекции и отмены лечения ещё до появления токсических эффектов [34].

Построение номограммы для прогнозирования безрецидивной выживаемости у пациентов после частичной резекции мочевого пузыря или радикальной цистэктомии проведено в исследовании Q. Cai и соавт. Авторы включили в исследование данные 80 МРТ и проанализировали 4 импульсные последовательности (T2-ВИ, ДВИ, ИКД и постконтрастные изображения) [35].

### ОГРАНИЧЕНИЯ, ТРУДНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОМИКИ

Широкому внедрению ТА в клиническую практику препятствует отсутствие стандартизации и унифицированности рабочего процесса [34, 36]. Результаты одного из исследований, посвящённого изучению воспроизводимости ТП МРТ-изображений, показали, что для получения надёжных характеристик параметры настроек предварительной обработки могут различаться в зависимости от типа импульсной последовательности [37].

Критическим и спорным моментом радиомики является процесс сегментации. Считается, что полуавтоматическая сегментация предпочтительнее ручной и показывает большую воспроизводимость ТП, а также снижает временные затраты. Воспроизводимость сегментации также во многом может зависеть от типа опухоли и её расположения [38].

Известно, что различные типы стандартизации изображений по-разному влияют на воспроизводимость одного и того же ТП или группы ТП [39].

Согласованность ТП в той или иной степени различна в зависимости от применяемого типа ПО, что ограничивает взаимозаменяемость программ. Пакеты специализированных программ могут разрабатываться для анализа определённого диапазона значений пикселей или для конкретного типа тканей. Таким образом, оценка изображений, выходящих за предполагаемые аналитические рамки, может не отображать истинную текстуру тканей [40].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время радиомика представляет собой новый инструмент неинвазивной диагностики. В онкоурологии использование радиомики перспективно для оценки местной стадии заболевания, определения степени дифференцировки опухоли, а также в прогнозировании отдалённых клинических исходов. Безусловно, принятию ТА и широкому внедрению данного метода в клиническую практику должны предшествовать многоцентровые рандомизированные исследования.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Приложение 1.** Обобщённые данные наиболее крупных исследований, посвящённых текстурному анализу МРТ-изображений при раке мочевого пузыря. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD633363-4221933>

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.А. Коваленко — сбор и анализ литературных данных, написание текста статьи; В.Е. Синицын — концепция и дизайн работы, анализ литературных данных, редактирование статьи; В.С. Петровичев — концепция и дизайн работы, анализ литературных данных.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Supplement 1.** Generalized the largest studies based on texture analysis of MRI in bladder cancer. DOI: <https://doi.org/10.17816/DD633363-4221933>

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

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

**Authors' contribution.** All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). A.A. Kovalenko — collection and analysis of literary data, writing the text of the article; V.E. Sinitsyn — concept and design of the work, analysis of literary data, editing the article; V.S. Petrovichev — concept and design of the work, analysis of literary data.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Panebianco V., Narumi Y., Altun E., et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System) // European Urology. 2018. Vol. 74, N 3. P. 294–306. doi: 10.1016/j.eururo.2018.04.029
2. Wang Z., Shang Y., Luan T., et al. Evaluation of the value of the VI-RADS scoring system in assessing muscle infiltration by bladder cancer // Cancer Imaging. 2020. Vol. 20, N 1. P. 26. doi: 10.1186/s40644-020-00304-3
3. Cumberbatch M.G.K., Foerster B., Catto J.W.F., et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review // European Urology. 2018. Vol. 73, N 6. P. 925–933. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.014

4. Parekh V., Jacobs M.A. Radiomics: a new application from established techniques // *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. 2016. Vol. 1, N 2. P. 207–226. doi: 10.1080/23808993.2016.1164013
5. van Timmeren J.E., Cester D., Tanadini-Lang S., et al. Radiomics in medical imaging—"how-to" guide and critical reflection // *Insights Imaging*. 2020. Vol. 11. P 91. doi: 10.1186/s13244-020-00887-2
6. Bologna M., Corino V., Mainardi L. Technical Note: Virtual phantom analyses for preprocessing evaluation and detection of a robust feature set for MRI-radiomics of the brain // *Medical Physics*. 2019. Vol. 46, N 11. P. 5116–5123. doi: 10.1002/mp.13834
7. Moradmand H., Aghamiri S.M.R., Ghaderi R. Impact of image preprocessing methods on reproducibility of radiomic features in multimodal magnetic resonance imaging in glioblastoma // *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2020. Vol. 21, N 1. P.179–190. doi: 10.1002/acm2.12795
8. Shafiq-ul-Hassan M., Zhang G.G., Latifi K., et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels // *Medical Physics*. 2017. Vol. 44, N 3. P. 1050–1062. doi: 10.1002/mp.12123
9. Li X., Ma Q., Tao C., et al. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of small masses (<4 cm) of renal oncocytoma from clear cell renal cell carcinoma // *Abdom Radiol*. 2021. Vol. 46, N 11. P. 5240–5249. doi: 10.1007/s00261-021-03213-6
10. Chu L.C., Park S., Soleimani S., et al. Classification of pancreatic cystic neoplasms using radiomic feature analysis is equivalent to an experienced academic radiologist: a step toward computer-augmented diagnostics for radiologists // *Abdom Radiol*. 2022. Vol. 47, N 12. P. 4139–4150. doi: 10.1007/s00261-022-03663-6
11. Marusyk A., Janiszewska M., Polyak K. Intratumor Heterogeneity: The Rosetta Stone of Therapy Resistance // *Cancer Cell*. 2020. Vol. 37, N 4. P. 471–484. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.007
12. Mayerhoefer M.E., Materka A., Lants G., et al. Introduction to Radiomics // *Journal of Nuclear Medicine*. 2020. Vol. 61, N 4. P. 488–495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893
13. Yip S.S.F., Aerts H.J.W.L. Applications and limitations of radiomics // *Phys. Med. Biol*. 2016. Vol. 61, N 13. P. R150. doi: 10.1088/0031-9155/61/13/R150
14. Wang J., Shen L., Zhong H., et al. Radiomics features on radiotherapy treatment planning CT can predict patient survival in locally advanced rectal cancer patients // *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9. P. 15346. doi: 10.1038/s41598-019-51629-4
15. Oikonomou A., Khalvati F., Tyrrell P.N., et al. Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. P. 4003. doi: 10.1038/s41598-018-22357-y
16. Horvat N., Veeraraghavan H., Khan M., et al. MR Imaging of Rectal Cancer: Radiomics Analysis to Assess Treatment Response after Neoadjuvant Therapy // *Radiology*. 2018. Vol. 287, N 3. P. 833–843. doi: 10.1148/radiol.2018172300
17. Xu S., Yao Q., Liu G., et al. Combining DWI radiomics features with transurethral resection promotes the differentiation between muscle-invasive bladder cancer and non-muscle-invasive bladder cancer // *European Radiology*. 2020. Vol. 30. P. 1804–1812. doi: 10.1007/s00330-019-06484-2
18. Xu X., Zhang X., Tian Q., et al. Quantitative Identification of Nonmuscle-Invasive and Muscle-Invasive Bladder Carcinomas: A Multiparametric MRI Radiomics Analysis // *Magn. Reson. Imaging*. 2019. Vol. 49, N 5. P. 1489–1498. doi: 10.1002/jmri.26327
19. Wang H., Hu D., Yao H., et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI for the preoperative evaluation of pathological grade in bladder cancer tumors // *European Radiology*. 2019. Vol. 29, N 11. P. 6182–6190. doi: 10.1007/s00330-019-06222-8
20. Zhang X., Xu X., Tian Q., et al. Radiomics assessment of bladder cancer grade using texture features from diffusion-weighted imaging // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2017. Vol. 46, N 5. P. 1281–1288. doi: 10.1002/jmri.25669
21. Zheng J., Kong J., Wu S., et al. Development of a noninvasive tool to preoperatively evaluate the muscular invasiveness of bladder cancer using a radiomics approach // *Cancer*. 2019. Vol. 125, N 24. P. 4388–4398. doi: 10.1002/cncr.32490
22. Xu X., Liu Y., Zhang X., et al. Preoperative prediction of muscular invasiveness of bladder cancer with radiomic features on conventional MRI and its high-order derivative maps // *Abdominal Radiology*. 2017. Vol. 42, N 7. P. 1896–1905. doi: 10.1007/s00261-017-1079-6
23. Lim C.S., Tirumani S., van der Pol C.B., et al. Use of Quantitative T2-Weighted and Apparent Diffusion Coefficient Texture Features of Bladder Cancer and Extravesical Fat for Local Tumor Staging

- After Transurethral Resection // American Journal of Roentgenology. 2019. Vol. 212, N 5. P. 1060–1069. doi: 10.2214/AJR.18.20718
24. Razik A., Das C.J., Sharma R., et al. Utility of first order MRI-Texture analysis parameters in the prediction of histologic grade and muscle invasion in urinary bladder cancer: a preliminary study // British Journal of Radiology. 2021. Vol. 94, N 1122. doi: 10.1259/bjr.20201114
25. Cui Y., Sun Z., Liu X., et al. CT-based radiomics for the preoperative prediction of the muscle-invasive status of bladder cancer and comparison to radiologists' assessment // Clinical Radiology. 2022. Vol. 77, N 6. P. e473–e482. doi: 10.1016/j.crad.2022.02.019
26. Zhang R., Jia S., Zhai L., et al. Predicting preoperative muscle invasion status for bladder cancer using computed tomography-based radiomics nomogram // BMC Medical Imaging. 2024. Vol. 24. P. 98. doi: 10.1186/s12880-024-01276-7
27. Ren J., Gu H., Zhang N., et al. Preoperative CT-based radiomics for diagnosing muscle invasion of bladder cancer // Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine. 2023. Vol. 54. P. 131. doi: 10.1186/s43055-023-01044-7
28. Jing Q., Yang L., Hu S., et al. Radiomics prediction of the pathological grade of bladder cancer based on multi-phase CT images // Research Square. 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-2385545/v1
29. Woźnicki P., Laqua F.C., Messmer K., et al. Radiomics for the Prediction of Overall Survival in Patients with Bladder Cancer Prior to Radical Cystectomy // Cancers. 2022. Vol. 14, N 18. P. 4449. doi: 10.3390/cancers14184449
30. Sylvester R.J., van der Meijden A.P., Oosterlinck W., et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials // European Urology. 2006. Vol. 49, N 3. P. 466–477. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031
31. Fernandez-Gomez J., Madero R., Solsona E., et al. Predicting Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression in Patients Treated With Bacillus Calmette-Guerin: The CUETO Scoring Model // Journal of Urology. 2009. Vol. 182, N 5. P. 2195–2203. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016
32. Zhang X., Wang Y., Zhang J., et al. Development of a MRI-Based Radiomics Nomogram for Prediction of Response of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy // Front. Oncol. 2022. Vol. 12. doi: 10.3389/fonc.2022.878499
33. Kimura K., Yoshida S., Tsuchiya J., et al. Usefulness of texture features of apparent diffusion coefficient maps in predicting chemoradiotherapy response in muscle-invasive bladder cancer // European Radiology. 2022. Vol. 32. P. 671–679. doi: 10.1007/s00330-021-08110-6
34. Cha K.H., Hadjiiski L., Chan H.P., et al. Bladder Cancer Treatment Response Assessment in CT using Radiomics with Deep-Learning // Scientific Reports. 2017. Vol. 7. P. 8738 doi: 10.1038/s41598-017-09315-w
35. Cai Q., Huang Y., Ling J., et al. Radiomics nomogram for predicting disease-free survival after partial resection or radical cystectomy in patients with bladder cancer // British Journal of Radiology. 2024. Vol. 97, N 1153. P. 201–209. doi: 10.1093/bjr/tqad010
36. Ibrahim A., Primakov S., Beuque M., et al. Radiomics for precision medicine: Current challenges, future prospects, and the proposal of a new framework // Methods. 2021. Vol. 188. P. 20–29. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.05.022
37. Wichtmann B.D., Harder F.N., Weiss K., et al. Influence of Image Processing on Radiomic Features From Magnetic Resonance Imaging // Investigative Radiology. 2023. Vol. 58, N 3. P. 199–208. doi: 10.1097/RLI.0000000000000921
38. Park J.E., Park S.Y., Kim H.J., et al. Reproducibility and Generalizability in Radiomics Modeling: Possible Strategies in Radiologic and Statistical Perspectives // Korean J Radiol. 2019. Vol. 20, N 7. P. 1124–1137. doi: 10.3348/kjr.2018.0070
39. Li Q., Bai H., Chen Y., et al. A Fully-Automatic Multiparametric Radiomics Model: Towards Reproducible and Prognostic Imaging Signature for Prediction of Overall Survival in Glioblastoma Multiforme // Scientific Reports. 2017. Vol. 7. P. 14331. doi: 10.1038/s41598-017-14753-7
40. Foy J.J., Armato S.G., Al-Hallaq H.A. Effects of variability in radiomics software packages on classifying patients with radiation pneumonitis // Journal of Medical Imaging. 2020. Vol. 7, N 1. P. 014504. doi: 10.1117/1.JMI.7.1.014504

## REFERENCES

1. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). *European Urology*. 2018;74(3):294–306. doi: 10.1016/j.eururo.2018.04.029
2. Wang Z, Shang Y, Luan T, et al. Evaluation of the value of the VI-RADS scoring system in assessing muscle infiltration by bladder cancer. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):26. doi: 10.1186/s40644-020-00304-3
3. Cumberbatch MGK, Foerster B, Catto JWF, et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *European Urology*. 2018;73(6):925–933. doi: 10.1016/j.eururo.2018.02.014
4. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development*. 2016;1(2):207–226. doi: 10.1080/23808993.2016.1164013
5. van Timmeren JE, Cester D, Tanadini-Lang S, et al. Radiomics in medical imaging-"how-to" guide and critical reflection. *Insights Imaging*. 2020;11:91. doi:10.1186/s13244-020-00887-2
6. Bologna M, Corino V, Mainardi L. Technical Note: Virtual phantom analyses for preprocessing evaluation and detection of a robust feature set for MRI-radiomics of the brain. *Medical Physics*. 2019;46(11):5116–5123. doi: 10.1002/mp.13834
7. Moradmand H, Aghamiri SMR, Ghaderi R. Impact of image preprocessing methods on reproducibility of radiomic features in multimodal magnetic resonance imaging in glioblastoma. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2020;21(1):179–190. doi: 10.1002/acm2.12795
8. Shafiq-ul-Hassan M, Zhang GG, Latifi K, et al. Intrinsic dependencies of CT radiomic features on voxel size and number of gray levels. *Medical Physics*. 2017;44(3):1050–1062. doi: 10.1002/mp.12123
9. Li X, Ma Q, Tao C, et al. A CT-based radiomics nomogram for differentiation of small masses (<4 cm) of renal oncocytoma from clear cell renal cell carcinoma. *Abdom Radiol*. 2021;46(11):5240–5249. doi: 10.1007/s00261-021-03213-6
10. Chu LC, Park S, Soleimani S, et al. Classification of pancreatic cystic neoplasms using radiomic feature analysis is equivalent to an experienced academic radiologist: a step toward computer-augmented diagnostics for radiologists. *Abdom Radiol*. 2022;47(12):4139–4150. doi: 10.1007/s00261-022-03663-6
11. Marusyk A, Janiszewska M, Polyak K. Intratumor Heterogeneity: The Rosetta Stone of Therapy Resistance. *Cancer Cell*. 2020;37(4):471–484. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.007
12. Mayerhoefer ME, Materka A, Langs G, et al. Introduction to Radiomics. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(4):488–495. doi: 10.2967/jnumed.118.222893
13. Yip SSF, Aerts HJWL. Applications and limitations of radiomics. *Phys. Med. Biol*. 2016;61(13):R150. doi: 10.1088/0031-9155/61/13/R150
14. Wang J, Shen L, Zhong H, et al. Radiomics features on radiotherapy treatment planning CT can predict patient survival in locally advanced rectal cancer patients. *Scientific Reports*. 2019;9:15346. doi: 10.1038/s41598-019-51629-4
15. Oikonomou A, Khalvati F, Tyrrell PN, et al. Radiomics analysis at PET/CT contributes to prognosis of recurrence and survival in lung cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *Scientific Reports*. 2018;8:4003. doi: 10.1038/s41598-018-22357-y
16. Horvat N, Veeraraghavan H, Khan M, et al. MR Imaging of Rectal Cancer: Radiomics Analysis to Assess Treatment Response after Neoadjuvant Therapy. *Radiology*. 2018;287(3):833–843. doi: 10.1148/radiol.2018172300
17. Xu S, Yao Q, Liu G, et al. Combining DWI radiomics features with transurethral resection promotes the differentiation between muscle-invasive bladder cancer and non-muscle-invasive bladder cancer. *European Radiology*. 2020;30:1804–1812. doi: 10.1007/s00330-019-06484-2
18. Xu X, Zhang X, Tian Q, et al. Quantitative Identification of Nonmuscle-Invasive and Muscle-Invasive Bladder Carcinomas: A Multiparametric MRI Radiomics Analysis. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2019;49(5):1489–1498. doi: 10.1002/jmri.26327
19. Wang H, Hu D, Yao H, et al. Radiomics analysis of multiparametric MRI for the preoperative evaluation of pathological grade in bladder cancer tumors. *European Radiology*. 2019. 29(11):6182–6190. doi: 10.1007/s00330-019-06222-8
20. Zhang X, Xu X, Tian Q, et al. Radiomics assessment of bladder cancer grade using texture features from diffusion-weighted imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2017;46(5):1281–1288. doi: 10.1002/jmri.25669

21. Zheng J, Kong J, Wu S, et al. Development of a noninvasive tool to preoperatively evaluate the muscular invasiveness of bladder cancer using a radiomics approach. *Cancer*. 2019;125(24):4388–4398. doi: 10.1002/cncr.32490
22. Xu X, Liu Y, Zhang X, et al. Preoperative prediction of muscular invasiveness of bladder cancer with radiomic features on conventional MRI and its high-order derivative maps. *Abdominal Radiology*. 2017;42(7):1896–1905. doi: 10.1007/s00261-017-1079-6
23. Lim CS, Tirumani S, van der Pol CB, et al. Use of Quantitative T2-Weighted and Apparent Diffusion Coefficient Texture Features of Bladder Cancer and Extravesical Fat for Local Tumor Staging After Transurethral Resection. *American Journal of Roentgenology*. 2019;212(5):1060–1069. doi: 10.2214/AJR.18.20718
24. Razik A, Das CJ, Sharma R, et al. Utility of first order MRI-Texture analysis parameters in the prediction of histologic grade and muscle invasion in urinary bladder cancer: a preliminary study. *British Journal of Radiology*. 2021;94(1122). doi: 10.1259/bjr.20201114
25. Cui Y, Sun Z, Liu X, et al. CT-based radiomics for the preoperative prediction of the muscle-invasive status of bladder cancer and comparison to radiologists' assessment. *Clinical Radiology*. 2022;77(6):e473–e482. doi: 10.1016/j.crad.2022.02.019
26. Zhang R, Jia S, Zhai L, et al. Predicting preoperative muscle invasion status for bladder cancer using computed tomography-based radiomics nomogram. *BMC Medical Imaging*. 2024;24:98. doi: 10.1186/s12880-024-01276-7
27. Ren J, Gu H, Zhang N, et al. Preoperative CT-based radiomics for diagnosing muscle invasion of bladder cancer. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2023;54(131). doi: 10.1186/s43055-023-01044-7
28. Jing Q, Yang L, Hu S, et al. Radiomics prediction of the pathological grade of bladder cancer based on multi-phase CT images. *Research Square*. 2022. doi: 10.21203/rs.3.rs-2385545/v1
29. Woźnicki P, Laqua FC, Messmer K, et al. Radiomics for the Prediction of Overall Survival in Patients with Bladder Cancer Prior to Radical Cystectomy. *Cancers*. 2022;14(18):4449. doi: 10.3390/cancers14184449
30. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 Bladder Cancer Using EORTC Risk Tables: A Combined Analysis of 2596 Patients from Seven EORTC Trials. *European Urology*. 2006;49(3):466–477. doi: 10.1016/j.eururo.2005.12.031
31. Fernandez-Gomez J, Madero R, Solsona E, et al. Predicting Nonmuscle Invasive Bladder Cancer Recurrence and Progression in Patients Treated With Bacillus Calmette-Guerin: The CUETO Scoring Model. *Journal of Urology*. 2009;182(5):2195–2203. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.016
32. Zhang X, Wang Y, Zhang J, et al. Development of a MRI-Based Radiomics Nomogram for Prediction of Response of Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer to Neoadjuvant Chemotherapy. *Front. Oncol*. 2022;12. doi: 10.3389/fonc.2022.878499
33. Kimura K, Yoshida S, Tsuchiya J, et al. Usefulness of texture features of apparent diffusion coefficient maps in predicting chemoradiotherapy response in muscle-invasive bladder cancer. *European Radiology*. 2022;32:671–679. doi: 10.1007/s00330-021-08110-6
34. Cha KH, Hadjiiski L, Chan HP, et al. Bladder Cancer Treatment Response Assessment in CT using Radiomics with Deep-Learning. *Scientific Reports*. 2017;7:8738. doi: 10.1038/s41598-017-09315-w
35. Cai Q, Huang Y, Ling J, et al. Radiomics nomogram for predicting disease-free survival after partial resection or radical cystectomy in patients with bladder cancer. *British Journal of Radiology*. 2024;97(1153):201–209. doi: 10.1093/bjr/tqad010
36. Ibrahim A, Primakov S, Beuque M, et al. Radiomics for precision medicine: Current challenges, future prospects, and the proposal of a new framework. *Methods*. 2021;188:20–29. doi: 10.1016/j.ymeth.2020.05.022
37. Wichtmann BD, Harder FN, Weiss K, et al. Influence of Image Processing on Radiomic Features From Magnetic Resonance Imaging. *Investigative Radiology*. 2023;58(3):199–208. doi: 10.1097/RLI.0000000000000921
38. Park JE, Park SY, Kim HJ, et al. Reproducibility and Generalizability in Radiomics Modeling: Possible Strategies in Radiologic and Statistical Perspectives. *Korean J Radiol*. 2019;20(7):1124–1137. doi: 10.3348/kjr.2018.0070

39. Li Q, Bai H, Chen Y, et al. A Fully-Automatic Multiparametric Radiomics Model: Towards Reproducible and Prognostic Imaging Signature for Prediction of Overall Survival in Glioblastoma Multiforme. *Scientific Reports*. 2017;7:14331. doi: 10.1038/s41598-017-14753-7
40. Foy JJ, Armato SG, Al-Hallaq HA. Effects of variability in radiomics software packages on classifying patients with radiation pneumonitis. *Journal of Medical Imaging*. 2020;7(1):014504. doi: 10.1117/1.JMI.7.1.014504

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

| *Автор, ответственный за переписку / *Corresponding author                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>*Коваленко Анастасия Андреевна;</b><br>адрес: Россия, г. Москва, 121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 15;<br>ORCID: 0000-0001-8276-3594;<br>eLibrary SPIN: 6158-0090;<br>e-mail: <a href="mailto:nastua_kovalenko@mail.ru">nastua_kovalenko@mail.ru</a> | <b>*Anastasia A. Kovalenko, MD;</b><br>address: 15 Marshala Timoshenko Str., 121359, Moscow, Russia;<br>ORCID: 0000-0001-8276-3594;<br>eLibrary SPIN: 6158-0090;<br>e-mail: <a href="mailto:nastua_kovalenko@mail.ru">nastua_kovalenko@mail.ru</a> |
| Соавторы                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор;</b><br>ORCID: 0000-0002-5649-2193;<br>eLibrary SPIN: 8449-6590;<br>e-mail: <a href="mailto:vsini@mail.ru">vsini@mail.ru</a>                                                                   | <b>Valentin E. Sinitsyn, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;</b><br>ORCID: 0000-0002-5649-2193;<br>eLibrary SPIN: 8449-6590;<br>e-mail: <a href="mailto:vsini@mail.ru">vsini@mail.ru</a>                                                           |
| <b>Петровичев Виктор Сергеевич, канд. мед. наук;</b><br>ORCID: 0000-0002-8391-2771;<br>eLibrary SPIN: 7730-7420;<br>e-mail: <a href="mailto:petrovi4ev@gmail.com">petrovi4ev@gmail.com</a>                                                              | <b>Victor S. Petrovichev, MD, Cand. Sci. (Medicine);</b><br>ORCID: 0000-0002-8391-2771;<br>eLibrary SPIN: 7730-7420;<br>e-mail: <a href="mailto:petrovi4ev@gmail.com">petrovi4ev@gmail.com</a>                                                     |

\*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author