

# Оценка распространенности рака шейки матки с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии

Тарачкова Е.В.<sup>1,\*</sup>, Николаев Э.В.<sup>1</sup>, Шориков М.А.<sup>2</sup>, Панов В.О.<sup>1,2</sup>, Тюрин И.Е.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России,

ул. Баррикадная, 2, Москва, 123242, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское ш., 24, Москва, 115448, Российская Федерация

## Резюме

**Цель.** Повышение эффективности диагностики и оценки местной распространенности опухолевого процесса при раке шейки матки с помощью всех модальностей мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ).

**Материал и методы.** В исследование включена 31 пациентка (средний возраст  $45 \pm 11$  лет) с гистологически верифицированным малоинвазивным раком шейки матки (РШМ), которым было проведено оперативное лечение. Применяли следующие модальности: T2-взвешенное изображение (T2-ВИ), T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), T1-ВИ с динамической МРТ с контрастным усилением (ДМРТ КУ).

**Результаты.** Измеренные расстояния достоверно отличаются от истинных ( $p < 0,05$ ), полученных по данным морфологического исследования. С учетом моделей, построенных на основе линейной регрессии, были разработаны поправочные формулы. Лучшая модальность для установления наличия инвазии РШМ в параметрии и вычисления реальной глубины инвазии – T1-ВИ с ДМРТ КУ (использовались изображения, полученные на 100-125-й секунде после введения магнитно-резонансного контрастного средства), несколько хуже – ДВИ с построением ИКД-карт (при специфичности 91% чувствительность ДМРТ КУ – 95%, ДВИ с ИКД – 90%) и T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и без него.

**Заключение.** Количественная оценка распространенности рака шейки матки на параметрии по результатам комплексного мпМРТ представляется возможным и высокоточным методом.

**Ключевые слова:** рак шейки матки; мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; диффузионно-взвешенное изображение; глубина инвазии.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Тарачкова Е.В., Николаев Э.В., Шориков М.А., Панов В.О., Тюрин И.Е. Оценка распространенности рака шейки матки с помощью мультипараметрической магнитно-резонансной томографии. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2019; 100 (5): 298–303. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-298-303>

Статья поступила 04.02.2019

После доработки 01.06.2019

Принята к печати 05.07.2019

## Estimation of the Extent of Cervical Cancer Using Multiparametric Magnetic Resonance Imaging

Elena V. Tarachkova<sup>1,\*</sup>, Eduard V. Nikolaev<sup>1</sup>, Maksim A. Shorikov<sup>2</sup>,  
Vadim O. Panov<sup>1,2</sup>, Igor' E. Tyurin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Barrikadnaya, 2, Moscow, 123242, Russian Federation

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation Kashirskoe sh., 24, Moscow, 115478, Russian Federation

## Abstract

**Objective.** To increase the efficiency of diagnosis and estimation of the local extent of a tumor process in cervical cancer (CC) using all modalities of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI).

**Subjects and methods.** Examinations were made in 31 patients (mean age  $45 \pm 11$  years) with histologically verified minimally invasive CC, who underwent surgical treatment. The investigators used the following modalities: T2 weighted imaging (T2WI); T2WI with fat signal suppression; diffusion-weighted image (DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) mapping; T1WI with dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI).

**Results.** The measured distances significantly differed from the true ones obtained from the morphological findings ( $p < 0.05$ ). With allowance made for the built linear regression models, the investigators generated correction formulas. The best modality of MRI in establishing the presence of parametrial invasion in CC and in measuring the actual depth of invasion was T1WI with DCE-MRI (using the images obtained 100–125 seconds after MRI contrast medium administration); the slightly worse modality was DWI with ADC mapping (with a specificity of 91%, the sensitivities of DCE-MRI and DWI with ADC mapping were 95% and 90%, respectively), and T2WI with and without fat signal suppression.

**Conclusion.** Quantitative analysis of the extent of CC in the parametrium according to the results of complex mpMRI seems to be a possible and highly accurate method.

**Keywords:** cervical cancer; multiparametric magnetic resonance imaging; diffusion-weighted imaging; depth of invasion.

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

**Funding.** The study had no sponsorship.

**For citation:** Tarachkova E.V., Nikolaev E.V., Shorikov M.A., Panov V.O., Tyurin I.E. Estimation of the extent of cervical cancer using multiparametric magnetic resonance imaging. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2019; 100 (5): 298–303 (in Russ.). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2019-100-5-298-303>

Received 04.02.2019

Revised 01.06.2019

Accepted 05.07.2019

## Введение

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин рак шейки матки (РШМ) занимает третье место.

Смертность от РШМ в среднем по России на 2010 г. была в 2,8 раза ниже, чем заболеваемость [1]. При этом РШМ – единственное заболевание среди злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, определение стадии которого проводится преимущественно на основе результатов традиционных для данной области исследований: гинекологического осмотра с дальнейшей цитологической и гистологической верификацией, а также цисто- и ректоскопии и, при необходимости, экскреторной урографии [2]. Но результаты указанных исследований часто не позволяют достоверно оценить распространенность опухолевого процесса. Трудности связаны с оценкой истинных размеров опухоли, распространения ее на параметрий, стенки таза, а также с выявлением состояния регионарных лимфоузлов.

По данным Z. Kraljević et al. (2013 г.) [3], частота диагностических ошибок при сопоставлении результатов клинического и гистологического исследований увеличивается в зависимости от стадии РШМ: 25% при I–II стадиях и 65–90% при III–IV стадиях. В стадировании РШМ IB1–IV стадий в настоящее время все чаще используется магнитно-резонансная томография (МРТ). По данным S. Virat et al. (2003 г.) [4], общая точность МРТ в определении стадии инвазивного РШМ составляет 77–90%. Кроме того, диагностические возможности МРТ служат основой для планирования лучевой терапии – основного метода лечения первичного местно-распространенного РШМ [5]. Широкое применение получили диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением карт измеряемого

коэффициента диффузии (ИКД), что показано S.H. Neo et al. (2013 г.) [6]. В то же время методики получения этих изображений и их параметры различны в разных клиниках и на МР-томографах разных производителей, что затрудняет их стандартизацию. В.Г. Труфанов и др. (2008 г.) [7] отмечают распространенное в последнее время при РШМ использование динамической МРТ с контрастным усилением (ДМРТ КУ). Вместе с тем в литературе приводятся взаимоисключающие данные о накоплении магнитно-резонансного контрастного средства (МРКС) опухолью. В настоящее время появился интерес к поиску новой методической модальности МРТ, способной расширить информационный диапазон для решения клинических задач диагностики и планирования лечения РШМ.

Изложенные факты стали основными и определяющими для выполнения исследования по изучению возможностей комплексного использования при раке шейки матки различных модальностей МРТ, составляющих мультипараметрическую МРТ (мпМРТ).

Целью настоящего исследования является повышение эффективности диагностики и оценки местной распространенности опухолевого процесса при РШМ с помощью всех модальностей мпМРТ.

Были поставлены следующие задачи: оценить возможности ДВИ с построением ИКД-карт в определении глубины инвазии РШМ, определить значимость ДМРТ КУ при оценке глубины инвазии при РШМ, оптимизировать алгоритм выполнения модальностей мпМРТ в диагностике РШМ.

## Материал и методы

Работа проведена на материале обследования 31 пациентки НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина

в возрасте от 23 до 78 лет (средний возраст  $45 \pm 11$  лет) с гистологически верифицированным малоинвазивным РШМ, которым было проведено оперативное лечение.

Исследования были выполнены на аппаратах Magnetom Espree® 1.5T, Magnetom Skyra® 3.0T (Siemens, ФРГ) с использованием многоканальной гибкой 12-элементной приемной катушки «для тела», которую укладывали на область малого таза пациенток, размещенных в приборе в положении supine (на спине), центрация на 2–3 см выше лобка больной. При анализе данных были использованы следующие последовательности:

1) T2-взвешенное изображение (T2-ВИ) на основе импульсной последовательности (ИП) Turbo Spin Echo (T2-ВИ TSE) с частотным подавлением сигнала жировой ткани и без него в трех ортогональных проекциях (сагиттальной, коронарной и косой аксиальной проекции перпендикулярно шейке матки), со следующими параметрами: поле зрения 320 мм, матрица изображения  $384 \times 384$ , толщина среза 3 мм, количество накоплений 1, фактор ускорения 17, TR/TE 6300–8000 мс / 132 мс;

2) ДВИ на основе эхопланарной ИП с подавлением сигнала жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт, со следующими параметрами: поле зрения 400 мм, матрица изображения  $96 \times 196$ , толщина среза от 3 до 4 мм, количество накоплений 6, TR/TE 370 мс / 82 мс, *b*-фактор 50, 800;

3) T1-ВИ на основе градиентного эха с помощью трехмерной (3D) ИП VIBE (3D VIBE) с частотным подавлением сигнала жировой ткани в аксиальной проекции до введения МРКС, со следующими параметрами: поле зрения 240 мм, матрица изображения  $243 \times 320$ , толщина среза 2 мм, количество накоплений 1, TR/TE/flip angle 5,94 мс / 2,08 мс /  $10^\circ$ ;

4) T1-ВИ на основе сверхбыстрого 3D-градиентного эха с помощью ИП TWIST (3D TWIST) при неполном заполнении матрицы *k*-пространства в процессе динамического исследования (keyhole imaging) и частотным подавлением сигнала жировой ткани в аксиальной проекции (35 динамических серий по 4,8 с) с введением МРКС, со следующими параметрами: поле зрения 260 мм, матрица изображения  $192 \times 256$ , толщина среза 3 мм, количество накоплений 1, TR/TE/flip angle 4,6 мс / 186 мс /  $12^\circ$ , процент сбора центральной и периферической части *k*-пространства  $A = 51\%$  и  $B = 21\%$ , с последующим вычитанием МР-томограмм до контрастирования из соответствующих томограмм, полученных в различное время после введения МРКС, что позволяет уменьшить зависимость от неоднородности подавления МР-сигнала жировой ткани и более точно определить зоны на-

копления МРКС; общее время наблюдения – около 2,5 мин (125 с) после появления МРКС в опухоли;

5) T1-ВИ 3D VIBE с частотным подавлением сигнала жировой ткани в аксиальной проекции после введения МРКС, с теми же параметрами, что и до введения МРКС: поле зрения 240 мм, матрица изображения  $243 \times 320$ , толщина среза 2 мм, количество накоплений 1, TR/TE/flip angle 5,94 мс / 2,08 мс /  $10^\circ$ , с последующим вычитанием МР-томограмм до контрастирования из полученных томограмм в отсроченную фазу, что позволяет уменьшить зависимость от неоднородности подавления МР-сигнала жировой ткани и более точно определить зоны накопления МРКС.

При проведении ДМРТ КУ внутривенно болюсно вводили водорастворимое внеклеточное 1,0-молярное МРКС гадобутирол (Гадовист®, Bayer, Германия) в дозе 7,5 мл, независимо от веса пациента. Общее время введения составляло не более 3 с.

На рабочей станции или МР-томографе выполняли вычитание (субтракцию) интенсивности МР-томограмм тканей малого таза до контрастирования из томограмм, полученных в различные фазы контрастирования после внутривенного введения МРКС. На основе полученных таким образом изображений строили графики изменения интенсивности сигнала в интересующих участках ткани шейки матки в зависимости от времени.

На изображениях всех модальностей (для ДМРТ КУ использовали изображения, полученные на 100–125-й секунде) измеряли наибольшее расстояние, на которое выявляется распространение опухоли в параметрий. Точность результатов определяли при сравнении с данными гистологического исследования по оценке врастания опухоли в параметрий (в миллиметрах).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программного пакета Addinsoft XLSTAT. Помимо описательной статистики применяли следующие методы: критерий Уилкоксона для зависимых выборок при оценке различий между количественными признаками, линейная регрессия по Пирсону с оценкой коэффициента ковариации  $r^2$ , построение ROC-кривых для оценки чувствительности и специфичности, качества бинарной классификации. При оценке модели с помощью ROC-кривой определяли площадь (AUC).

## Результаты

При сравнении было выявлено, что на всех типах изображения измеренные расстояния достоверно отличаются от истинных ( $p < 0,05$ ), полученных по данным морфологического исследования.

Тем не менее с помощью мПМРТ были установлены критические значения измеренной глубины инвазии для различных модальностей при оптими-

## Показатели для оценки вrastания в параметрий на различных типах магнитно-резонансных изображений

| Показатель                                                     | T2-ВИ        | T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани | ДВИ         | ИКД-карты   | T1-ВИ с ДМРТ КУ |
|----------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| Критическое расстояние, мм                                     | 4            | 4                                            | 4           | 4           | 3               |
| Чувствительность, % (95% ДИ)                                   | 100 (80–100) | 100 (80–100)                                 | 90 (68–98)  | 90 (68–98)  | 95 (74–100)     |
| Специфичность, % (95% ДИ)                                      | 82 (50–95)   | 82 (50–95)                                   | 91 (59–100) | 91 (59–100) | 91 (60–100)     |
| Площадь под ROC-кривой                                         | 0,98         | 0,98                                         | 0,98        | 0,98        | 0,98            |
| Коэффициент ковариации с данными гистологического исследования | 0,78         | 0,85                                         | 0,85        | 0,85        | 0,92            |

зации по максимуму суммы чувствительности и специфичности. При значениях измеренной глубины инвазии, равных представленным в таблице или больше них, указанные чувствительность и специфичность мпМРТ свидетельствуют о наличии вrastания РШМ в параметрии. Статистические данные приведены в таблице.

Точная глубина инвазии (ГИ, мм), соответствующая данным морфологического исследования, с учетом построенных моделей на основе линейной регрессии может быть вычислена по следующим формулам:

$$ГИ = 0,5 \times ГИ_{МРТ} - 1,1 \text{ для T2-ВИ;}$$

$$ГИ = 0,5 \times ГИ_{МРТ} - 1,2 \text{ для T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани;}$$

$$ГИ = 0,7 \times ГИ_{МРТ} - 1,0 \text{ для ДВИ;}$$

$$ГИ = 0,7 \times ГИ_{МРТ} - 1,0 \text{ для ИКД-карт;}$$

$$ГИ = 0,8 \times ГИ_{МРТ} - 0,8 \text{ для T1-ВИ с ДМРТ КУ (наиболее точно).}$$

**Клинический пример**

Пациентка А. 37 лет поступила в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина с жалобами на кровянистые

выделения из половых путей и боли внизу живота. При поступлении была осмотрена гинекологом, поставлен диагноз РШМ T162NxM0, выявлена экзофитная форма роста, влагалищно-параметральный вариант. По результатам трансвагинального ультразвукового исследования данных за распространение на параметрий и своды влагалища не выявлено. Пациентке была проведена мпМРТ, по ее результатам было выявлено минимальное пришеечное распространение на параметрий от 3 до 12 мм (рис. 1–3). На всех изображениях показана измеренная дистанция вrastания опухолевой ткани в параметрий (в сантиметрах). Результаты T1-ВИ при ДМРТ КУ наилучшим образом соотносятся с показателями инвазии, измеренными по результатам гистологического исследования.

В дальнейшем было выполнено радикальное оперативное вмешательство – расширенная экстирпация матки по Вергейму с последующей гистологической верификацией послеоперационного материала (заключение: плоскоклеточный рак с инвазией до 3 мм).

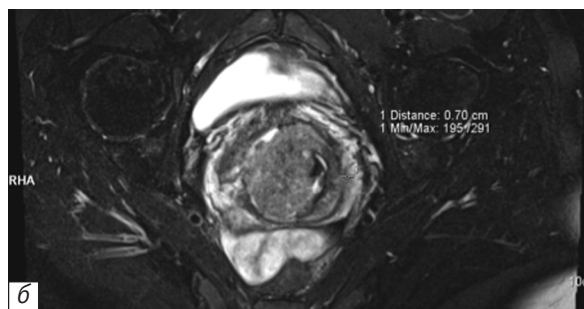
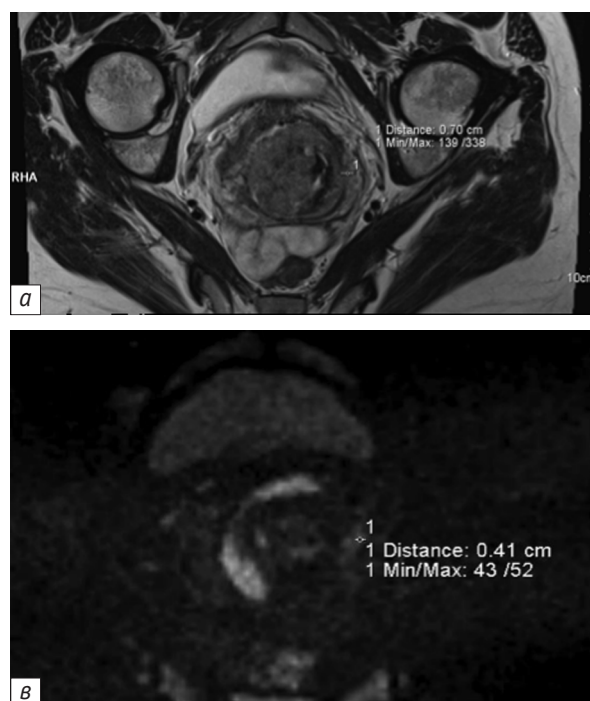


Рис. 1. МРТ органов малого таза. По левой (а) и правой (б, в) полуокружностям шейки матки видны зоны инвазии с несколько повышенным сигналом:

а – T2-ВИ без подавления МР-сигнала от жировой ткани, без контрастного усиления в косой аксиальной проекции; б – T2-ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани, без контрастного усиления в косой аксиальной проекции; в – ДВИ в косой аксиальной проекции



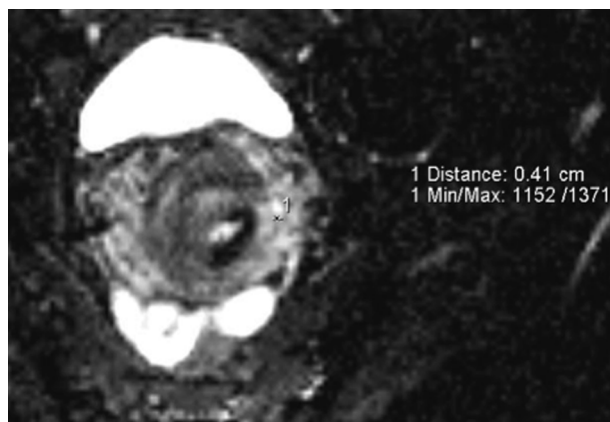


Рис. 2. МРТ органов малого таза. ИКД-карта в косой аксиальной проекции. По правой полуокружности шейки матки видна зона инвазии со сниженным сигналом по отношению к окружающим тканям

### Обсуждение

Как удалось выяснить, с помощью мпМРТ возможно как установить наличие инвазии РШМ в параметров, так и вычислить реальную глубину инвазии. Наилучшая модальность для решения этой задачи – Т1-ВИ с ДМРТ КУ (мы использовали изображения, полученные на 100–125-й секунде после введения МРКС), несколько хуже – ДВИ с построением ИКД-карт (при специфичности 91% чувствительность ДМРТ КУ – 95%, ДВИ с ИКД – 90%) и, наконец, Т2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани и без него. Последние отличаются очень высокой чувствительностью, но недостаточно специфичны и нередко могут давать ложноположительный результат.

Тем не менее, несмотря на возможность выявления близкой к реальной глубины инвазии, как было ранее показано в литературе, МР-изображения имеют тенденцию несколько переоценивать распространенность опухоли в связи с наличием перитуморального отека или, возможно, более высокого тонуса мышц матки *in vivo* по сравнению с послеоперационным материалом, который слу-

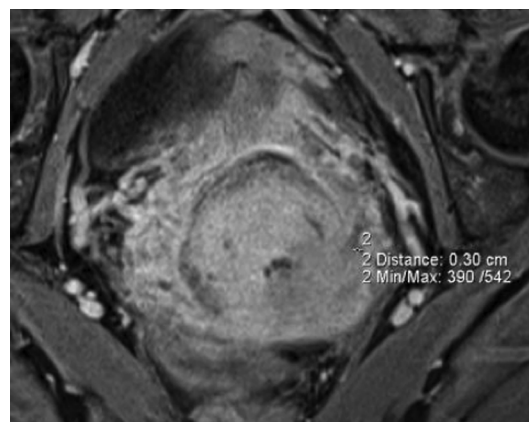


Рис. 3. Динамическая МРТ органов малого таза. Т1-ВИ с подавлением МР-сигнала от жировой ткани, с контрастным усилением в косой аксиальной проекции. По правой полуокружности шейки матки видна зона инвазии, характеризующаяся пониженным сигналом или накоплением МРКС по сравнению с окружающими тканями

жит причиной более выраженного пролабирования опухолевой ткани в жировую клетчатку.

Данная тенденция к переоценке может быть учтена при помощи выявленных в настоящем исследовании поправочных формул.

### Заключение

Количественная оценка распространенности рака шейки матки на параметров по результатам комплексного мпМРТ-исследования представляется достоверным и высокоспецифичным методом. Мультипараметрическая МРТ позволяет выявлять наличие инвазии в параметров с чувствительностью и специфичностью более 90%. Наилучшими показателями чувствительности и специфичности (91% и 95%) обладает Т1-ВИ с ДМРТ КУ. Глубина врастания на МР-изображениях несколько превышает выявляемую на гистологическом исследовании, однако возможно вычисление истинной глубины инвазии с учетом поправочных формул (с наилучшим результатом при ДМРТ КУ).

### Литература [References]

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. *Онкогинекология*. 2012; 1: 18–23.  
[Aksel E.M. Statistics of malignant tumors of female reproductive system. *Onkoginekologiya (Gynecologic Oncology)*. 2012; 1: 18–23 (in Russ.).]
2. Rockall A.G., Ghosh S., Alexander-Sefre F., Babar S., Younis M.T.S., Naz S. et al. Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA? *Gynecol. Oncol.* 2006; 101 (2): 244–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.10.012
3. Kraljević Z., Visković K., Ledinsky M., Zdravec D., Grbavac I., Bilandzija M. et al. Primary uterine cervical cancer: correlation of preoperative magnetic resonance imaging and clinical staging (FIGO) with histopathology findings. *Coll. Antropol.* 2013; 37 (2): 561–8.
4. Bipat S., Glas A.S., van der Velden J., Zwiderman A.H., Bossuyt P.M., Stoker J. Computed tomography and magnetic resonance imaging in staging of uterine cervical carcinoma: a systematic review. *Gynecol. Oncol.* 2003; 91 (1): 59–66. DOI: 10.1016/S0090-8258(03)00409-8
5. Fields E.C., Weiss E. A practical review of magnetic resonance imaging for the evaluation and management of cervical cancer. *Radiat. Oncol.* 2016; 11: 15. DOI: 10.1186/s13014-016-0591-0
6. Heo S.H., Jeong Y.Y., Shin S.S., Kim J.W., Lim H.S., Lee J.H. et al. Apparent diffusion coefficient value of diffusion-weighted imaging for hepatocellular carcinoma:

correlation with the histologic differentiation and the expression of vascular endothelial growth factor. *Korean J. Radiol.* 2010; 11 (3): 295–303. DOI: 10.3348/kjr.2010.11.3.295

7. Труфанов В.Г., Панов В.О. (ред.) Руководство по лучевой диагностике в гинекологии. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2008. [Trufanov V.G., Panov V.O. (Eds.) Guide to radiology in gynecology. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2008 (in Russ.).]

## Сведения об авторах | Information about the authors

**Тарачкова Елена Владимировна\***, к. м. н., ассистент кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

E-mail: e.v.tarachkova@yandex.ru

**Николаев Эдуард Владимирович**, клинический ординатор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

**Шориков Максим Андреевич**, аспирант ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Панов Вадим Олегович**, к. м. н., доцент кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; вед. науч. сотр. рентгенодиагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Тюрин Игорь Евгеньевич**, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; вед. науч. сотр. рентгенодиагностического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Elena V. Tarachkova\***, Cand. Med. Sc., Assistant Professor, Chair of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation

E-mail: e.v.tarachkova@yandex.ru

**Eduard V. Nikolaev**, Resident Physician, Chair of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation

**Maksim A. Shorikov**, Postgraduate, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Vadim O. Panov**, Cand. Med. Sc., Associate Professor, Chair of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Radiology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation

**Igor' E. Tyurin**, Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Radiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation; Leading Researcher, Radiology Department, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russian Federation