

## ЦИТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Комаров П.И.<sup>1</sup>, Украинец Р.В.<sup>2,3</sup>, Коновалова Т.В.<sup>4</sup>, Корнева Ю.С.<sup>2,5,6</sup>, Абросимов С.Ю.<sup>2</sup>

### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИСТ ЯИЧНИКА С ПОМОЩЬЮ ИСКУССТВЕННЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ (ПИЛОТНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Финансовый университет при Правительстве РФ», 214018, г. Смоленск, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, 214018, Смоленск, Россия;

<sup>3</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», отделение клинической патологии № 3; 214019, г. Смоленск, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», 119454, г. Москва, Россия;

<sup>5</sup>СПБ ГБУЗ «Городская больница №26», 196247, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>6</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Россия

*Цель исследования – разработать аппарат на основе искусственных нейронных сетей для дифференциальной диагностики эндометриоидных кист яичника и других кистозных новообразований (кисты жёлтого тела, фолликулярные кисты) на основании ряда количественных показателей общего анализа крови. Из базы данных ОГБУЗ «Клиническая больница скорой медицинской помощи» города Смоленска отобраны 89 пациенток с диагнозом «эндометриоидная киста яичника» и 47 пациенток с диагнозами «фолликулярная киста яичника» и «киста жёлтого тела» (диагноз в каждом случае подтверждён послеоперационным гистологическим исследованием; добровольное информированное согласие пациенток на исследование получено). Оценивали следующие входные показатели: возраст, количество эритроцитов (RBC), количество гемоглобина (Hb), количество тромбоцитов (PLT), абсолютное количество лейкоцитов (WBC), абсолютное и процентное количество нейтрофилов (NEUT#, NEUT%), лимфоцитов (LYMPH#, LYMPH%), абсолютный и процентный показатель MID (MID#, MID%). Выборка разделена на группы: для обучения (n=100) и для тестирования (n=34). С целью дифференциальной диагностики эндометриоидных и функциональных кист яичника на основе подвыборок для обучения и тестирования разработана искусственная нейронная сеть по типу полносвязного многослойного перцептрона с прямым распространением сигнала и двумя скрытыми слоями (площадь под ROC-кривой – 0,90). Сеть протестирована на независимой подвыборке (чувствительность модели равна 90,5%, специфичность – 69,2%). Полученные пилотные результаты исследования показывают, что на основании параметров общего анализа крови возможно создание работоспособной искусственной нейронной сети, позволяющей использовать рутинно доступные показатели для дифференциальной диагностики эндометриоидных кист яичника с достаточной для практического применения точностью.*

**Ключевые слова:** эндометриоз; общий анализ крови; искусственный интеллект.

**Для цитирования:** Комаров П.И., Украинец Р.В., Коновалова Т.В., Корнева Ю.С., Абросимов С.Ю. Дифференциальная диагностика эндометриоидных и функциональных кист яичника с помощью искусственных нейронных сетей (пилотные результаты исследования). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (1): 41-46. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-41-46>

**Для корреспонденции:** Украинец Роман Вадимович; зав. отделением, врач-патологоанатом организационно-консультативного отделения имени профессора Д.П. Свистелина; e-mail: [ukrainets.roman@yandex.ru](mailto:ukrainets.roman@yandex.ru)

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

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

Поступила 26.10.2022

Принята к печати 21.11.2022

Опубликовано 20.01.2023

*Komarov P.I.<sup>1</sup>, Ukrainets R.V.<sup>2,3</sup>, Konovalova T.V.<sup>4</sup>, Korneva Yu.S.<sup>2,5,6</sup>, Abrosimov S.Yu.<sup>2</sup>*

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOID AND FUNCTIONAL OVARIAN CYSTS USING ARTIFICIAL NEURAL NETWORKS (PILOT RESULTS OF THE STUDY)

<sup>1</sup>Financial University under the Government of the Russian Federation (Smolensk branch), 214018, Smolensk, Russia;

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 214019, Smolensk, Russia;

<sup>3</sup>Smolensk Regional Institute of Pathology, 214020, Smolensk, Russia;

<sup>4</sup>MIREA – Russian Technological University, 119454, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>City Hospital N26, 196247, St. Peterburg, Russia;

<sup>6</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, 191015, St. Peterburg, Russia

*The aim of the study: to make out machine learning methods based on artificial neural network for the differential diagnosis of endometrioid ovarian cysts and other cystic neoplasms (corpus luteum cysts, follicular cysts) based on a number of quantitative indicators of a general blood test. 89 patients with a diagnosis of «endometrioid ovarian cyst» and 47 patients with diagnoses of «follicular ovarian cyst» and «corpus luteum cyst» were selected from the database of the OGBUZ «Clinical Hospital of Emer-*

gency Medical Care», Smolensk (the diagnosis in each case was confirmed by postoperative histological examination; voluntary informed consent of patients to the study was obtained). The following input parameters were evaluated: age, number of erythrocytes (RBC), amount of hemoglobin (Hb), number of platelets (PLT), absolute number of leukocytes (WBC), absolute and percentage number of neutrophils (NEUT#, NEUT%), lymphocytes (LYPH#, LYPH%), absolute and percentage MID (MID#, MID%). The sample is divided into groups: for training (n=100) and for testing (n=34). For differential diagnosis of endometrioid and functional ovarian cysts based on subsamples for training and testing, an artificial neural network has been developed according to the type of a fully connected multilayer perceptron with direct signal propagation and two hidden layers (the area under the ROC curve is 0.90). The network is tested on an independent subsample (the sensitivity of the model is 90.5%, the specificity is 69.2%). The preliminary results of the study show that based on the parameters of the general blood test, it is possible to create a workable artificial neural network that allows using routinely available indicators for differential diagnosis of endometrioid ovarian cysts with sufficient accuracy for practical application.

**Key words:** endometriosis; general blood test; artificial intelligence.

**For citation:** Komarov P.I., Ukrainets R.V., Konovalova T.V., Korneva Yu.S., Abrosimov S.Yu. Differential diagnosis of endometrioid and functional ovarian cysts using artificial neural networks (pilot results of the study). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (1): 41-46 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-1-41-46>

**For correspondence:** Ukrainets Roman Vadimovich, the head of the organizational advisory department in Smolensk Regional Institute of Pathology; e-mail: [ukrainets.roman@yandex.ru](mailto:ukrainets.roman@yandex.ru)

**Information about authors:**

Komarov P.I., <https://orcid.org/0000-0002-7179-6056>;  
Ukrainets R.V., <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>;  
Konovalova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-0412-1961>;  
Korneva Yu.S., <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>;  
Abrosimov S.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8756-9299>.

**Conflict of interests.** The authors declare absence of conflict of interests.

**Acknowledgment.** The study had no sponsor support.

Received 26.10.2022

Accepted 22.11.2022

Published 20.01.2023

**Введение.** Гинекологическая патология является актуальной проблемой современной медицины. Важное внимание уделяется диагностике различных кистозных новообразований яичников, поскольку поражение данного органа ведёт к истощению овариального резерва и, в конечном итоге, приводит к бесплодию, снижая как качество жизни женщин, так и рождаемость, что неблагоприятно сказывается на демографических показателях нашей страны. Кистозные новообразования яичников гетерогенны по своей природе и включают как относительно безобидные функциональные кисты (фолликулярные кисты, кисты жёлтого тела), так и злокачественные новообразования (цистаденокарциномы и др.). От генеза кисты яичника зависит выбор оптимальной тактики лечения, однако часто гинеколог идёт на операцию по её удалению «вслепую», поскольку окончательный диагноз будет достоверно определён врачом-патологоанатомом в ходе послеоперационного гистологического исследования. Эндометриодные кисты яичника далеко не всегда удается распознать на предоперационном этапе, что ведёт к длительному существованию эндометриодной гетеротопии в организме женщины с весьма неблагоприятными последствиями для организма. Эндометриодная гетеротопия способна синтезировать ряд микроРНК (miR-145, miR-451 и др.), повышенная концентрация которых неблагоприятно сказывается на становлении и развитии беременности [1]. Нарушение экспрессии miR-451 и её влияние на яичники ведёт к снижению числа ооцитов, более низкой скорости оплодотворения, что неблагоприятно сказывается на имплантации [2]. У пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием во время окна имплантации уровень экспрессии miR-543

достоверно более высокий, что, снижает возможность успешной имплантации эмбриона [3]. Это лишь малая часть примеров, которая отражает весь спектр нарушений, способствующих развитию эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Одной из важнейших проблем современной гинекологии и медицины в целом является поиск малоинвазивного метода исследования, способного выявить или хотя бы заподозрить эндометриоз. Общий анализ крови – рутинный малоинвазивный метод исследования, доступный практически в любом лечебном учреждении, которые входит в обязательную программу любого предоперационного обследования. В результате ряда исследований установлено, что некоторые показатели в общем анализе крови при эндометриодных кистах яичника имеют специфические субпороговые особенности [4–6], при этом показатели самого анализа крови находятся в пределах нормы, поэтому врач не в силах увидеть данные закономерности без помощи современных методов анализа данных.

Успехи данного исследования позволяют диагностировать эндометриоз яичников на ранних стадиях, что поможет сохранить овариальный резерв, предотвратит развитие синдрома хронической тазовой боли и эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Цель исследования – разработать аппарат на основе искусственных нейронных сетей для дифференциальной диагностики эндометриодных кист яичника и других его кистозных новообразований (кисты жёлтого тела, фолликулярные кисты) на основании ряда количественных показателей общего анализа крови.

**Материал и методы.** В исследование включены пациентки, находившиеся на лечении в гинекологическом отделении ОГБУЗ «Клиническая больница

скорой медицинской помощи» г. Смоленска в 2018-19 годах. Гистологическое исследование операционного материала с окраской гематоксилином и эозином проводилось на базе отделения клинической патологии № 2 имени проф. В.Г. Молоткова ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии». Все обследуемые разделены на 2 группы: 1-я группа – 89 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «эндометриодная киста яичника» в возрасте от 20 до 61 года; 2-ю группу составили 47 женщин с гистологически верифицированным диагнозом «киста жёлтого тела» в возрасте от 15 до 55 лет; группа рассматривалась в качестве группы сравнения.

В исследование включались пациентки без патологических изменений в общем анализе крови. Группы сопоставимы по возрасту, экстрагенитальной и гинекологической патологии. Объёмы групп исследования и контроля относительно невелики для построения искусственной нейронной сети (ИНС), что связано с рядом сложностей в своевременном выявлении эндометриодных кист яичников.

Ретроспективно в историях болезни фиксировали: возраст, количество эритроцитов (RBC), концентрацию гемоглобина (Hb), количество тромбоцитов (PLT), абсолютное количество лейкоцитов (WBC), абсолютное и процентное количество нейтрофилов (NEUT#, NEUT%), лимфоцитов (LYMPH#, LYMPH%), абсолютный и процентный показатель MID (MID#, MID%).

Средние значения факторов в целом по выборке и для каждого из диагнозов представлены в табл. 1.

Обработка данных осуществлялась с использованием пакета IBMSPSSStatistics (версия 26) и RStudio (свободная среда разработки программного обеспечения с открытым исходным кодом для языка программирования R, предназначенного для статистической обработки данных и работы с графикой).

В работе рассмотрены методы диагностики на основе ИНС.

Для оценки диагностической способности методов используется ROC-анализ, метод, часто применяемый

для оценки результатов бинарной классификации. В рассматриваемой задаче классов два, один из которых принято называть классом с положительными исходами, второй – с отрицательными [7]. Одним из важных понятий ROC-анализа является понятие ROC-кривой, которая характеризует связь между количеством верно классифицированных положительных примеров (истинно положительное множество) и неверно классифицированных отрицательных примеров (ложно-отрицательное множество). При этом полагают, что классификатор имеет параметр, называемый порогом или точкой отсечения, меняя значение которого можно получать различные деления на два класса.

Если рассматривать две модели классификации, то взаимное расположение ROC-кривых, соответствующих этим моделям, указывает на их (моделей) сравнительную эффективность. Модель, которая имеет большую предсказательную способность, соответствует ROC-кривая, расположенная левее и выше. Однако сравнение моделей на основе оценки их взаимного расположения не всегда позволяет сделать обоснованный вывод. Поэтому более объективным критерием сравнения моделей является оценка площади под ROC-кривыми, соответствующими каждой из моделей. Значение показателя площади под кривой принято называть AUC (Area Under Curve). Принято считать, что качество модели с точки зрения возможностей предсказания тем выше, чем выше значение AUC. При этом следует учитывать, что значение показателя никак не характеризует чувствительность и специфичность модели. Использовать показатель рекомендуется только для сравнительного анализа моделей.

#### **ИНС. Постановка задачи**

Пусть имеется статистическая выборка вида:

$\langle d, f_1, f_2, \dots, f_n \rangle$ ,

где:  $d$  – диагноз (наличие заболевания или нет);

$f_1, f_2, \dots, f_n$  – значения факторов, определяющие диагноз.

Поскольку искусственные нейронные сети могут оперировать только числовыми данными, качествен-

Таблица 1

Средние значения факторов по диагнозам и в целом по выборке

Диагноз	Функциональная киста	Эндометриодная киста	В целом по выборке
Возраст, годы	25,68	33,19	30,89
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,97	4,37	4,23
Гемоглобин, г/л	123,34	125,64	124,84
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	213,06	237,76	228,97
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	11,12	6,74	8,28
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	9,96	4,23	6,25
Лимфоциты, $\times 10^9/л$	3,01	2,01	2,36
MID, $\times 10^9/л$	1,03	0,61	0,76
Нейтрофилы, %	69,67	59,11	62,84
Лимфоциты, %	20,28	31,71	27,67
MID, %	7,39	8,78	8,29



Рис. 1. Процент неверных предсказаний модели от числа нейронов в скрытом слое (слоях).

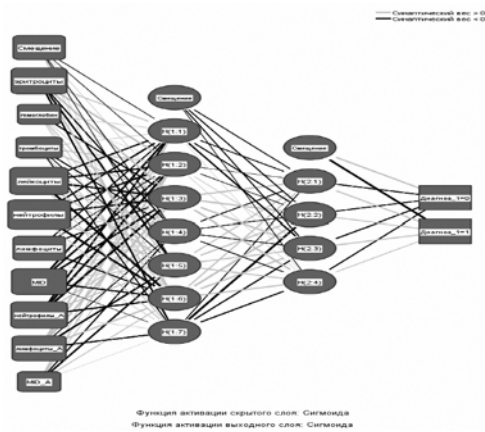


Рис. 2. Структура ИНС, дающая наименьший процент неверных предсказаний (два скрытых слоя).

Разработка нейросетевой модели включает следующие этапы:

- выбор архитектуры ИНС (многослойный персептрон, радиально-базисная функция);
- выбор параметров ИНС (выбор функции активации, число нейронов в скрытом слое).

Чаще всего реализация этих этапов проводится опытным путём по критерию обеспечения минимальной погрешности (обеспечения наибольшей точности предсказания на тестирующей выборке).

Исходная статистическая выборка делилась на обучающую и тестирующую в соотношении: 70% – обучающая выборка, 30% – тестирующая. Распределение данных между обучающей и тестирующей выборками осуществлялось случайным образом и менялось при проведении испытаний.

Как показали предварительные исследования, наиболее целесообразно выбрать многослойный персептрон прямого распространения для разработки модели в рассматриваемом случае. Выбор конкретного числа скрытых слоёв и числа нейронов в них осуществлялся моделированием ИНС и оценкой получаемой точности предсказания (рис. 1).

Как следует из анализа приведённых графиков, наименьший процент неверных предсказаний имеет структура ИНС с двумя скрытыми слоями, в одном из которых 7 нейронов, во втором – 4 (рис. 2).

**Результаты и обсуждение.** В задаче прогнозирования наличия заболевания рассматриваем два класса:

- наличие эндометриоза яичников, которое при разработке модели кодируется единицей;
- наличие функциональной кисты, которое в модели кодируется нулем.

Классификационная способность модели, рассчитанная по данным обучающей и тестирующей выборок, приведена в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что по данным обучающей выборки чувствительность модели равна 89,4%, специфичность – 81,8%, по данным тестирующей выборки 90,5% и 69,2% соответственно.

Для рассматриваемой модели ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных случаев эндометриоза яичников от количества неверно классифицированных случаев с функциональными кистами (рис. 3). Согласно расчётам, площадь под кривыми и для значения 1, и для значения 0 равна 0,90, что характеризует качество модели как отличное.

Таблица 2

**Классификационная способность модели**

Выборка	Значения	Предсказанные		Процент правильных
		0	1	
Обучающая	0	27	6	81,8%
	1	7	59	89,4%
	Общий процент	34,3%	65,7%	86,9%
Тестирующая	0	9	4	69,2%
	1	2	19	90,5%
	Общий процент	32,4%	67,6%	82,4%

ные факторы кодируют числовыми значениями. Диагноз (наличие заболевания или нет) можно рассматривать как некоторую функцию от значений факторов:

$$d = F(f_1, f_2, \dots, f_n),$$

где:  $F$  – функция, которую следует оценить.

Тогда задача прогнозирования диагноза сводится к построению нейросетевой модели, позволяющей оценить неизвестную функцию  $F$ . Для оценки достоверности прогноза используют выражение:

$$\epsilon = R(d_i, dip),$$

где:  $d_i$  – диагноз (наличие заболевания или нет) на наборе  $i$ ;

$dip$  – диагноз, предсказанный ИНС;

$R$  – мера расстояния между значениями, установленная в модели.

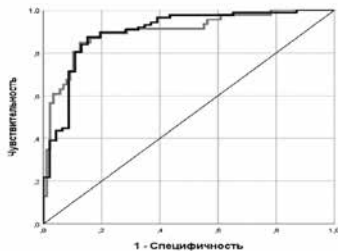


Рис. 3. ROC-кривая модели на основе ИНС.

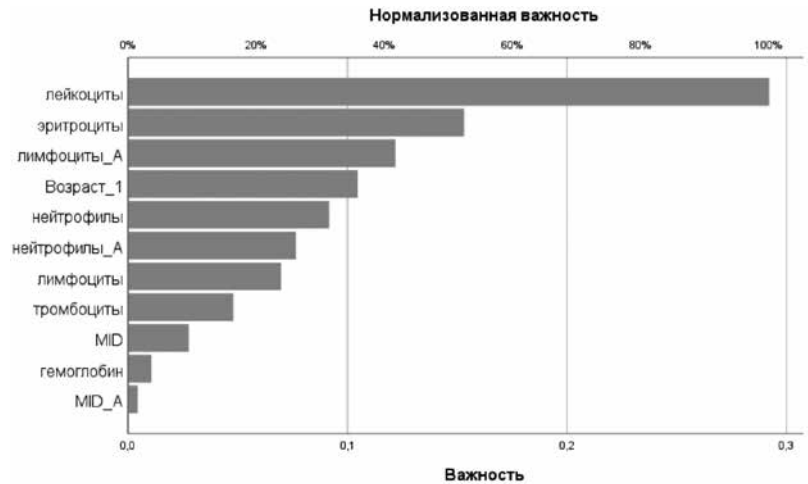


Рис. 4. Важность и нормализованная важность независимых переменных модели.

Таблица 3

Важность и нормализованная важность независимых переменных

Параметры ОАК	Важность	Нормализованная важность
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	0,153	52,4%
Гемоглобин, г/л	0,011	3,6%
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	0,048	16,4%
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	0,292	100,0%
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$	0,092	31,4%
Лимфоциты $\times 10^9/л$	0,070	23,9%
MID, $\times 10^9/л$	0,028	9,5%
Нейтрофилы, %	0,076	26,2%
Лимфоциты, %	0,122	41,7%
MID, %	0,004	1,5%
Возраст, годы	0,105	35,8%

Таблица 4

Классификационная способность модели 2

Выборка	Значение	Предсказанные		Процент правильных
		0	1	
Обучающая	0	27	6	81,8%
	1	7	59	89,4%
	Общий процент	34,3%	65,7%	86,9%
Тестовая	0	9	4	69,2%
	1	2	19	90,5%
	Общий процент	32,4%	67,6%	82,4%

Графический анализ ROC-кривой позволяет установить значение порога отсечения: чувствительность равна 0,84 (84%) и специфичность 0,84 (84%). Благодаря симметрии ROC-кривой, точно такие же значения порога отсечки получим при использовании двух других критериев:

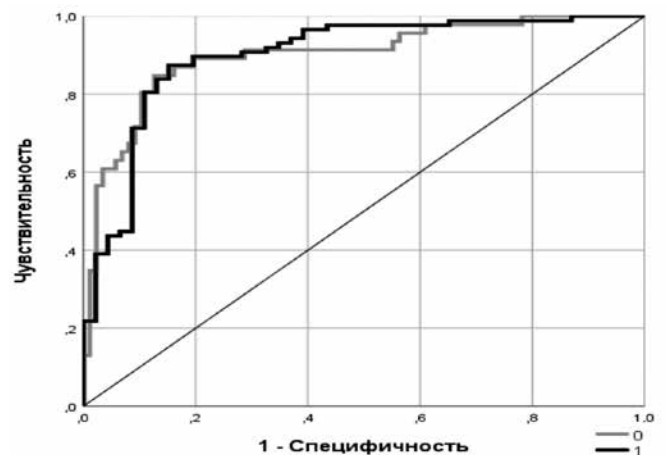


Рис. 5. ROC-кривая модели на основе ИНС после исключения независимой переменной MID%.

– максимальная суммарная чувствительность и специфичность:

$$Cutt\_off = \max(Se + Sp);$$

– баланс между чувствительностью и специфичностью:

$$Cutt\_off = \min(Se - Sp),$$

где:  $Cutt\_off$  – порог отсечения;

$S_e$  – чувствительность;

$S_p$  – специфичность.

В табл. 3 и на рис. 4 представлены важность и нормализованная важность независимых переменных. Как следует из табл. 3 «важность» независимой переменной MID% равна 0,004, следовательно, можно попробовать исключить её из анализа. Разработана модель с аналогичными параметрами, но без переменной MID%.

Классификационная способность модели 2 приведена в табл. 4.

Из сравнения табл. 2 и 4 следует, что исключение независимой переменной MID% не ухудшает классификационные свойства модели. Этот вывод подтверждается и анализом ROC-кривой (рис. 5).

Площадь под кривой для модели 2 так же, как и для предыдущей модели, равна 0,9.

**Заключение.** Полученные пилотные результаты исследования показывают, что на основании параметров общего анализа крови возможно создание работоспособной искусственной нейронной сети, позволяющей использовать доступные, рутинные показатели общего анализа крови для дифференциальной диагностики эндометриозных кист яичника от других его функциональных кист с достаточной для практического применения точностью. Легкодоступность и малоинвазивность оценки общего анализа крови посредством применения технологии машинного обучения в будущем позволит ввести массовый скрининг для ранней диагностики эндометриозных кист яичника, что позволит предотвратить как эндометриоз-ассоциированное бесплодие, так и снизит вероятность развития синдрома хронической тазовой боли. Современные технологии не только помогут улучшить качество жизни пациенток с данным заболеванием, но и улучшить демографические показатели.

#### ЛИТЕРАТУРА (пп. 1–3 см. REFERENCES)

4. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Влияние эндометриозной гетеротопии на показатели красной крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(7): 424-7. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-7-424-427.
5. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Изменения в периферической крови как отражение нарушений в системе мононуклеарных фаго-

цитов и тромбоцитов при эндометриозе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(6):71-9. DOI:10.25207/1608-6228-2020-27-6-71-79.

6. Украинец Р.В., Корнева Ю.С. Супрессивное влияние эндометриозной гетеротопии на лейкопоэз как один из механизмов ее выживания. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2020; 4: 128-33.

#### REFERENCES

1. Cheng F., Lu L., Wang H., Cheng H., Zhang D. Expression and Significance of miR-126 and miR-145 in Infertility due to Endometriosis. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2019; 29(6): 585-7. DOI:10.29271/jcpsp.2019.06.585.
2. Li X., Zhang W., Fu J., Xu Y., Gu R., Qu R. et al. MicroRNA-451 is downregulated in the follicular fluid of women with endometriosis and influences mouse and human embryonic potential. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2019; 17(1): 96. DOI:10.1186/s12958-019-0538-z.
3. Yang P., Wu Z., Ma C., Pan N., Wang Y., Yan L. Endometrial miR-543 Is Downregulated During the Implantation Window in Women With Endometriosis-Related Infertility. *Reprod. Sci*. 2019; 26(7): 900-8. DOI:10.1177/1933719118799199.
4. Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. The influence of endometrioid heterotopias on the red blood parameters. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65 (7): 424-7. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-7-424-427. (in Russian)
5. Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. Changes in Peripheral Blood as Manifestation of Disorders in the Mononuclear Phagocyte and Platelet System in Endometriosis. *Kubanskiy nauchny meditsinskiy vestnik*. 2020; 27(6):71-9. DOI:10.25207/1608-6228-2020-27-6-71-79. (in Russian)
6. Ukrainets R.V., Korneva Yu.S. Suppressive effect of endometrioid heterotopia on leukopoiesis as one of the mechanisms of its survival. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2020; 4: 128-33. (in Russian)