

ПОЛУЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ НА ОСНОВЕ ХАРАКТЕРИСТИК КОНТУРА ШАРОВИДНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ В ЛЁГКИХ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА И ТУБЕРКУЛЁЗА

И.В. Молодкин^{1,2}, С.А. Рыжкин^{2,3,4,5}, Т.Р. Измайлов^{1,2}

¹ *Национальный медицинский хирургический центр им. Пирогова Минздрава РФ,
Москва*

² *Российская медицинская академия непрерывного профессионального
образования Минздрава РФ, Москва*

³ *Казанский Государственный медицинский университет Минздрава РФ, Казань*

⁴ *Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань*

⁵ *Академия наук Республики Татарстан, Казань*

APPLICATION OF SPECTRAL ANALYSIS TO OBTAIN CHARACTERISTICS OF THE CONTOUR OF CIRCULAR-SHAPED MASSES IN LUNGS SUITABLE FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

I.V. Molodkin^{1,2}, S.A. Ryzhkin^{2,3,4,5}, T.R. Izmailov^{1,2}

¹ *N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow, Russia*

² *Russian Medical Academy of Continues Professional Education, Moscow, Russia*

³ *Kazan State Medical University, Kazan, Russia*

⁴ *Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia*

⁵ *Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia*

Реферат

Цель: Вследовать количественные характеристики КТ-изображений контура шаровидных образований в лёгких на предмет получения биомаркеров для использования в дифференциальной диагностике между раком и туберкулёзом лёгких.

Материал и методы: Проведены исследования двумерного массива денситометрических параметров, полученных при обработке томографических медицинских изображений пациентов с верифицированными диагнозами. Рассмотрены заболевания легких – рак и туберкулез. В исследование включены данные 982 и 493 срезов с заболеваниями рака и туберкулёза соответственно. Предложен принцип построения контуров шаровидных образований в лёгких. С помощью спектрального анализа получены биомаркеры изображения: спектральная энтропия, мультиплетность, количество локальных максимумов, функция сигнатур полярного угла поворота радиус-вектора. Проанализирована статистическая значимость различий значений этих биомаркеров контуров шаровидных образований, при различных заболеваниях (раке и туберкулезе).

Результаты: Выявлены статистические различия биомаркеров при различных патологиях, что может позволить провести дифференциальную диагностику исследуемых заболеваний легких.

Заключение: Полученные биомаркеры шаровидных образований в легких могут войти в систему помощи врачу при диагностике. Следует помнить, что не существует единого диагностического признака, основанного на количественной характеристике изображения, который сразу бы определял вид патологии. Только набор таких функций позволит провести качественную диагностику.

Ключевые слова: радиомика, биомаркер изображения, компьютерная томография, медицинские изображения, контуры шаровидных образований лёгких, спектральный анализ, рак, туберкулёз, дифференциальная диагностика

Abstract

Purpose: To article examine the quantitative characteristics of the contour of spherical formations of the lungs for use in differential diagnosis.

Material and methods: Studies have been carried out on a two-dimensional array of densitometric parameters obtained by processing tomographic medical images of patients with verified diagnoses. The work examines lung diseases: cancer and tuberculosis. The study included data from 982 and 493 CT slices with cancer and tuberculosis, respectively. A principle is proposed for constructing the contours of spherical formations in the lungs. Using spectral analysis, quantitative characteristics of the contours were obtained: spectral entropy, multiplicity, number of local maxima, signature function of the polar angle of rotation of the radius vector. The statistical significance of the differences in the values of these characteristics of the contours of spherical formations in various diseases (cancer and tuberculosis) was analyzed.

Results: The work revealed statistical differences in the characteristics of the circuit in various pathologies, which may allow differential diagnosis of the lung diseases under study.

Conclusion: The obtained quantitative characteristics of spherical formations in the lungs can be included in the system of helping the doctor in diagnosis. It should be remembered that there is no single diagnostic sign based on the quantitative characteristics of the image, which would immediately determine the type of pathology. Only a set of such functions will allow for high-quality diagnostics.

Key words: radiomics, image biomarker, computed tomography, medical images, contour spherical formation of lungs, spectral analysis, cancer, tuberculosis, differential diagnosis

E-mail: tian.08@mail.ru

<https://doi.org/10.52775/1810-200X-2024-102-2-81-90>

Введение

Некоторые заболевания лёгких часто вызывают изменения, которые визуально выглядят как “шар” на медицинском (томографическом или рентгеновском) изображении. В медицинской практике такую патологию называют “шаровидное образование лёгких” (ШОЛ). Иными словами, под ШОЛ понимают патологическое образование в лёгких округлой формы. Это образование может быть как одиночным, так и множественным. Такие патологии могут быть вызваны, например, пневмонией, раком или туберкулёзом лёгких. Данные заболевания относятся к очень опасным и распространённым во всём мире [1].

В современном мире диагноз “рак” – один из самых страшных. По статистике 13 % всех смертей в мире приходится на это заболевание. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2018 г. от рака умерли 9,6 млн. человека, при этом от рака лёгких – 2,09 млн.

Как говорилось ранее, наряду с раком лёгких схожие симптомы имеет и туберкулёз лёгкого. Врач-рентгенолог изучает полученные результаты КТ и выявляет на них патологии.

При этом врач опирается, в основном, на качественные характеристики, выражающиеся в форме, структуре, размере, локализации образования. При этом некоторые заболевания имеют схожую структуру и не всегда удается визуально их разграничить. Необходимы объективные (т.е. не зависящие от диагноста) количественные методики дифференциальной диагностики патологий [2–4].

В современном мире большой отклик у научного сообщества нашла наука, исследующая изображения более глубоко и детально – радиомика. Радиомика – наука, совмещающая в себе радиологию, математическое моделирование и глубокое машинное обучение [5]. Для работы в этом направлении необходимо находить, вычислять и сопоставлять биомаркеры изображений (БМИ). БМИ – это некоторые параметры текстур исследуемых изображений, способные охарактеризовать различные патологические изменения. На основе БМИ появляется возможность провести не только качественное исследование медицинских изображений (таких как КТ, МРТ, УЗИ, ПЭТ), но и выделить некоторые количественные характеристики изображений – биомаркеры [6–8].

Единственной количественной характеристикой, которую наблюдает диагност при проведении компьютерной томографии, является денситометрический показатель. Он принадлежит определенным вокселям. Программа обработки изображений регистрирует денситометрические значения и их статистические характеристики для отмеченной области интереса (обычно это среднее значение и среднеквадратичное отклонение). Этих двух характеристик обычно недостаточно для постановки правильного диагноза. В большинстве случаев на основании одной характеристики на медицинских изображениях невозможно поставить правильный диагноз, необходимо увеличение количества объективных характеристик. Это позволяет провести дифференциальную диагностику [9–12].

Помимо оценки денситометрических характеристик, врач большое внимание уделяет краям образований в легких, их контуру. ШОЛ диагносты разделяют их по внешнему виду на “гладкие”, “фестончатые”, “бугристые” и т.д. [13–15]. Можно сделать вывод, что рентгенолог воспринимает этот признак как диагностический параметр и субъективно оценивает его. Необходимо ввести характеристики границы и оценить зависимость между получившимися БМИ и типом заболевания. Только с учетом этого можно будет использовать данный БМИ для проведения дифференциальной диагностики с помощью автоматизированной системы помощи врачу.

В данной работе рассчитаны и использованы количественные характеристики изображений границ отмеченной области интересов для пациентов с верифицированными диагнозами, а также представлен статистический анализ зависимости между полученными БМИ границы и видом заболевания. Это позволяет использовать эти БМИ для автоматизации дифференциации патологии легких с более достоверной диагностикой.

Материал и методы

Для данного исследования сформирована база данных пациентов с заболеваниями лёгких. Диагнозы пациентов, обследованных с помощью компьютерной томографии, были подтверждены специалистами. Подтверждение диагноза «рак легких» было проведено гистоло-

гически, а посев мокроты был сделан для подтверждения туберкулезного процесса в легких.

Процедура проведения компьютерной томографии проводилась на системе Asteion 4 (Toshiba Medical Systems) с характеристиками: шаг сканирования – 2,0 мм, напряжение – 80 кВ, ток на трубке 160 мА, свертка ядра FC01. Матрица – 512×512 элементов, DFOV – 40×40 см. Реконструкция срезов выполнена толщиной 2 мм, размером пиксела 0,4×0,4 мм. Визуальный анализ изображений проводился на профессиональном мониторе RA301W (Япония) с диагональю 29,8 дюйма и разрешением экрана 2560×1600 пикселей.

Рендеринг медицинских изображений осуществлялся с помощью программы Merge eFilm Workstation©. Эта программа помогает врачу-рентгенологу проводить анализ медицинских изображений и обнаруживать зоны поражения, оценивать масштабы и необходимый объём этого поражения. Затем данные пациента обрабатывались с помощью программы “Рентгенолог +” [16]. Она преобразует данные отмеченной области интереса из DICOM в текстовый файл с денситометрическим значением вокселей каждого изучаемого среза. Когда отмеченная область интересов становится матрицей чисел, её можно статистически проанализировать. Врачу и физику необходимо выбрать оптимальные границы рабочей области программы. Весь очаг поражения должен находиться внутри отмеченной области и, если возможно, не должен соприкасаться с границей области. Обычно отмеченный участок выбирается только при одном очаге поражения на каждом срезе (рис. 1).

Для каждого обследованного пациента получали набор срезов томографического изображения со всем объемом ШОЛ. Если объёмный очаг содержит информацию о заболевании пациента, это означает, что каждый срез этого очага также содержит эту информацию. Соответственно, база данных составляет 982 среза рака (получено от 49 больных) и 493 среза туберкулеза (получено от 26 больных).

Современные КТ-сканеры имеют обширный набор инструментов для работы с полученными медицинскими изображениями. В нашем случае имелась возможность автоматического оконтуривания по умолчанию. К сожалению, данная функция некорректно, по мнению врача, оконтуривала выделенную область ШОЛ. Прямоугольная матрица чисел Хаунсфилда для каждого среза использовалась для

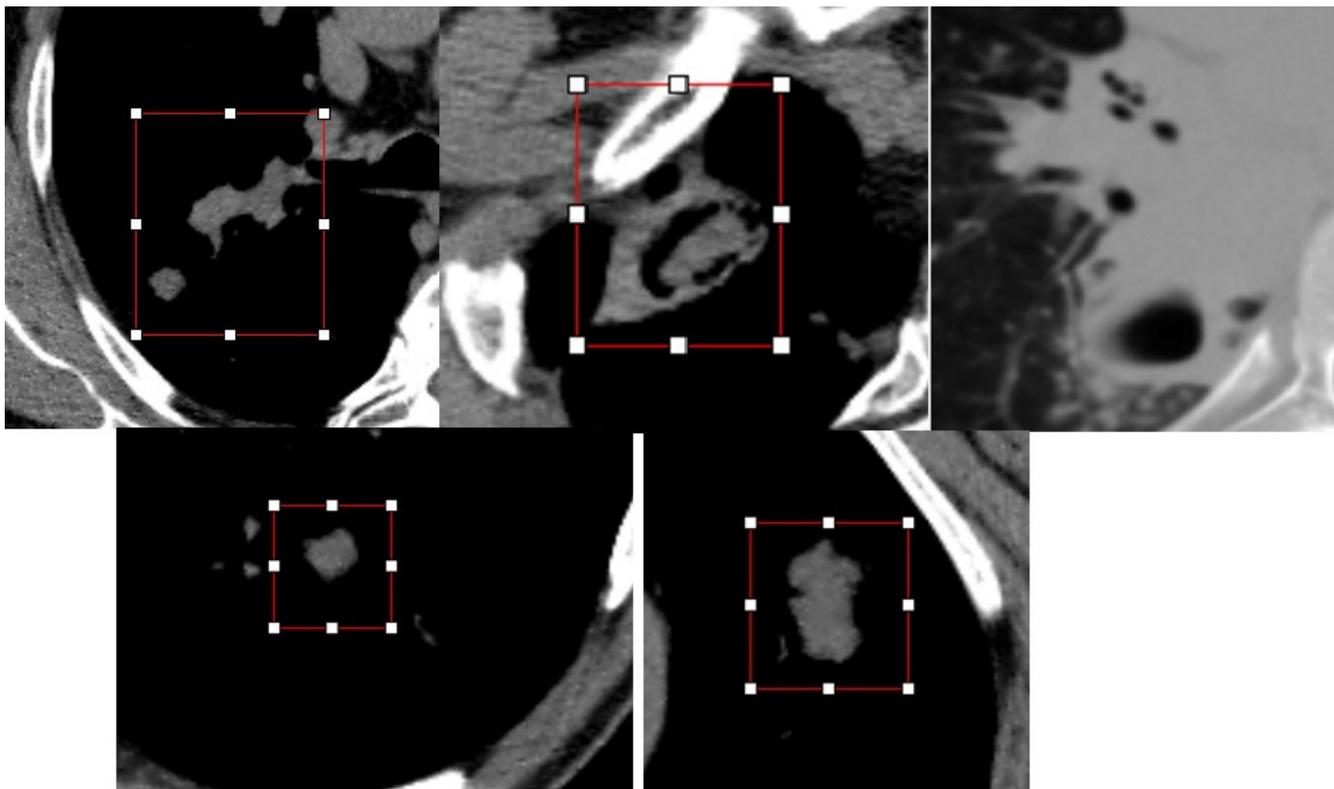


Рис. 1. Формы контура исследованных ШОЛ

создания контуров ШОЛ. По изображению была произведена визуальная оценка границы и выбрано значение денситометрического показателя (Z_0). По словам врача, это соответствовало вокселу экспериментальной границы (Z_0). Пороговое значение Z_0 подбиралось экспериментально, т.е. рентгенолог и физик вводили значения в программу для обрисовки границы и визуально оценивали полученное наложенное изображение (рис. 2). Если полученный контур не отображал реального положения границы ШОЛ, выбиралось новое значение Z_0 и процедура повторялась, пока не будет достигнуто приемлемое сходство экспериментального контура с границей ШОЛ. После этого все воксели, денситометрический показатель которых был больше Z_0 , оценивались как 1, а воксели с индексом меньше Z_0 – как 0. Задача автоматического выбора значения Z_0 не ставилась. Выбранное значение Z_0 использовалось для каждого среза. Как следствие, из исходного изображения создавали бинарное изображение. В бинарном изображении граница уже сформирована (рис. 3). На рис. 2 показано визуальное бинарное изображение области инте-

ресов с границей ШОЛ (i, j – координаты на изображениях).

Для описания совокупности характеристик границы поражения на медицинском

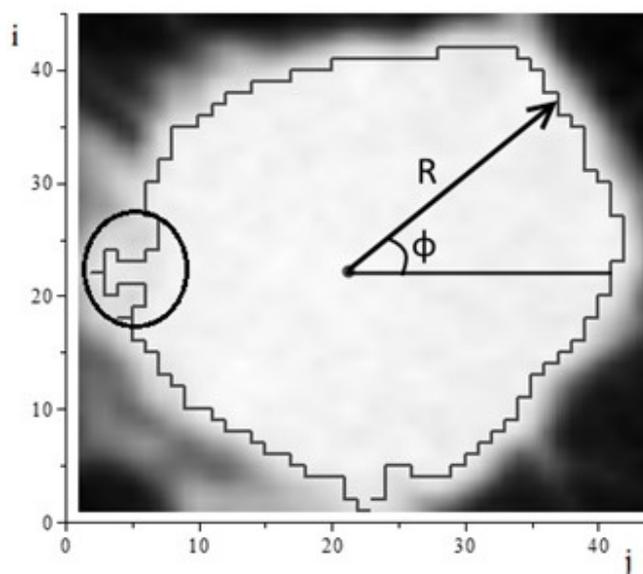


Рис. 2. Пример образования “петель” в контуре ШОЛ и описание его в полярных координатах

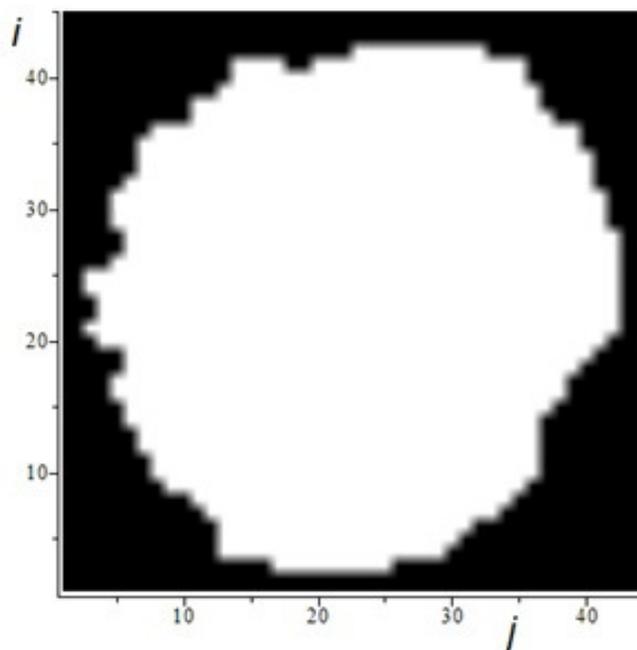


Рис. 3. Пример получаемого бинарного изображения контура

изображении использовался вектор в полярных координатах, исходящий из центра масс фигуры, ограниченного экспериментальным контуром (рис. 2).

Центр масс фигуры определяется следующим образом:

$$x_c = \frac{\sum i \cdot Z(i, j)}{\sum Z(i, j)}, \quad y_c = \frac{\sum j \cdot Z(i, j)}{\sum Z(i, j)}. \quad (1)$$

В (1) $Z(i, j)$ — денситометрический показатель ткани в точке плоскости с координатами i и j . Суммирование производится по всем i_n и j_n .

Были рассчитаны величины радиус-вектора $R(n)$ и векторного угла $\varphi(n)$:

$$R(n) = \sqrt{(j_n - x_c)^2 + (i_n - y_c)^2}, \quad n = 1, \dots, N, \quad (2)$$

$$\varphi(n) = \arccos\left(\frac{j_n}{R_n}\right), \quad n = 1, \dots, N. \quad (3)$$

Вычисление характеристик, описанных выше, проводилось для каждого контура автоматически с применением программы, созданной в математическом пакете Maple©. Совокупность величин радиус-вектора $R(n)$ и векторного угла $\varphi(n)$ были названы сигнатурой выбранного контура [17]. На рис. 4 представлены примеры сигнатур радиус-вектора для ШОЛ (рис. 4А) и для эллипса (рис. 4Б). На основе этого БМИ можно ввести количественные характеристики исследуемого контура, а значит и получить реальные диагностические параметры.

Каждый локальный максимум сигнатуры угла соответствует изменению направления вращения радиус-вектора $R(n)$. В форме контура это проявляется в виде незамкнутой “петли”, вытянутой под некоторым углом по отношению к радиус-вектору. Чем больше количество петель, тем сложнее анализируемый контур. Таким образом, по количеству локальных максимумов M сигнатуры можно оценить сложность контура ШОЛ.

Теперь рассмотрим сигнатуру угла (рис. 5). Обратим внимание на тот факт, что

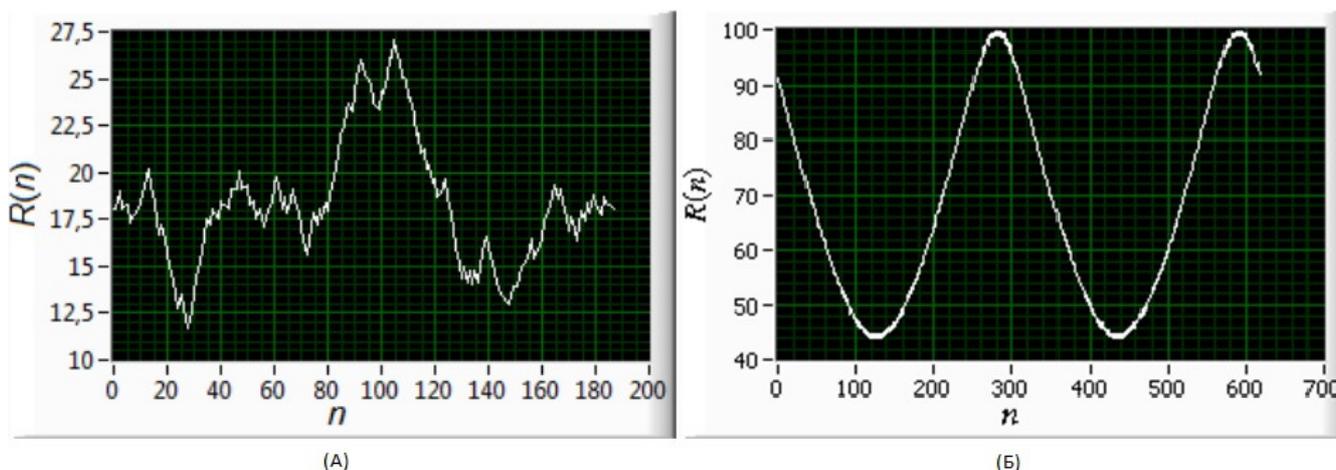


Рис. 4. Примеры сигнатур радиус-вектора: А – сигнатура ШОЛ, Б – сигнатура эллипса

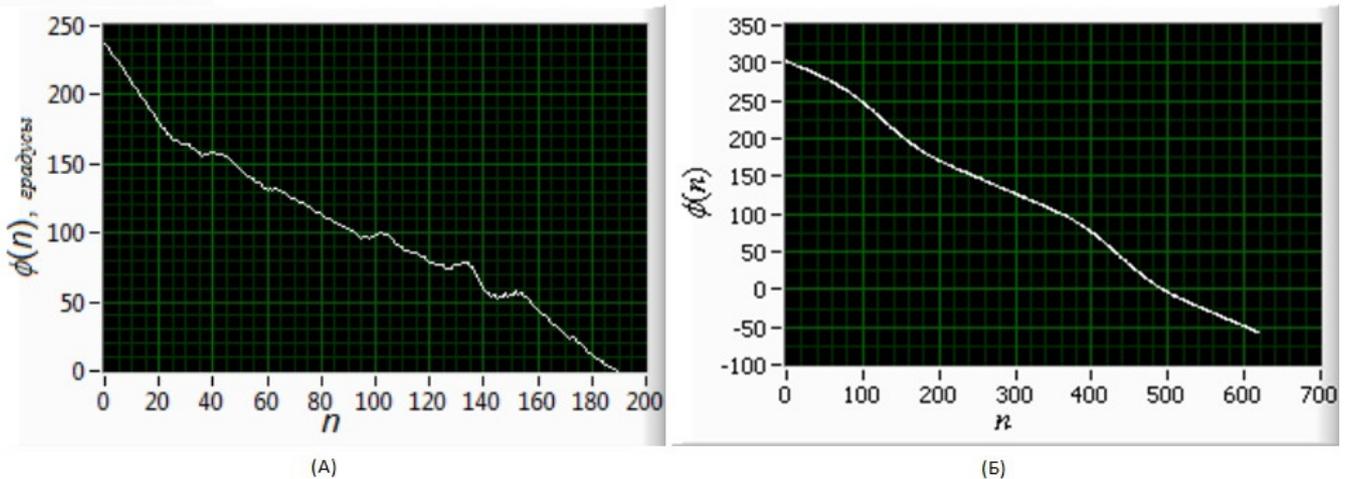


Рис. 5. Примеры сигнатуры угла: А – сигнатура ШОЛ, Б – сигнатура эллипса

сигнатура угла сложного контура уменьшается немонотонно.

Действительно, при сравнении с простыми симметричными фигурами (круг, эллипс), которым соответствует периодические сигнатуры радиус-вектора, видна сложность сигнатуры ШОЛ (не симметричного). Из чего можно сделать вывод о возможности оценки сложности контура по степени периодичности. Спектральную плотность мощности $S^*(k)$ сигнатуры $R^*(n)$ найдем из выражения:

$$\begin{aligned} S^*(k) &= E\left\{|F(R^*(n))|^2\right\} = \\ &= \frac{1}{N} \left| \sum_{n=0}^{N-1} R^*(n) \cdot e^{-\frac{ikn}{N}} \right|^2 \cdot \Delta n^2 = \\ &= \frac{1}{N} \left| \sum_{n=0}^{N-1} R^*(n) \cdot e^{-\frac{ikn}{N}} \right|^2, \end{aligned} \quad (5)$$

где k – номер гармоники спектра ($k=0\dots(N-1)/2$), символом E обозначено математическое ожидание, а символом F – дискретное преобразование Фурье.

Перед вычислением $S^*(k)$ проведём процедуру центрирования для уменьшения относительной погрешности оценки мощности гармоник спектра с $k>0$. Для нахождения доли мощности сигнатур, приходящейся на гармонику k , выполним нормировку спектральной плотности мощности $S(k)$:

$$S(k) = \frac{S^*(k)}{\sum_{k=1}^{(N-1)/2} S^*(k)}. \quad (6)$$

Данная характеристика имеет зависимость от вида контура, что продемонстрировано на рис. 6, а значит, может быть использована в качестве диагностического параметра.

Один из методов также основан на расчете радиуса сигнатуры спектральной плотности мощности. С помощью такой плотности мощности рассчитывается энтропия $H(S(k))$ для радиуса k сигнатур гармонии:

$$H = - \sum_{k=0}^{(N-1)/2} S(k) \cdot \ln S(k). \quad (7)$$

При детальном рассмотрении данной сигнатуры было выдвинуто предположение о возможном наличии количественных характеристик, связанных с этими сигнатурами. Модифицированная информационная энтропия Шеннона (H) содержит информацию о контуре и включает в себя информацию об изменении скорости перемещения радиус-вектора по контуру. Однако, анализ числа петель (M) отображает иную информацию. Для увеличения количества анализируемых диагностических параметров было принято решение исследовать новый параметр, представляющий собой умножение двух независимых величин: M и H . Назовем полученный диагностический БМИ – мультиплетностью (MH).

Все перечисленные БМИ, а именно: энтропия сигнатуры границы радиус-вектора, мультиплетность, максимальное значение нормативной мощности спектральной плотности и количество локальных максимумов рассчитывались по денситометрическому значению каждого воксела, входящего в состав контура.

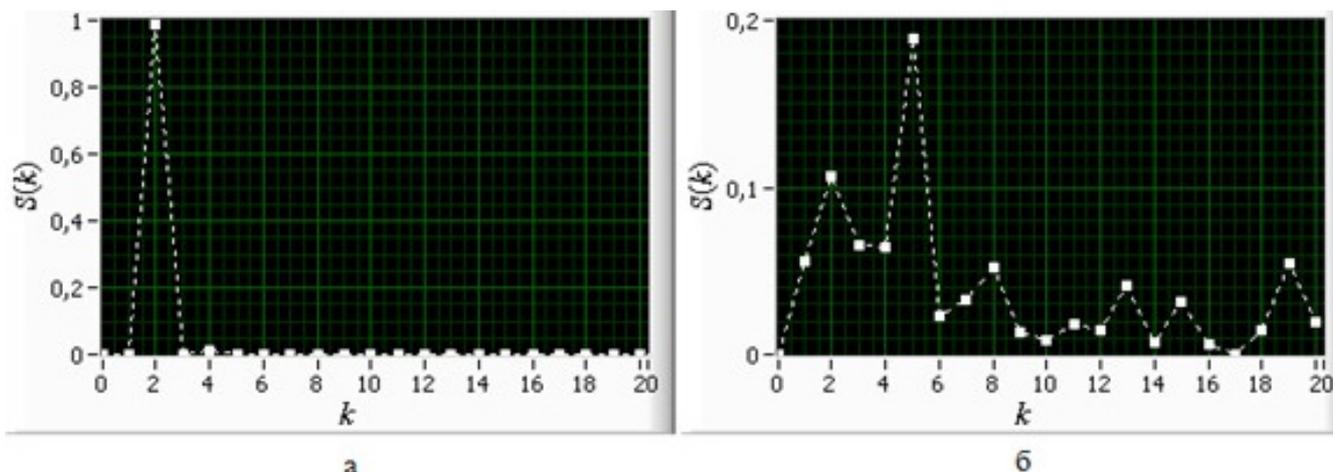


Рис. 6. Пример нормированной спектральной плотности мощности сигнатур $R(n)$ контуров, где k – номер гармоники спектра (а – контур простой формы “эллипс”, б – контур сложной формы “губка”)

Расчеты проводились на персональном компьютере в автоматическом режиме с использованием программ на языках Maple© и LabVIEW© [17].

Результаты

Для проведения статистического анализа каждый отдельный пациент получал набор срезов, включающих в себя исследуемое ШОЛ. Далее проводился расчёт всех БМИ для каждого среза пациента. Полученные таким образом посрезно БМИ составляли один набор данных для конкретного заболевания и анализировались в статистической программе. Некоторые статистические данные образцов по диагностическим БМИ представлены в табл. 1.

Исследованные БМИ были проанализированы на нормальность распределения в программе STATISTICA© по критериям Шапиро–Уилки. Было показано, что эти выбор-

ки маловероятно могут быть получены из нормального распределения (это означает, что тест на нормальность не пройден). Этот тест представлен ниже для энтропии гармоник сигнатуры радиус-вектора (рис. 7). Мы видим визуальное сходство с нормальным распределением, оно нам кажется странным. Однако, статистическая оценка с использованием критериев хи-квадрат показала, что изучаемые характеристики маловероятно будут иметь нормальное распределение. В связи с этим было предложено разработать тест для проверки возможности использования изучаемых БМИ для дифференциальной диагностики ШОЛ с использованием параметрической статистики (из-за визуального сходства) и непараметрической статистики (из-за подтверждённого статистически отсутствия нормальности).

Нулевая гипотеза означает, что изучаемые БМИ для разных верифицированных диагнозов соотносятся с одной общей совокупностью. Это означает, что установленные коли-

Таблица 1

Значения исследуемых параметров для наблюдаемых типов заболевания

Исследуемый параметр	Тип заболевания	Среднее значение	Стандартная погрешность среднего
Количество локальных максимумов, М	Рак	5,789	0,174
	Туберкулёз	5,012	0,098
Энтропия сигнатуры радиус-вектора контура, Н	Рак	1,337	0,014
	Туберкулёз	1,117	0,011
Мультиплетность, МН	Рак	7,797	0,259
	Туберкулёз	5,758	0,140
Значение максимума нормированной спектральной плотности мощности, S	Рак	0,573	0,006
	Туберкулёз	0,647	0,004

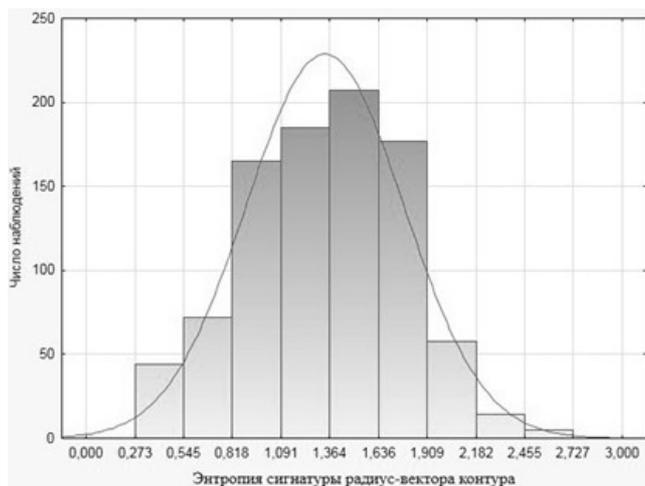


Рис. 7. Проверка на нормальность характеристики энтропия сигнатуры радиус-вектора контура (рак) в программе STATISTICA

ческие характеристики границы неразличимы для разных видов заболеваний. Если нулевая гипотеза будет принята, предполагаемые БМИ будут бесполезны для диагностики. Результаты испытаний по критерию Стьюдента представлены в табл. 2.

Для непараметрического статистического теста мы использовали критерии Манна–Уитни, этот результат также представлен в табл. 2.

Обсуждение

Из результатов видно, что критерий Стьюдента позволяет опровергнуть нулевую гипотезу для всех характеристик при условии, что распределения изучаемых БМИ подчиняются нормальному закону. В этом случае все исследуемые характеристики контура могут быть диагностическими.

Как видно из табл. 2, результаты проверки нулевой гипотезы о предполагаемой возможности изучаемых БМИ контуров неоднозначны. Последние три БМИ указанных заболеваний статистически различны и могут быть диагностическими параметрами. Большую вероятность ошибки первого рода (более $p_{crit}=0,05$) имеет БМИ количества локальных максимумов по критериям Манна–Уитни, что говорит о его невозможности использования в дифференциальной диагностике.

Заключение

- ✓ Если не использовать гипотезу о нормальности граничных характеристик (не подтверждена статистически), БМИ “величина локального максимума” имеет большую вероятность ошибки первого рода (0,14). Это означает, что мы не можем утверждать, что оно статистически различимо для разных заболеваний. Данное обстоятельство не позволяет использовать этот параметр в дифференциальной диагностике.
- ✓ Остальные три БМИ статистически различны для исследуемых заболеваний и могут быть использованы в дифференциальной диагностике.
- ✓ Для постановки правильного диагноза необходимо полагаться на набор диагностических параметров, а не на одну характеристику. Данный подход может быть реализован в автоматизированной системе помощи врачу. Теперь для помощи врачу в системе доступна совокупность параметров, которая включает в себя хорошо изученные параметры: денситометрическое значение, относительное стандартное отклонение денситометрического значения и некоторые новые параметры, такие как: фрактальная размерность, энтропия радиус-векторной сигнатуры.

Таблица 2

Результаты проверки нулевой гипотезы (STATISTICA©)

Исследуемый параметр	t-статистика	Вероятность ошибки первого рода для критерия Стьюдента	Вероятность ошибки первого рода для критерия Манна–Уитни
Количество локальных максимумов, М	2,82	$4,9 \times 10^{-3}$	0,14
Энтропия сигнатуры радиус-вектора контура, Н	8,57	0	0
Мультиплетность, МН	5,01	0	0
Значение максимума нормированной спектральной плотности мощности, S	7,43	0	0

ры, количество локальных максимум, кратность, максимальное значение нормативной мощности спектральной плотности. Расширение количественных характеристик медицинских изображений делает дифференциальную диагностику более качественной и достоверной.

- ✓ Заболевания, которые мы рассматриваем в данной статье, не единственные, при которых используется анализ медицинских изображений. Контурные БМИ могут быть использованы для диагностики других схожих заболеваний.

Список литературы

1. Розенштраух ЛС, Виннер МГ. Дифференциальная рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания и средостения. Руководство для врачей. RUGRAM. 2013.350. Rozenshtraukh LS, Vinner MG. Differential x-ray diagnosis of diseases of the respiratory system and mediastinum. Guide for doctors. RUGRAM. 2013.350 (In Russ.).
2. Коновалов ВК, Лобанов МН, Леонов СЛ, Шайдук АМ, Колмогоров ВГ, Домбровский АА. Способ количественной оценки структуры шаровидных образований легких при мультиспиральной компьютерной томографии. Вестник Алтайской науки. 2013; 2 (1): 149-52. Konovalov VK, Lobanov MN, Leonov SL, Shayduk AM, Kolmogorov VG, Dombrovsky AA. A method for quantitative assessment of the structure of spherical formations of the lungs using multislice computed tomography. Bulletin of Altai Science. 2013; 2 (1): 149-52. (In Russ.).
3. Dobrescu R, Dobrescu M, Mocanu M, Popescu D. Medical images classification for skin cancer diagnosis based on combined texture and fractal analysis. WSEAS TRANSACTIONS on BIOLOGY and BIOMEDICINE. 2010; 7 (3): 223-32.
4. Календер В. Компьютерная томография. М.: Техносфера, 2006. Kalender V. Computed tomography. Technosphere, 2006. (In Russ.).
5. Литви АА, Буркин ДА, Кропинов АА, Парамзин ФН. Радиомика и анализ текстур цифровых изображений в онкологии (обзор). Современные технологии в медицине. 2021; 13 (2): 97. Litvin AA, Burkin DA, Kropinov AA, Paramzin FN. Radiomics and Digital Image Texture Analysis in Oncology (Review). Actual Technologies in Medicine. 2021; 13 (2): 97 (In Russ.) <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.2.11>.
6. Avanzo M, Stancanello J, El Naqa I. Beyond imaging: the promise of radiomics. Phys Med. 2017; 38: 122-39, <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.071>.
7. Liu Z, Wang S, Dong D, Wei J, Fang C, Zhou X, et al. The applications of radiomics in precision diagnosis and treatment of oncology: opportunities and challenges. Theranostics. 2019; 9 (5): 1303-22, <https://doi.org/10.7150/thno.30309>.
8. Огнерубов НА, Шатов ИА, Шатов АВ. Радиогеномика и радиомика в диагностике злокачественных опухолей: обзор литературы. Вестник Тамбовского университета 2017; 22 (6-2): 1453-60. Ognrubov NA, Shatov AV, Shatov IA. Radiogenomics and radiomics in the diagnostics of malignant tumours: a literary review. Bulletin of Tambov University. Series: Natural and Technical Sciences. 2017; 22 (6-2); 1453-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.20310/1810-0198-2017-22-6-1453-1460>.
9. Шайдук АМ, Молодкин ИВ. Оценка количества диагностических параметров для дифференциации заболеваний лёгких. Медицинская физика. 2015; (2): 48-51. Shayduk AM, Molodkin IV. Estimate of the number of diagnostic parameters for statistical differentiation lung disease. Medical Physics. 2015; (2): 48-51. (In Russ.).
10. Власов ПВ. Лучевая диагностика заболеваний органов грудной клетки. Видар-М. 2008. Vlasov PV. Radiation diagnostics of diseases of the thoracic organs. Vidar-M, 2008. (In Russ.).
11. Хофер М. Компьютерная томография. Базовое руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное. Медицинская литература. 2008. Hofer M. Computed tomography. Basic Guide. 2nd edition, revised and expanded. Medical literature, 2008. (In Russ.).
12. Al-Kadi OS, Watson D. Texture analysis of aggressive and nonaggressive lung tumor ce ct images. IEEE Trans Biomed Eng. 2008; 55 (7): 1822-30.
13. Povoroznyuk AI, Emelyanova AV. System of processing of medical images in radiology on

- the basis of the fractal analysis. Bulletin NTU "KPI". 2014; 35 (1078): 147-51.
14. Кириллова ОА, Кошечкина НА, Волкова ЛД, Захарова ЕВ. Дифференциально-диагностические критерии лучевой диагностики интрапаравертебральных опухолей различного гистогенеза у детей. Материалы Всероссийского конгресса лучевых диагностов. МЕДИ Экспо, 2007.
Kirillova OA, Koshechkina NA, Volkova LD, Zakharova EV. Differential diagnostic criteria for radiological diagnosis of intraparavertebral tumors of various histogenesis in children. Materials of the All-Russian Congress of Radiation Diagnosticians. MEDI Expo. 2007. (In Russ.).
15. Линденбратен ЛД, Королюк ИП. Медицинская радиология и рентгенология (Основы лучевой диагностики и лучевой терапии): Учебник. Медицина. 2003.
Lindenbraten LD, Korolyuk IP. Medical Radiology and Radiology (Basics of radiation diagnostics and radiation therapy): Textbook. Medicine, 2003. (In Russ.).
16. Ворона ОИ, Леонов СЛ, Коновалов ВК, Шайдук АМ. Получение параметров компьютерных изображений. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2013613849. Дата регистрации 17 апреля 2013 г.
Vorona OI, Leonov SL, Konovalov VK, Shaiduk AM. Obtaining parameters of computer images. Certificate of state registration of the computer program No. 2013613849. Registration date April 17, 2013. (In Russ.).
17. Шайдук АМ, Леонов СЛ, Коновалов ВК, Останин СА, Молодкин ИВ. Программа для построения и расчёта параметров контура шаровидных образований лёгких по томографическому изображению. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018663198. Дата регистрации 23 октября 2018.
Shaiduk AM, Leonov SL, Konovalov VK, Ostainin SA, Molodkin IV. A program for constructing and calculating the parameters of the contour of spherical formations of the lungs from a tomographic image. Certificate of state registration of the computer program No. 2018663198. Registration date October 23, 2018. (In Russ.).