

Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРИКЛАДНАЯ МЕДИЦИНА

FUNDAMENTAL AND APPLIED MEDICINE

*Материалы Всероссийской конференции
молодых ученых*

*Proceedings of the All-Russian Conference
of young scientists*

Саратов, 29–30 ноября 2022 г.
November, 29-30, 2022

Саратов
2022

УДК [53:57:61+004] (082)
ББК 28.071я43
Б63

Фундаментальная и прикладная медицина: материалы
Б63 Всероссийской конференции молодых ученых. Саратов, 29–30 ноября
2022 г. / редакционная коллегия: С. И. Киреев (ответственный редактор),
А. С. Фалькович, А.В. Полиенко. – Саратов: Амирит, 2022. – 163 с.: ил.
ISBN 978-5-00207-128-9. – Изображение. – Текст: непосредственный.

Материалы конференции представляют современное состояние исследований в области фундаментальной и прикладной медицины. Сборник статьи содержит исследования в областях медицинской биомеханики, медицинской биофизики, медицинской биохимии медицинской кибернетики.

Для студентов, аспирантов, докторантов и молодых ученых, а также всем ученым и инженерам, чьи интересы лежат в областях фундаментальной и прикладной медицины.

The materials of the conference present the current state of research in the field of fundamental and applied medicine. The collection of articles contains research in the fields of medical biomechanics, medical biophysics, medical biochemistry, medical cybernetics.

For students, graduate students, doctoral students and young scientists, as well as for all scientists and engineers whose interests lie in the fields of fundamental and applied medicine.

Редакционная коллегия:

С.И. Киреев (ответственный редактор),
А.С. Фалькович (заместитель ответственного редактора),
А.В. Полиенко (ответственный секретарь)

УДК [53:57:61+004] (082)
ББК 28.071я43

Работа издана в авторской редакции

ISBN 978-5-00207-128-9

© Авторы статей, 2022
©Саратовский университет, 2022

РУКОВОДСТВО КОНФЕРЕНЦИИ

Сопредседатели: С.И. Киреев
В.В. Тучин

Зам. председателя: А.В. Слепнев

Ответственный секретарь: А.В. Полиенко

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРИКЛАДНАЯ МЕДИЦИНА»

Бессонов Л.В., Бучарская А.Б., Ватульян А.О., Гладкова Н.Д., Генина Е.А., Глуховской Е.Г., Караваев А.С., Кириллова И.В., Коннова С.А., Коссович Л.Ю., Кучумов А.Г., Левченко К.К., Оленко Е.С., Островский Н.В., Решетов И.В., Салмина А.Б., Семякина-Глушковская О.В., Скрипаль А.В., Торопова Я.Г., Фалькович А.С., Чернышкова Е.В., Ширманова М.В.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ «ПРАКТИЧЕСКАЯ БИОМЕХАНИКА»

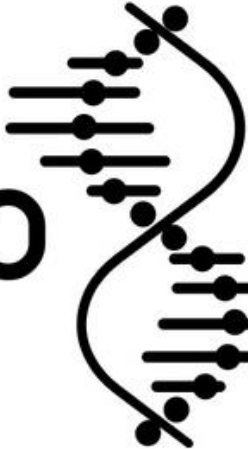
Голядкина А.А., Доль А.В., Дьяченко П.А., Иванов Д.В., Иноземцева О.А., Лазарева Е.Н., Ломова М.В., Суетенков Д.Е., Челнокова Н.О., Янина И.Ю.

Адрес организационного комитета:

410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, Факультет фундаментальной медицины и медицинских технологий СГУ

Электронный адрес конференции:

<https://www.sgu.ru/conference/biomeeting-2022>



Bio Meeting

МЕДИЦИНСКАЯ БИОМЕХАНИКА

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ПРЕДРАКОВЫХ СОСТОЯНИЙ У ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ КОМПЛЕКСНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Каневский М.В., Коннова С.С., Галицкая А.А., Коннова С.А.

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: В работе показана возможность индуцирования развития воспалительных и предраковых процессов в тканях желудочно–кишечного тракта (ЖКТ) у лабораторных мышей и крыс при комплексном воздействии факторов различной природы.

Ключевые слова: моделирование предраковых состояний, ароматические амины, нитриты, хеликобактерии, световой стресс.

Keywords: modeling of precancerous conditions, aromatic amines, nitrites, helicobacteria, light stress

ЖКТ является одной из главных мишеней органических повреждений, связанных с токсическим воздействием ухудшающихся условий окружающей среды, так как его слизистая оболочка контактирует с внутрипросветными эндогенными и экзогенными повреждающими субстанциями и ксенобиотиками. Для выявления факторов, индуцирующих возникновение и перерастание воспалительных процессов в предраковые, а также тестирования противоязвенных, и прочих медикаментов востребованными остаются модели с использованием лабораторных животных, которые, как правило, подвергаются довольно жестким воздействиям для достижения эффекта, так как существует мнение о природной устойчивости грызунов к развитию данных патологий.

В хроническом эксперименте выполнены исследования влияния на животных комплекса факторов, с действием которых сталкиваются и люди в повседневной жизни. В качестве химических факторов был использован ароматический амин (м-толуидин), представитель класса соединений с канцерогенной активностью, входящих в состав многих красителей; нитрит натрия, как компонент удобрений; а также стрессовое воздействие, вызываемое круглосуточным освещением животных, как фактор, снижающий синтез мелатонина и увеличивающий интенсивность перекисного окисления липидов в тканях. Кроме того, в ЖКТ животных выявлены методом ПЦР микроорганизмы, принадлежащие к роду *Helicobacter*. Исследования выполнены в хроническом эксперименте на 150 самцах мышей инбредной линии

BALB/c в динамике (в течение 7 месяцев), а также самцах и самках белых беспородных крыс (в течение 4-х месяцев).

Смертность по итогам эксперимента среди опытных животных была выше не более, чем на 10 %, что свидетельствует о том, что выбранные концентрации действующих факторов были в целом щадящими. При этом методом ТИФА с моноклональными антителами у опытных животных выявлено существенное увеличение содержания интерлейкинов ИЛ6 и ИЛ8 в крови и моче, что свидетельствует о развитии у них острых воспалительных процессов. Показано, что продолжительное воздействие комплекса названных факторов приводило к активации липоксигеназы (LOX) в стенках желудка самцов белых мышей инбредной линии BALB/c в 7 раз. Обнаруженное повышение активности LOX является негативным фактором, как правило, коррелирующим с опухолевыми заболеваниями ЖКТ, развивающиеся на базе хронических воспалительных процессов.

Результаты анализа биохимических маркеров воспаления получили подтверждение в ходе гистологических исследований тканей органов ЖКТ опытных животных, которые выявили наличие дегенеративных процессов, предопухолевых и опухолевых изменений.

MODELING OF GASTRIC PRECANCER IN LABORATORY RODENTS BY COMPLEX IMPACT OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL FACTORS

Kanevsky M.V., Konnova S.S., Galitskaya A.A., Konnova S.A.

Saratov State University, Saratov

Abstract: This study shows the possibility to induce the development of inflammatory and precancerous processes in the tissues of the gastrointestinal tract in laboratory mice and rats under the combined influence of various factors.

Keywords: modeling of precancerous conditions, aromatic amines, nitrites, helicobacteria, light stress.

The gastrointestinal tract is one of the main targets of organ damage associated with the toxic effects of deteriorating environmental conditions, since its mucous membrane comes into contact with intraluminal endogenous and exogenous damaging substances and xenobiotics. To identify the factors that induce the occurrence and development of inflammatory processes into precancerous, as well as testing of anti-ulcer, and other medications, models using laboratory animals remain in demand and subjected to rather hard impact for achievement the effect. In the same time there is an opinion of natural resistance of rodents to the inducing of these pathologies.

In a long-term experiment studied the influence of a complex of factors on animals, the effects of which people face in everyday life. Aromatic amine (m-toluidine), a representative of a class of compounds with carcinogenic activity that are part of many dyes, sodium nitrite as a component of fertilizers, as well as stress caused by round-the-clock illumination on animal cells, as a factor that reduces melatonin synthesis and increases the intensity of lipid peroxidation in tissues. In addition, microorganisms genus *Helicobacter* were detected in the gastrointestinal tract of animals by PCR. The studies were performed in a long-term experiment on 150 male mice of the BALB/c inbred line in dynamics (for 7 months), as well as male and female white outbred rats (for 4 months).

Mortality among experimental animals was no higher 10% than in control group, which indicates that the selected concentrations of active factors were generally sparing. At the same time, the method of ELISA with monoclonal antibodies revealed experimental animals a significant increase of interleukins IL6 and IL8 in blood and urine of experimental animals, which indicates the development of acute inflammatory processes. It was shown that prolonged exposure with the complex of above-mentioned factors led to the activation of lipooxygenase (LOX) in the stomach walls of male white mice of the BALB/c inbred line in 7 times. The increase in LOX activity found in experimental animals is a negative factor,

usually correlating with gastrointestinal tumour diseases developing on the basis of chronic inflammatory processes.

The results of the analysis of biochemical markers of inflammation were confirmed during histological studies of the tissues of the gastrointestinal tract of experimental animals, which revealed the presence of degenerative processes, precancerous and tumor changes.

МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОМЕХАНИЧЕСКИХ УСЛОВИЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ СТОПЫ

Курманов А.Г.¹, Голядкина А.А.², Полиенко А.В.²,
Киреев С.И.², Мулдашева А.М.²

¹*Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов*

²*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: Вальгусная деформация первого пальца стопы является распространенной ортопедической патологией, хирургическому лечению которой отдается обоснованное предпочтение. Наибольшую распространенность среди хирургических техник коррекции переднего отдела стопы получили остеотомии первой плюсневой кости «scarf» и «chevron». Была проведена сравнительная биомеханическая оценка этих остеотомий путем конечно-элементного моделирования. Созданная в рамках исследования конечно-элементная модель остеотомий позволила провести численный анализ их напряженно-деформированного состояния с использованием возможностей программного пакета «AnsysWorkbench».

Ключевые слова: остеотомия, вальгусная деформация, плюсневая кость, конечно-элементное моделирование, биомеханика

Keywords: osteotomy, hallux valgus, metatarsal bone, finite element modeling, biomechanics

Остеотомия – это хирургическое вмешательство, при котором практикуют искусственный перелом кости с последующей ее фиксацией в нормальном положении. Это помогает предотвратить патологические изменения опорно-двигательной системы. Вальгусная деформация первой плюсневой кости стопы является одним из наиболее распространенных ортопедических заболеваний. Причин такой патологии огромное количество, начиная от неправильно подобранной обуви, заканчивая генетической предрасположенностью. Около 69% всех ортопедических патологий приходится на его часть. При всём этом вальгусная деформация несет в себе не только появление косметического дефекта, но и ухудшение анатомии всей стопы. Среди различных способов остеотомий наибольшую распространенность получили scarf и chevron. Scarf-osteotomy используется для корректирования достаточно выраженной вальгусной деформации первой плюсневой кости стопы. Chevron-osteotomy используют при устранении легких и средних вальгусных деформаций, а в тяжелых случаях целесообразнее проводить Scarf-osteotomy.

При выполнении различных видов остеотомий первой плюсневой кости объективная сравнительная оценка систем «кость – фиксаторы» возможна при решении биомеханической задачи на основе конечно-элементного моделирования. Построение моделей костей и модели бикортикального винта было проведено в

системе автоматизированного проектирования SolidWorks. Численный эксперимент проводился на базе расчетного комплекса Ansys Workbench. В результате была проведена оценка напряженно-деформированного состояния тканей первой плюсневой кости и фиксаторов. Выявлено, что при Chevron-остеотомия является самой стабильной по сравнению с остеотомией методом Scarf. Максимальные значения эквивалентных напряжений локализуются на поверхности винта.

Построение биомеханических моделей первой плюсневой кости стопы позволяет реализовывать пациентоориентированный подход к выбору хирургического вмешательства коррекции деформации стоп. Применение компьютерного моделирования дает возможность оценивать фиксаторы, применяющиеся в хирургии стопы.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ С ПОМОЩЬЮ МИКРОСТРУКТУРНЫХ ВОЛНОВОДОВ

Коннова С.С.^{1,2}, Грязнов А.Ю.², Лепилин П.А.^{1,2}, Шувалов А.А.²,
Занишевская А.А.^{1,2}, Скибина Ю.С.²

1. Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов

2. ООО НПП «Наноструктурная технология стекла», Научно-Образовательный Центр
«Структурная нанобиофотоника», Саратов

Аннотация: Работа посвящена использованию микроструктурных волноводов для определения концентрации холестерина в сыворотке крови человека. Благодаря уникальной структуре волноводов для анализа не требуются дополнительные реагенты и высококвалифицированный персонал.

Ключевые слова: микроструктурные оптические волноводы, диагностика, оптический датчик
Keywords: microstructural optical fibers, diagnostics, optical sensor

Микроструктурные оптические волноводы (MOW) - микроустройства с множеством преимуществ, такими как возможность управления электромагнитным излучением, высокая чувствительность, компактные размеры и низкая стоимость. Они широко используются в различных областях, таких как микрофлюидика [1], сенсоры [2], системы передачи электромагнитного излучения в широком диапазоне длин волн [3]. Принцип работы MOW, используемых в данном исследовании, основан на обнаружении сдвигов максимумов и минимумов в спектре пропускания микроструктурного волновода с полой сердцевиной, а их спектральные положения связаны с оптическими показателями биоаналита.

В эксперименте использовано 10 сывороток от здоровых женщин в возрасте 25 - 35 лет. В результате сравнительных экспериментов с водой и физиологическим раствором, в качестве растворителя был выбран PBS (фосфатно-солевой буфер). Сыворотками, разведенными в PBS в концентрации 5%, заполняли микроструктурные волноводы и регистрировали спектры в видимом диапазоне и ближней инфракрасной области спектра. Для построения калибровочного графика использовали специфический калибратор холестерина (из сертифицированного набора реагентов для определения холестерина фирмы Абрис+), который добавляли в раствор сыворотки крови до конечной концентрации от 1 до 7 ммоль /л, с интервалом в 1 ммоль/л.

В результате экспериментов обнаружено, что при использовании микроструктурных волноводов с полой сердцевиной диаметром 220 мкм изменение интенсивности поглощения происходило на длине волны 630 нм. При изменении концентрации холестерина была установлена прямая зависимость интенсивности

поглощения излучения от концентрации. Таким образом, с помощью микроструктурных волноводов выявлены различия в концентрациях холестерина в крови здоровых женщин в диапазоне 4,14 - 5,93 ммоль/л с точностью $\pm 0,2$ ммоль / л. Контроль измерения концентрации холестерина в экспериментальных сыворотках проводили на биохимическом анализаторе Dixon с помощью сертифицированного набора Абрис +. Таким образом, микроструктурные волноводы являются перспективными сенсорами для измерения концентрации холестерина в сыворотке крови без использования реагентов.

Литература:

1. Ermatov T., Noskov R.E., Machnev A.A. et al. Multispectral sensing of biological liquids with hollow-core microstructured optical fibres. *Light Sci Appl* 9, 173 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41377-020-00410-8>
2. Pidenko P.S., Pidenko S.A., Skibina J.S., et.al, Molecularly imprinted polyaniline for detection of horseradish peroxidase, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 412(24), May 2020, DOI: 10.1007/s00216-020-02689-3
3. Perevoschikov S., Kaydanov N., Ermatov T. et. al., Light guidance up to 6.5 μm in borosilicate soft glass hollow-core microstructured optical waveguide. *Optics Express*, Vol. 28, Issue 19, pp. 27940-27950 (2020), DOI: 10.1364/OE.399410

DIRECT DETECTION OF CHOLESTEROL IN BLOOD SERUM USING MICROSTRUCTURAL WAVEGUIDES

**Konnova S.S.^{1,2}, Gryaznov A.Yu.², Lepilin P. A.^{1,2}, Shuvalov A. A.²,
Zanishevskaya A.A.^{1,2}, Skibina Yu. S.²**

¹ *Saratov State University, Saratov*

² *LLC SPE "Nanostructured Glass Technology", International Research and Education Center
"Structural Nanobiophotonics", Saratov*

Abstract: The work is devoted to the use of microstructural waveguides to determine the concentration of cholesterol in human blood serum. Due to the unique structure of the waveguides, no additional reagents and highly qualified personnel are required.

Keywords: microstructural optical fibers, diagnostics, optical sensor

Microstructural optical waveguides (MOWs) are microdevices with many advantages, such as the ability to control electromagnetic radiation, high sensitivity, compact size and low cost. They are widely used in various fields, such as microfluidics [1], sensors [2], electromagnetic transmission systems radiation in a wide range of wavelengths [3]. The principle of operation of the MOWs used in this study is based on the detection of shifts of maxima and minima in the transmission spectrum of a microstructured hollow core waveguide, and their spectral positions are related with the optical parameters of the bioanalyte.

For the experiment we used 10 blood serums from healthy women aged 25 - 35 years. As a result of comparative experiments with water and saline, PBS (phosphate-buffered saline) was chosen as the solvent. Serum diluted in PBS at the concentration of 5% was filled into microstructural waveguides and spectra were recorded in the visible and near infrared regions of the spectrum. To build a calibration graph, a specific cholesterol calibrator was used (from a certified kit for detection of cholesterol by Abris +), which was added to the blood serum solution to a final concentration of 1 to 7 mmol/l, with an interval of 1 mmol/l.

As a result of the experiments, it was found that when microstructural waveguides with a hollow core 220 μm in diameter were used, the absorption intensity changed at a wavelength of 630 nm. Direct dependence between the intensity of radiation absorption and the concentration was established. Thus, with the help of microstructural waveguides, differences in cholesterol concentrations in the blood of healthy women were revealed in the range of 4.14 - 5.93 mmol/l with an accuracy of ± 0.2 mmol/l. The measurement of cholesterol concentration in experimental sera was controlled using a Dixon biochemical analyzer and certified Abris + kit. Thus, microstructural waveguides are perspective sensors for measuring cholesterol concentration in blood serum without the use of reagents.

Reference:

1. Ermatov T., Noskov R.E., Machnev A.A. et al. Multispectral sensing of biological liquids with hollow-core microstructured optical fibres. *Light Sci Appl* 9, 173 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41377-020-00410-8>
2. Pidenko P.S., Pidenko S.A., Skibina J.S. et.al, Molecularly imprinted polyaniline for detection of horseradish peroxidase, *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 412(24), May 2020, DOI: 10.1007/s00216-020-02689-3
3. Perevoschikov S., Kaydanov N., Ermatov T. et. al., Light guidance up to 6.5 μm in borosilicate soft glass hollow-core microstructured optical waveguide. *OpticsExpress*, Vol. 28, Issue 19, pp. 27940-27950 (2020), DOI: 10.1364/OE.399410).

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ КРОВИ ЧЕРЕЗ ТРЕХСТВОРЧАТЫЙ АОРТАЛЬНЫЙ КЛАПАН ЧЕЛОВЕКА

Кочергин М. В. , Кучумов А. Г.

Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь

Аннотация: в работе проводилось исследование участка от левого желудочка до корня аорты включая трехстворчатый клапан. Решалась задача одностороннего FSI (взаимодействие жидкости и твердого тела) и проводилось конечно-элементное моделирование.

Ключевые слова: биомеханика, аортальный клапан, взаимодействие жидкости и твердого тела, персонифицированное моделирование

Keywords: biomechanics, aortic valve, liquid-solid interaction, personalized modeling

Нарушения в работе аортального клапана нарушают гемодинамику системы кровообращения в целом, что влечет за собой как нарушения в работе отдельных органов тела, так и самочувствия человека. Детальный анализ гемодинамики аортального клапана может привести к лучшему пониманию возникновения его основных заболеваний, а также влияния этих болезней на всю систему кровообращения.

Заболевание аортального клапана является одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний имеющееся у 25% населения старше 65 лет [1, с. 6; 2, с. 2]. Нарушения клапанов могут быть врожденными, как в случае формирования двустворчатого клапана, или могут развиться позже в течение жизни в виде кальцификации створок. Аортальный клапан отделяет левый желудочек от аортального сосуда и состоит из трех створок в форме полумесяца и трех щелевидных синусовых полостей на корне аорты. Створки аортального клапана представляют собой тонкие структуры, которые обеспечивают транспортировку питательных веществ, кислорода и предотвращают ток крови обратно в желудочек.

Исследование проводилось для подтверждения возможности расчета уникально, персонализированной, модели. Геометрия 3D-модели создается на основе снимков компьютерной томографии реального пациента клиники. Решалась задача одностороннего FSI (взаимодействие жидкости и твердого тела). В исследовании участвовали четыре здоровых пациента одной возрастной категории. Для расчета каждой модели использовались одинаковые условия за исключением конечно-элементной сетки. КЭ сетка использовалась от максимально грубой до оптимальной и слишком мелкой, для проведения анализа сходимости. Трехмерная модель представляет собой участок от левого желудочка до корня аорты включая

трехстворчатый клапан. Ткани моделировались как гиперупругие моделью Ogden, кровь в свою очередь как ньютоновская жидкость с подходящими параметрами.

Благодарности: Исследование выполнено за счет гранта Российского фонда фундаментальных исследований № 20-41-596005.

Литература:

1. Rajamannan N.M.; Evans F.J.; Aikawa E.; Grande-Allen K.J.; Demer L.L.; Heistad D.D.; Simmons C.A.; Masters K.S.; Mathieu P.; O'Brien K.D.; et al. Calcific aortic valve disease: Not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. Executive summary: Calcific aortic valve disease–2011 update. *Circulation* 2011, 124, 1783–1791. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.006767
2. Stewart B.F.; Siscovick D.; Lind B.K.; Gardin J.M.; Gottdiener J.S.; Smith V.E.; Kitzman D.W.; Otto C.M. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997, 29, 630. doi.org/10.1016/S0735-1097(96)00563-3

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПЕРВОГО ЛУЧА СТОПЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОМЕХАНИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Курманов А.Г.¹, Голядкина А.А.², Полиенко А.В.², Киреев С.И.²

¹*Саратовский медицинский университет «Реавиз», Саратов*

²*Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: Проведен сравнительный анализ эффективности клинического применения стандартного и усовершенствованного алгоритма хирургической коррекции первого луча стопы, основанного на применении биомеханического моделирования остеотомии первой плюсневой кости на этапе предоперационного планирования. Полученные результаты позволили сделать вывод относительно обоснованной целесообразности внедрения нового подхода к поддержке принятия врачебных решений в клиническую практику хирургии стопы.

Ключевые слова: стопа, первый луч, остеотомия, биомеханика, моделирование, алгоритм.

Keywords: foot, first ray, osteotomy, biomechanics, modeling, algorithm.

Применение усовершенствованного алгоритма хирургической коррекции первого луча стопы, основанного на применении биомеханического моделирования остеотомии первой плюсневой кости на этапе предоперационного планирования, повлияло на выбор способа операции и тактики лечения у 50 пациенток основной группы. У 47 пациенток контрольной группы предоперационное планирование проводилось с учетом известных подходов к интерпретации данных клинической и рентгенологической оценки деформации первого луча стопы. Более точная оценка условий фиксации и нагрузки у пациенток основной группы способствовала уменьшению периода болевого синдрома в 1,6 раза и сохранения отека в 2,2 раза, снижению частоты возникновения и степени выраженности стойких ограничений амплитуды движений первого плюсне-фалангового сустава в 1,4 и 2,7 раза соответственно, уменьшению выраженности боли на 3-4 балла (по визуальной аналоговой шкале). Увеличение показателя удовлетворенности косметическим результатом у пациенток основной группы на 12,5% по сравнению с контрольной при сопоставимых рентгенологических критериях было обусловлено лучшей динамикой уменьшения отека. Улучшение функциональных возможностей ношения обуви в основной группе на 2,6% - 9,4% соответствовало лучшим показателям амплитуды движений. Общее количество осложнений у пациенток основной группы оказалось в 1,7 раза меньшим по сравнению с контрольной группой. Детальный анализ позволил обратить внимание на отсутствие осложнений, связанных с выраженной нестабильностью в зоне остеотомии первой плюсневой кости в основной группе пациенток. В то же время, такие осложнения (вторичное смещение фрагментов и

миграция винтов) возникли у 6 пациенток контрольной группы (12,8%). Вдвое меньшей оказалась частота возникновения асептического некроза головки первой плюсневой кости и перегрузочной метатарзалгии у пациенток основной группы по сравнению с контрольной. Не смотря на минимальное количество случаев рецидива деформации в обеих группах пациенток, частота этого осложнения оказалась большей в 2,2 раза в контрольной группе пациенток.

Использование биомеханических параметров стабильности фрагментов остеотомии первой плюсневой кости в качестве дополнительных критериев выбора способа операции и тактики лечения позволяет улучшить результаты хирургической коррекции деформации первого луча стопы в рамках усовершенствованного подхода к поддержке принятия врачебных решений на этапе предоперационного планирования.

ВЛИЯНИЕ ВЫБОРА ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ СООТНОШЕНИЙ НА ПОВЕДЕНИЕ ТКАНЕЙ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ПЕРЕЖАТИЯ СРЕДИННОГО НЕРВА В ЗАПЯСТНОМ КАНАЛЕ, ВЫЗВАННОМ СГИБАНИЕМ ПАЛЬЦЕВ КИСТИ

Пешин С.Е.¹, Кучумов А.Г.¹, Каракулова Ю.В.²

¹Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь

²Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Пермь

Аннотация: целью данной работы является биомеханическое моделирование влияния движения сухожилий внутри запястного канала на пережатие срединного нерва.

Ключевые слова: биомеханика, срединный нерв, карпальный туннельный синдром

Keywords: biomechanics, median nerve, carpal tunnel syndrome

Синдром запястного канала или карпальный туннельный синдром – это неврологическое заболевание периферической нервной системы. На разных стадиях характеризуется онемением 1 – 3 пальцев руки, болью в области запястья и потерей чувствительных и двигательных функций кисти соответственно. Среди всех заболеваний периферической нервной системы синдром запястного канала встречается в 23 – 40 % случаев, что выводит его на первое место по частоте встречаемости.

Волокна срединного нерва, проходящие через запястный канал, проводят как чувствительные, так и двигательные импульсы. Также через запястный канал проходят девять сухожилий сгибателей пальцев кисти. При этом, запястный канал ограничен поперечной связкой кисти и карпальными костями. Целью данной работы является биомеханическое моделирование влияния движения сухожилий внутри запястного канала на пережатие срединного нерва.

С помощью МРТ была получена персонализированная трёхмерная геометрия запястного канала кисти и фаланг пальцев. Был проведён анализ поведения сухожилий, связок и срединного нерва при упругой и гиперупругой постановках. Результаты показали, что предложенная в литературе модель Огдена [1 с. 1183] демонстрирует наиболее реалистичное поведение сухожилий по сравнению с упругой постановкой. Карпальные кости и фаланги пальцев рассматривались как упругие и были описаны модулем Юнга и коэффициентом Пуассона [2 с. 2990]. Внешняя нагрузка представляла собой перемещение сухожилий на 3 мм в направлении мышц сгибателей. Такая нагрузка имитирует сгибание пальцев. Результаты показывают, что в норме при сгибании пальцев срединный нерв может испытывать давление до 150 Па. В случае описания биомеханического поведения сухожилий линейно упругой моделью в норме

напряжения соответствовали значениям патологии (напряжения доходили до 2кПа, что соответствует экспериментальным данным при сгибании целой кисти пациентом с туннельным синдромом). Такая высокая компрессия нерва не наблюдается в норме при небольшом сгибании пальцев кисти. Таким образом, упругая модель сухожилий показала завышенные результаты. В результате исследования было показано, что использование гиперупругой модели Огдена для описания поведения сухожилий более предпочтительно.

Благодарности: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-21-20067, <https://rscf.ru/project/22-21-20067/>

Литература:

1. E.K. Main, J.E. Goetz, T.E. Baer, N.F. Klocke and T.D. Brown: “Volar/dorsal compressive mechanical behavior of the transverse carpal ligament.” *J. Biomech.* vol. 45, no. 7, 2012.
2. D.E. Mouzakis, G. Rachiotis, S. Zaoutsos, A. Eleftheriou and K.N. Malizos: “Finite element simulation of the mechanical impact of computer work on the carpal tunnel syndrome.” *J. Biomech.* vol. 47, no. 12, 2014.

ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ МАТЕРИАЛА СТВОРОК АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА ДЛЯ ОПИСАНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Пиль Н.Е., Кучумов А.Г.

Пермский национальный политехнический исследовательский университет, Пермь

Аннотация: в работе проведен численный анализ моделей материала створок аортального клапана для описания гемодинамики в норме и патологии.

Ключевые слова: аортальный стеноз, гемодинамика, fsi моделирование, модели материалов

Keywords: aortic stenosis, hemodynamics, fsi simulation, material models

Аортальный стеноз является одной из самых распространенных патологий аортального клапана, более 15% людей старше 70 лет подвержены этому заболеванию. В результате аортального стеноза происходит сужение клапанного отверстия и/или деформация створок клапана. Тяжелая форма аортального стеноза является одной из основных причин заболеваемости и смертности среди пожилых людей. Ежегодно в мире проводится более 275 000 хирургических операций по замене аортального клапана.

Для долгосрочного прогнозирования исходов оперативных вмешательств необходимо биомеханическое моделирование гемодинамики в аортальном клапане. На текущий момент существует множество работ, в которых используются различные модели материалов для описания биомеханики створок аортального клапана. В настоящей работе проведен численный анализ моделей материала створок аортального клапана для описания гемодинамики в норме и патологии.

Задача решалась в рамках FSI подхода при помощи программного пакета COMSOL Multiphysics. Построена идеализированная двумерная геометрия аортального клапана на основе анализа УЗИ изображений и литературного обзора. Поток крови моделируется несжимаемой ньютоновской жидкостью с постоянной плотностью и вязкостью. Средние значения числа Рейнольдса составляют около 3685, что говорит о турбулентном характере течения жидкости.

Для моделирования биомеханического поведения створок аортального клапана в норме применяется гиперупругая трехпараметрическая модель Муни-Ривлина. Патологическое состояние створок аортального клапана описывается линейно упругой моделью. Для моделирования свойств створок после проведения операции Озаки используется модель Хольцапфеля-Гассера-Огдена.

Математическая постановка включает уравнение Навье-Стокса с условием несжимаемости. Для описания турбулентного характера течения используется $k-\varepsilon$ модель. Также записывается уравнение движения для твердого тела. Система замыкается начальными и граничными условиями, а также условиями сопряжения жидкости и твердого тела. На входе в расчетную область задается профиль скорости, на выходе – нулевое давление. На стенах задается условие прилипания.

Полученные результаты описывают изменения полей скорости, давления, WSS и OSI для трех кейсов: состояние в норме, при патологии и при проведении операции Озаки.

БИОМЕХАНИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОЯСНИЧНОГО ФАСЕТОЧНОГО СУСТАВА

Хорошев Д.В.¹, Ильялов О.Р.¹, Устюжанцев Н.Е.²

¹ *Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь*

² *МСЧ № 11, Пермь*

Аннотация: цель исследования – используя методы биомеханического моделирования, показать на математической модели, что при появлении дегенеративных изменений в позвоночно-двигательном сегменте и подвывихе фасеточных суставов источником боли является чрезмерное воздействие на нерв Люшка.

Ключевые слова: моделирование, поясничный отдел, позвоночно-двигательный сегмент, фасеточный сустав.

Keywords: modelling, lumbar spine, vertebromotor segment, facet joint.

Боль в пояснице оказывает существенное влияние на качество жизни и работоспособность населения планеты [1]. Врачебная практика показывает, что источником боли может являться наличие подвывиха фасеточного сустава на уровне поясничного отдела. Механизм появления подвывиха фасеточных суставов рассматривался ранее [2].

Цель исследования – используя методы биомеханического моделирования, показать на математической модели, что при появлении дегенеративных изменений в позвоночно-двигательном сегменте и подвывихе фасеточных суставов источником боли является чрезмерное воздействие на нерв Люшка. Анализ литературы по моделированию позвоночно-двигательного сегмента L4–L5 [3, с. 40] показал, что для всех работ характерно упрощенное моделирование фасеточных суставов. В исследовании представлено построение тестовой конечно-элементной модели фасеточного сустава, учитывающей наличие синовиальной жидкости.

Исследуется напряженно деформированное состояние объемной модели фасеточного сустава в смешанной постановке. Геометрия модели фасеточного сустава в первом приближении и расчетная схема представлены в исследовании [2]. Модель включает в себя отростки позвонков L4 и L5 (упругие тела), хрящи на концах отростков позвонков (пороупругие тела), синовиальную жидкость (идеальная жидкостью), капсулу фасеточного сустава (упругое тело). Твердые тела считаются изотропными. Взаимодействие идеальной жидкости и жидкости пороупругого тела отсутствует, так как жидкость пороупругого тела не может вытечь за границы тела. Значения физических характеристик тестовой модели представлены в источнике [2]. На верхнюю часть отростка позвонка L4 на поверхности действует давление величиной

780 кПа, что соответствует нагрузке в 15 кг, а нижняя часть отростка позвонка L5 закреплена. Все твердые тела склеены между собой. Коэффициент трения между хрящами равен 0,01.

Поставленная задача решена при помощи AnsysWorkbench. Получены распределения перемещений, напряжений и деформаций. Решение тестовой конечно-элементной модели фасеточного сустава поможет продолжить развитие модели поведения поясничного позвоночно-двигательного сегмента.

Литература:

1. Парфенов В.А., Исайкин А.И. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2016. – 104 с.
2. Хорошев Д.В. Моделирование поясничного позвоночно-двигательного сегмента человека: фасеточный сустав // Математическое моделирование в естественных науках: Материалы XXX всерос. школы-конф., 6–9 октября 2021. – Пермь, 2021. – Т. 1. – С. 226–228.
3. Хорошев Д.В., Устюжанцев Н.Е., Ильялов О.Р., Няшин Ю.И. Моделирование поясничного позвоночно-двигательного сегмента человека: анализ научных исследований // Российский журнал биомеханики. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 32–47.

BIOMECHANICAL MODELING OF THE LUMBAR FACET JOINT

Khoroshev D.V.¹, Il'yalov O.R.¹, Ustuzhantsev N.E.²

¹ Perm National Research Polytechnic University, Perm

² Hospital No. 11, Perm

Abstract: the study aim is to use biomechanical modelling methods to show on a mathematical model that with the appearance of degenerative changes in the vertebromotor segment and subluxation of the facet joints, the pain source is excessive exposure to the Luschka nerve.

Key words: modelling, lumbar spine, vertebromotor segment, facet joint.

Lower back pain has a significant impact on the life quality and working capacity of the world's population [1, 2]. Medical practice shows that the pain source may be the presence of the facet joint subluxation at the lumbar spine [3]. The occurrence process of facet joints subluxation was considered earlier [3].

The study aim is to use biomechanical modelling methods to show on a mathematical model that with the appearance of degenerative changes in the vertebromotor segment and subluxation of the facet joints, the pain source is excessive exposure to the Luschka nerve. An analysis of the literature on modelling the vertebromotor segment L4–L5 [4, p. 40] showed that simplified modelling of facet joints is characteristic of all works. The study presents the construction of a test finite element model of a facet joint, taking into account the presence of synovial fluid.

The stress-strain state of a facet joint 3d model in a mixed formulation is investigated. The geometry of the facet joint model in the first approximation and the calculate scheme are presented in the article [3]. The model includes the processes of L4 and L5 vertebrae (elastic bodies), cartilage at the ends of the vertebral processes (poroelastic bodies), synovial fluid (ideal fluid), the capsule of the facet joint (elastic body). Solids are considered to be isotropic. There is no interaction between an ideal fluid and a poroelastic body fluid, since the poroelastic body fluid cannot flow beyond the boundaries of the body. The physical characteristics values of the test model are presented in the source [3]. A pressure of 780 kPa acts on the upper part of the process of the L4 vertebra on the surface, which corresponds to a load of 15 kg, and the lower part of the process of the L5 vertebra is fixed. All solids are glued together. The coefficient of friction between the cartilages is 0.01.

The problem was solved in Ansys Workbench. Distributions of displacements, stresses and deformations are obtained. The solution of the test finite element model of the facet joint will help to continue the development of the behavior model of the lumbar vertebromotor segment.

References:

1. Parfenov V.A., Isaykin A.I. Bol v nizhney chasti spiny: mify i realnost [Pain in the lower back: myths and reality]. Moscow: IMA-PRYESS, 2016, 104 p. (in Russian).
2. Khoroshev D.V. Modelirovaniye poyasnichnogo pozvonochno-dvigatel'nogo segmenta cheloveka: fasetochny sustav [Modeling of the lumbar vertebromotor segment of a person: facet joint]. Matematicheskoye modelirovaniye v yestestvennykh naukakh: Materialy XXX vseros. shkoly-konf. Perm, 2021, pp. 226–228.
3. Khoroshev D.V., Ustuyzhantsev N.E., Ilyalov O.R., Nyashin Y.I. Modelling of the human lumbar vertebromotor segment: analysis of scientific researches. *Russian Journal of Biomechanics*, 2021, vol. 25, no. 1, pp. 27–40.

РЕЖИМ НАГРУЗКИ НА КОНЕЧНОСТЬ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРА

Ямщиков О.Н., Емельянов С.А.

ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина», Тамбов

Аннотация: Переломы проксимального отдела бедра являются одними из самых распространенных. После хирургического лечения необходим расчет безопасной нагрузки на конечность. Применены собственные методики расчета нагрузки на конечность после остеосинтеза. В результате применения расчета у 236 пациентов с чрезвертельными переломами и переломами шейки бедра отличный результат получен в 26% случаев, в 38% - хороший, в 19% - удовлетворительный.

Ключевые слова: перелом шейки бедра, чрезвертельный перелом, остеосинтез, нагрузка на конечность.

Keywords: femoral neck fracture, pertrochanteric fracture, osteosynthesis, limb loading.

Переломы проксимального отдела бедра остаются одной из самых распространенных травм опорно-двигательного аппарата. В настоящее время несмотря на значительные успехи в области хирургического лечения, число неудовлетворительных исходов лечения переломов шейки бедра и вертельной области остается высоким [1, с.21; 2, с.99]. Одним из основных направлений решения проблемы неудовлетворительных исходов остеосинтеза в послеоперационном периоде у пациентов с переломами проксимального отдела бедра является ранняя активизация с применением адекватной нагрузки на оперированную конечность. Целью исследования была оценка результатов применения методик расчета безопасной нагрузки на конечность после остеосинтеза чрезвертельных переломов и перелома шейки бедренной кости. Для определения режима нагрузки вычисляли значение безопасной нагрузки на конечность после остеосинтеза в различные периоды послеоперационного лечения. Для чрезвертельных переломов применяли методрасчета нагрузки, учитывающий срок, прошедший с момента операции [3]. Для переломов шейки бедра применяли оригинальную программу ЭВМ для расчета по параметрам: тип перелома, возраст пациента, масса тела больного, вид металлофиксатора, послеоперационный день [4]. При анализе результатов лечения спустя 6 месяцев после операции получили 26% отличных результатов с полной консолидацией перелома и функцией конечности. В 38% случаев получен хороший результат лечения, а в 19% удовлетворительный. Полученные результаты говорят о целесообразности применения методик расчета нагрузки на конечность в послеоперационном периоде с целью выработки безопасного режима нагрузок.

Литература:

1. Амраев С.А., Абуджазар У.М., Алмабаев Ы.А., Абдуразаков У.А., Альходжаев С.С., Куандыков Е.К. и др. Комплексное лечение проксимальных переломов бедренной кости //Современные проблемы науки и образования. 2018. № 2. С. 21.

2. Кристеа С. Современные методы лечения вертельных переломов и переломов шейки бедра (Обучающая лекция) //Гений ортопедии. 2014. № 1. С. 99-105.

3. Патент № 2748247 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 34/10. Способ определения допустимой нагрузки на конечность после проведения остеосинтеза бедра : № 2020126058 : заявл. 31.07.2020 : опубл. 21.05.2021 / О. Н. Ямщиков, С. А. Емельянов, Н. В. Емельянова ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина".

4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021665600 Российская Федерация. Программа для определения оптимального диапазона нагрузок на нижнюю конечность после остеосинтеза шейки бедренной кости : № 2021665021 : заявл. 29.09.2021 : опубл. 29.09.2021 / О. Н. Ямщиков, Д. В. Лопатин, С. А. Емельянов [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тамбовский государственный университет имени Г.Р. Державина".

МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

МЕТОДЫ ЧАСТОТНО-ВРЕМЕННОГО АНАЛИЗА СИГНАЛОВ ДЛЯ ДЕТЕКТИРОВАНИЯ СТАДИЙ СНА

Акимова А.С.¹, Журавлев М.О.^{1,2}, Руннова А.Е.^{2,1}

¹*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

²*Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского, Саратов*

Аннотация: В рамках настоящей работы рассмотрена возможность использования современных методов частотно-временного анализа сигналов электрической активности головного мозга для выделения стадий сна на примере клинических данных мониторинга новорожденных. Установлено, что высокой степенью значимости обладает значение уровня энергии альфа-ритма в ЭЭГ проекции моторной коры для недоношенных детей для разделения состояний сна и бодрствования.

Ключевые слова: непрерывное вейвлетное преобразование, ЭЭГ, автоматическое распознавание, сон

Keywords: continuous wavelet transform, EEG, automatic recognition, sleep

Особый интерес вызывает изучение активности головного мозга, приведший к появлению научной отрасли нейронауки. Среди наиболее важных тем, объединяющих нейрочёных, физиологов, физиков и специалистов в области информационных технологиях, является проблема исследования сна человека [1, 2].

В рамках данного исследования основной целью являлось рассмотрение маркеров глубокого сна детей различного срока гестации с точки зрения классического частотно-временного анализа и анализ их характеристик для возможности создания систем объективной детекции и оценки качества сна новорожденных детей, как это делается у взрослых пациентов. Проведенные исследования по изучению частотно-временных характеристик ЭЭГ группы новорожденных на основе непрерывного вейвлетного преобразования [3] продемонстрировал значительную изменчивость активности головного мозга данной группы пациентов при смене их физиологических состояний сон и бодрствование. Особый интерес вызывает выявленная особенность генерации альфа-активности, наблюдать которую позволило использование аппарата НВП, обладающего высоким временным разрешением при частотном анализе колебательных процессов.

Работа выполнена в рамках финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 22-22-00517).

Литература:

1. Massimini M. //Journal of Neuroscience. 2004. 24, N 31. P. 6862.
2. G. Loddo, et al. // Frontiers in neurology. 2017. 8. P. 42.
3. Hramov A.E., et al. Wavelets in neuroscience. – Springer Berlin Heidelberg, 2015.

ОПТИЧЕСКИЙ БИОИМИДЖИНГ В ОЦЕНКЕ МЕТАБОЛИЗМА И МИКРОСТРУКТУРЫ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМ РАКЕ

Багрянцев М.В.¹, Рябков М.Г.¹, Бедерина Е.Л.², Логинова М.М.²,
Базаев А.В.², Абелевич А.И.², Дезорцев И.Л.¹, Ширманова М.В.²,
Щеславский В.И.², Киселева Е.Б.²

¹ ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород

² ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

Аннотация: В работе рассматривается возможность применения методов флуоресцентного время-разрешенного имиджинга FLIM и оптической когерентной томографии (ОКТ) в изучении метаболизма и структуры подвздошной кишки у пациентов с колоректальным раком (КРР). Для клинической медицины оценка метаболических и микроструктурных изменений в слизистой оболочке подвздошной кишки, необходима для коррекции алгоритмов послеоперационной терапии, энтерального питания и реабилитации пациентов с КРР.

Ключевые слова: подвздошная кишка, флуоресцентный время-разрешенный имиджинг FLIM, оптическая когерентная томография (ОКТ), метаболизм, колоректальный рак, мальабсорбция

Keywords: ileum, FLIM, optical coherent tomography, metabolism, colorectal cancer, malabsorption.

Цель. Изучить метаболизм и морфологическую структуру слизистой оболочки условно нормальной тонкой кишки у пациентов с КРР 1-3 стадий с применением методов макро-FLIM и ОКТ.

Материалы и методы. Объект исследования – слизистая оболочка стенки подвздошной кишки (66 образцов) у пациентов с аденокарциномой правых отделов ободочной кишки 1-3 стадий. 8 образцов получены у пациентов с 1 стадией КРР, 38 образцов – у пациентов со 2 стадией и 20 образцов – с 3 стадией развития опухоли. Всем пациентам выполнялась стандартная правосторонняя гемиколэктомия лимфодиссекцией Д2. Свежие образцы ткани исследовали методами флуоресцентного время-разрешенного макроимиджинга (макро-FLIM) и (ОКТ) с последующим гистологическим анализом материала.

Результаты. По данным гистологического исследования в тонкой кишке пациентов с 1 стадией КРР слизистая оболочка покрыта нормальным однослойным призматическим каемчатым эпителием. В образцах кишки пациентов со 2 стадией КРР наблюдалась гиперсекреция слизи с участками фиброза и полнокровием сосудов. При 3 стадии КРР слизистая оболочка тонкой кишки была рыхлой, с локальными утолщениями, участками фиброза с выраженным лейкостазом и очагами атрофии. Ни

в одном из образцов не обнаружены гистологические признаки злокачественной опухоли.

По данным ОКТ в слизистой оболочке тонкой кишки у пациентов с 1 и 2 стадиями КРР хорошо визуализировались контуры ворсинок и, частично, крипты; структура ворсинок тонкой кишки была четкой, форма неизменной. У пациентов с 3 стадией КРР контуры крипт и ворсинок были нечеткими. По данным FLIM выявлены статистически значимые отличия в значениях среднего времени жизни флуоресценции (τ_m) восстановленного никотинамиддинуклеотидфосфата НАД(Ф)Н между 2 и 3 ($p=0,031$), 1 и 3 ($p=0,018$) стадиями КРР. При 1 стадии КРР τ_m составило 1,61 [1,30; 2,02] нс, при 2 стадии 1,50 [1,36; 1,73] нс, при 3 стадии 1,37 [1,22; 1,51] нс. Результаты FLIM предположительно свидетельствуют об увеличении роли гликолиза в энергетическом метаболизме энтероцитов вместе с увеличением стадии КРР.

Заключение. У пациентов с раком правых отделов ободочной кишки в не затронутой злокачественным поражением подвздошной кишке зафиксированы нарушения микроструктуры слизистой оболочки. При этом выраженность нарушений микроструктуры в стенке тонкой кишки связана со стадией развития опухоли в толстой кишке. Технологии биоимиджинга, а именно – ОКТ и FLIM, позволили объективно отобразить нарушения микроструктуры и метаболизма в стенке подвздошной кишки. Данные ОКТ продемонстрировали различия в структуре ворсинок кишки у пациентов 1-2 и 3 стадий КРР. Результаты FLIM метаболического кофактора НАД(Ф)Н свидетельствовали об увеличении роли гликолиза в энергетическом метаболизме энтероцитов вместе с ростом стадии КРР. Выявленные нарушения в состоянии тонкой кишки развиваются у пациентов с КРР до операции и с высокой вероятностью являются важным патогенетическим звеном мальабсорбции в послеоперационном периоде. В случае подтверждения гипотезы, результаты комплексной диагностики нарушений микроструктуры и метаболизма в тканях тонкой кишки позволят скорректировать подходы к реабилитации пациентов с раком правых отделов толстой кишки.

Работа проведена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-75-10096.

METABOLISM AND MICROSTRUCTURE OF SMALL INTESTINAL WALL IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

**Bagriantsev M.V.¹, Ryabkov M.G.², Bederina E.L.², Loginova M.M.²,
Bazayev A.V.², Abelevich A.I.², Desorzev I.L.¹,
Shirmanova M.V.², Shtcheslavskii V.I.², Kiseleva E.B.².**

¹*State budgetary institution of health care of the Nizhny Novgorod region «Nizhny Novgorod regional clinical hospital named after N.A. Semashko», Nizhny Novgorod*

²*University Hospital Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod*

Patients with colorectal cancer have some changes in small intestine. It can also causedigestive dysfunction after the operation to remove malignant tumor.

An assessment of metabolism and microstructure disorders in ileum mucosa needs to correct post-surgical algorithms and enteral nutrition in patients with colorectal cancer. Modern optical bioimaging techniques could potentially solve this diagnostic challenge.

Keywords: ileum, FLIM, optical coherent tomography, metabolism, colorectal cancer, malabsorption.

Aim of study – is to research the characteristics of morphological structure and metabolism of ileum mucosa in patients with 1, 2 and 3 stages of colorectal cancer.

Material and methods. The object of research is ileum mucosa in patients with 1-3 stages of right colorectal cancer (CRC). We examined the 66 ileum samples after right hemicolectomy: 8 samples – with 1 stage of cancer, 38 samples – with 2 stage and 20 samples with 3 stage of colorectal cancer. Right hemicolectomy with total mesocolonectomy is the standard operation. Tissue samples researched ex vivo with the method of optical coherence tomography, fluorescence-lifetime imaging microscopy and histologic analysis.

Results. The ileum mucosa in patients with 1 stage of colorectal cancer is presented as a normal single prismatic epithelium without inflammation. The ileum mucosa in patients with 2 stage of colorectal cancer is presented as a hypersecretion of mucus, fibrosis of submucous membrane, vascular congestion of serous membrane. And the ileum mucosa in patients with 3 stage is presented as a friable tissue with the local thickening, area of fibrosis and atrophy with leukostasis. There are not malignant cells in these samples of ileum.

There are clear contours of fibers and partially crypts in mucosa ileum in all patients according tooptical coherence tomography (OCT). There are not differences in the OCT-images between 1 and 2 stages samples: the structure of fibers is clear and the form is unchanged. The contours of fibers are unclear and uneven in patients with 3 stage of CRC. Fluorescence lifetime NADH changed depending on the stage of CRC. Statistically significant difference was observed between 2 и 3 ($p=0,031$), 1 и 3 ($p=0,018$) stages of CRC. The figure tm was Me [Q1;Q3] 1.61 [1.30; 2.02] ns in the 1 stage, 1.50 [1.36; 1.73] ns in the

2 stage and 1.34 [1.22; 1.51] ns in the 3 stage of CRC. The results show that increase in the role glycolysis in the energy metabolism of enterocytes in addition to increasing CRC stage.

Conclusions. There are disorders of ileum mucosa structure in patients with right colorectal cancer: hypersecretion of mucus, fibrosis of submucous membrane, vascular congestion of serous membrane, local thickening, area of fibrosis and atrophy with leukostasis. The severity of microstructure disorders in ileum mucosa directly correlate with the colorectal stage.

Bioimaging technologies (OCT and FLIM) has allowed to visualizedisorders of ileum mucosa microstructure and metabolism. The OCT-data demonstrated in vivo the changes in the picture's structure of fibers between 1-2 and 3 stages of CRC. The FLIM-results indicated increased the role of glycolysis in the energy metabolism of enterocytes in addition to increasing CRC stage.

The identified disorders in the ileum mucosa developed before the operation in patients with colorectal cancer. It's an important pathogenetic link of malabsorption in postoperative period with a high probability.

СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕЛАНОМЫ

Бартош И. С.

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н. Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: в работе рассматриваются факторы, влияющие на заболевание меланомой, симптомы, а так же стадии данного заболевания. На основе данной информации составлены современные методы и подходы лечения меланомы кожи.

Ключевые слова: меланома, меланоциты, дерматоскопия, невус.

Key words: melanoma, melanocytes, dermatoscopy, nevus.

Меланома – злокачественная опухоль кожного покрова, слизистых, сетчатки глаза, развивающаяся из меланоцитов [1, с.12]. Факторами, провоцирующие данное заболевание, являются генотип, хроническая травматизация кожи, воздействие ультрафиолетового излучения, атипические родинки, флуоресцентное освещение [2, с. 3-11]. Развитие данного заболевания является результатом атипичного размножения и злокачественного перерождения меланин-продуцирующих клеток кожи. Повреждение ДНК клеток может привести к бесконтрольному их росту, что приводит к образованию опухоли [3, с. 193-199].

Наиболее распространенным видом меланомы является поверхностно-распространяющаяся, в 70% случаев развивается у женщин, характеризуется горизонтальным ростом и в общем имеет благоприятный прогноз, узловая меланома встречается в 15% случаев, чаще у мужчин, детей и подростков, характеризуется ростом в толщу кожи, считается самым неблагоприятным в плане прогноза типом. Существует так же акролентигозная, известная как подногтевая меланома, лентигозная, известная как веснушка Хатчинсона, а также ахроматическая [4, с. 48].

Первыми признаками данного кожного заболевания является появление атипического образования на поверхности кожи. Наблюдается ассиметричное по цвету и форме образование на поверхности тела, в том числе и на ногтевой ложе [5, с. 33]. Ранние симптомы заболевания являются синдромом активации невуса, который сопровождается жжением, папиломообразными выростами, трещинами и кровоточивостью. Размеры данного злокачественного образования варьируются от 0,5 до 7 сантиметров [6, с. 126].

Ключевым исследованием при выявлении меланомы является дерматоскопия, биопсия тканей, гистологическое обследование [7, с. 499]. Современным подходом к лечению меланомы кожи является хирургическое лечение – ее иссечение с захватом здоровых тканей вокруг опухоли, так как меланома имеет слабую чувствительность к химиотерапевтическому и лучевому воздействию. При микроскопическом

исследовании эпидермиса, находящегося на рубеже с опухолевой тканью, определяются типичные изменения базальных слоев, деструкция базальной мембраны, апоптоз камбиальных клеток. Для получения прогностической информации у пациентов с меланомой кожи достаточно объективного морфологического скрининга с определением гистологической картины зоны первичной меланомы и ее окружения в радиусе более 10 мм, и не зависит от размеров меланомы [8, с. 356-364]. Знание чётких морфологических аспектов на границе опухоли и здоровой ткани решит вопрос выбора стратегии и объема хирургического вмешательства с определением оптимальной площади иссечения [9, с. 25].

Первичная профилактика меланомы кожи включает в себя онкогигиеническое, направленное на устранение воздействия ультрафиолетовых лучей, генетическое, используемое при выявлении диспанцеризации лиц с врожденной предрасположенностью к меланоме, иммунобиологическое – для выявления лиц с иммунодефицитом, а также биохимическое направление [10, с. 715-723]. Профилактическое иссечение больших и гигантских пигментных невусов целесообразно выполнять как можно раньше из-за высокого риска их малигнизации. По возможности, эти невусы должны быть удалены путем тотального одномоментного иссечения. Несоблюдение этого правила может увеличить риск их малигнизации [11, с. 13]. Все удаленные невусы должны подвергаться плановому гистологическому исследованию.

Защита кожи от воздействия ультрафиолетового излучения является лучшим способом снижения риска развития меланомы (головные уборы, одежда с длинным рукавом, солнцезащитные кремы) [12, с. 139].

В заключение следует отметить, что только целенаправленная систематическая профилактическая деятельность всего медицинского сообщества организаций первичной медико-санитарной помощи позволит выявлять пациентов до стадии манифестации заболевания, существенно повысить шансы на эффективность специфического лечения и благоприятный прогноз.

Литература:

1. Молочков В.А., Демидов Л.В. и др. Меланоцитарные невусы и меланома кожи. — М.: Литтера, — 2012. — 12 с.
2. Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи. / Практическая онкология. — 2001. — 3 — 11 с.
3. Siskind V. et al., An analysis of risk factors for cutaneous melanoma by anatomical site – Cancer Causes & Control, Volume 16, Issue 3, pp 193-199, 2005
4. Хэбиф Т.П. Кожные болезни: Диагностика и лечение / Пер. с англ. / Под общ. Ред. Акад. РАМН, проф. А.А.Кубановой. — М.: МЕДпресс-информ, — 2006. — 48 с.

5. Potrony M. et al. Update in genetic susceptibility in melanoma // *Ann. Transl. Med.* — 2015. — 33 с.
6. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* // ESMO. — 2015. — 126 с.
7. Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В. Опыт диагностики меланомы кожи диаметром менее 6 мм // *Клиническая дерматология и венерология.* — 2018. — 499 с.
8. Mohsin M., et al. The rate of melanoma transection with various biopsy techniques and influence of tumor transection on patient survival // *J.Am.Acad.Dermatol.* — 2012. — 356-364 с.
9. Walker BN, Rehg JM, Kalra A, Winters RM, Drews P, Dascalu J, David EO, Dascalu A. Dermoscopy diagnosis of cancerous lesions utilizing dual deep learning algorithms via visual and audio (sonification) outputs: Laboratory and prospective observational studies. // *EBioMedicine.* — 2019 . — 25с.
10. Гольберт З.В. Гистогенез, гистология, классификация пигментных (меланоцитарных) опухолей кожи. В кн.: *Пигментные опухоли человека. Серия Онкология. Том 7. Под общей ред. А.И. Шнирельмана. М.: ВИНТИ, —1975. —715-723с.*
11. Molenkamp B.G. et al. Non-Radical Diagnostic Biopsies Do Not Negatively Influence Melanoma Patient Survival // *An.Surg.Oncology.* — 2007. — 13с.
12. Parker J.F. et al. Pancreatic carcinoma surveillance in patients with familial melanoma. *Arch Dermatol.* — 2003. — 139.

MODERN TREATMENT OF MELANOMA

Bartosh I.S.

Saratov State University, Saratov

Abstract: The factors influencing the melanoma disease, symptoms, and stages of the disease are considered. On the basis of this information modern methods and approaches to treatment of skin melanoma are made up.

Keywords: melanoma, melanocytes, dermatoscopy, nevus.

Melanoma is a malignant tumor of the skin, mucosa, and retina that develops from melanocytes [1, p.12]. Factors provoking this disease are genotype, chronic skin traumatization, exposure to ultraviolet radiation, atypical moles, fluorescent lighting [2, p. 3-11]. The development of this disease is the result of atypical reproduction and malignant transformation of melanin-producing skin cells. Damage to cell DNA can lead to uncontrolled cell growth, which leads to tumor formation [3, p. 193-199].

The most common type of melanoma is superficial-spreading, develops in 70% of cases in women, is characterized by horizontal growth and in general has a favourable prognosis, nodular melanoma occurs in 15% of cases, more often in men, children and teenagers, is characterized by skin thickening and is the most unfavourable type in prognosis. There is also acrolentiginous, known as subnail melanoma, lentiginous, known as Hutchinson's freckle, and achromatic [4, p. 48].

The first signs of this skin disease are the appearance of atypical formation on the surface of the skin. Asymmetrical in color and shape formation on the surface of the body, including the nail bed is observed [5, p. 33]. Early symptoms of the disease are nevus activation syndrome, which is accompanied by burning, papilloma-like growths, cracks and bleeding. The size of this malignant growth varies from 0.5 to 7 centimeters [6, p. 126].

The key investigation in detecting melanoma is dermatoscopy, tissue biopsy, histological examination [7, p. 499]. The modern approach to melanoma treatment is surgical treatment - its excision with taking of healthy tissues around the tumor, since melanoma has poor sensitivity to chemotherapeutic and radiation influence. Microscopic examination of the epidermis at the edge of the tumor tissue reveals typical changes in the basal layers, destruction of the basal membrane, apoptosis of cambial cells. To obtain prognostic information in patients with skin melanoma, objective morphological screening with determination of histological pattern of primary melanoma zone and its surroundings within a radius of more than 10 mm is sufficient, and does not depend on melanoma size [8, p. 356-364]. Knowledge of clear morphological aspects on the border of a tumour and healthy tissue

will solve the problem of choice of strategy and volume of surgical intervention with determination of the optimal area of excision [9, p. 25].

Primary prevention of skin melanoma includes oncohygienic, aimed at the elimination of ultraviolet rays exposure, genetic, used for screening of people with congenital predisposition to melanoma, immunobiological - for identifying those with immunodeficiency, and biochemical [10, p. 715-723]. Prophylactic excision of large and giant pigmented nevi is advisable to perform as early as possible because of the high risk of their malignization. If possible, these nevi should be removed by total one-stage excision. Failure to follow this rule may increase the risk of malignization [11, p. 13]. All removed nevi should undergo routine histological examination.

Protecting the skin from UV radiation is the best way to reduce the risk of melanoma (headgear, long-sleeve clothing, sunscreens) [12, p. 139].

In conclusion, it should be noted that only purposeful systematic preventive activity of the whole medical community of primary health care organizations will allow to detect patients before the stage of disease manifestation, significantly increase the chances of specific treatment efficiency and favorable prognosis.

References:

1. Molochkov V.A., Demidov L.V. et al. Melanocytic nevi and melanoma of the skin. — M.: Littera, - 2012. — 12 p.
2. Lemekhov V.G. Epidemiology, risk factors, skin melanoma screening. / Practical oncology. - 2001. — 3 – 11 p.
3. Siskind V. et al., An analysis of risk factors for cutaneous melanoma by anatomical site –Cancer Causes &Control , Volume 16, Issue 3, pp 193-199, 2005
4. Habif T.P. Skin diseases: Diagnosis and treatment / Trans. from English / Under the general Ed. Acad. RAMS, prof. A.A.Kubanova. — M.: MEDpress-inform, - 2006. — 48 p
5. Potrony M. et al. Update in genetic susceptibility in melanoma//Ann. Transl. Med.-2015.-33 p.
6. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., Pentheroudakis G., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology // ESMO. — 2015. -126 p.
7. Sergeev Yu.Yu., Mordovtseva V.V. Experience in diagnosing melanoma of the skin of the
8. Mohsin M., et al. The rate of melanoma transection with various biopsy techniques and influence of tumor transection on patient survival // J.Am.Acad.Dermatol. — 2012. —356-364 c.
9. Walker BN, Rehg JM, Kalra A, Winters RM, Drews P, Dascalu J, David EO, Dascalu A. Dermoscopy diagnosis of cancerous lesions utilizing dual deep learning algorithms via visual and audio (sonification) outputs: Laboratory and prospective observational studies.//EBioMedicine.- 2019 .- 25c.
10. Golbert Z.V. Histogenesis, histology, classification of pigmented (melanocytic) skin tumors. In the book: Pigmented human tumors. Oncology series. Volume 7. Under the general editorship of A.I. Shnirelman. M.: VINITI, -1975. — 715-723s.
11. Molenkamp B.G. et al. Non-Radical Diagnostic Biopsies Do Not Negatively Influence Melanoma Patient Survival // An. Surg. Oncology. — 2007. — 13c.
12. Parker J.F. et al. Pancreatic carcinoma surveillance in patients with familial melanoma. ArchDermatol. —2003. — 139.

СРАВНЕНИЕ СИГНАЛОВ ТЕМПЕРАТУРЫ, ЭЛЕКТРОМИОГРАММЫ, ПЕРФУЗИОННОГО ИНДЕКСА ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ИНДИВИДА ВО ВРЕМЯ РЕШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ЗАДАЧ

Дубинкина Е.С.¹, Боровкова Е.И.^{1,2}, Храмков А.Н.^{1,2}, Караваев А.С.^{1,2}

¹ *Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

² *Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта, Калининград*

Аннотация: Для 30 здоровых мужчин проводится сравнение динамики сигналов температуры, электромиограммы перфузионного индекса во время выполнения теста Струпа и ментального арифметического теста. Показана согласованность реакций сигналов на изменение психофизиологического состояния индивида во время решения когнитивных задач.

Ключевые слова: тест Струпа, ментальный арифметический тест, температура, электромиограмма, перфузионный индекс

Анализ физиологических показателей является стандартным методом количественной оценки изменения психофизиологического состояния индивида во время решения когнитивных задач [1]. Однако, отмечается противоречивость реакции этих показателей на стандартные стресс-тесты [1]. Целью работы являлось сравнение динамики сигналов температуры, электромиограммы (ЭМГ) и перфузионного индекса (ПИ) при изменении психофизиологического состояния испытуемых во время решения когнитивных задач.

Для 30 здоровых мужчин 21 ± 3 года (среднее \pm стандартное отклонение) со средним уровнем физической активности проводился эксперимент, включающий этапы: фон, тест Струпа (СТ) [2], отдых, ментальный арифметический тест (МТ) [3]. Длительность каждого этапа составляла 6 минут. Во время эксперимента испытуемым проводилась одновременная регистрация сигналов температуры с дистальной фаланги мизинца левой руки, ЭМГ с верхней части правой трапециевидной мышцы и ПИ, оцениваемого с помощью датчика ФПГ, располагаемого на большом пальце левой руки. Все сигналы регистрировались с помощью стандартного сертифицированного оборудования электроэнцефалографа-регистратора «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» модификации «Мини» с частотой 250 Гц.

На этапах фона, СТ, МТ были рассчитаны среднее значение и стандартная ошибка среднего сигналов температуры, ПИ, а также размах вариации и стандартная ошибка среднего сигнала ЭМГ. Этап фона сравнивался с этапами СТ, МТ.

Было выявлено уменьшение температуры на обоих этапах СТ, МТ по сравнению с этапом фона для 43% выборки. Понижение температуры на этапах СТ, МТ составило 0.97 ± 0.27 и 1.89 ± 0.52 соответственно. Для других 43% выборки уменьшение температуры было выявлено только на одном из этапов стресс-теста. Для 14 % выборки отсутствовала реакция сигнала температуры на стресс-тесты.

Кроме того, было показано увеличение размаха вариации ЭМГ на обоих этапах СТ, МТ по сравнению с этапом фона для 20% выборки. Повышение размаха вариации ЭМГ на этапах СТ, МТ составило 325.75 ± 100.58 и 673.13 ± 278.36 соответственно. Для 57% выборки увеличение ЭМГ было выявлено только на одном из этапов стресс-теста. Для 23 % выборки отсутствовала реакция сигнала ЭМГ на стресс-тесты.

Также было выявлено уменьшение ПИ на обоих этапах СТ, МТ по сравнению с этапом фона для 73% выборки. Понижение ПИ на этапах СТ, МТ составило 0.75 ± 0.15 и 1.2 ± 0.18 соответственно. Для других 27% выборки уменьшение ПИ было выявлено только на одном из этапов стресс-теста.

Таким образом, результаты сопоставления показали эффективность использования сигналов температуры, ЭМГ и ПИ для диагностики психофизиологического состояния индивида во время решения когнитивных задач. Наиболее последовательную динамику продемонстрировал ПИ. В 100 % случаев ПИ демонстрировал реакцию хотя бы на один из стресс-этапов. Для 63% выборки была выявлена согласованность реакции сигналов температуры и ПИ на стресс-тесты. Интеграция сигналов температуры, ЭМГ и ПИ перспективна для дальнейших исследований в данной области.

Литература:

1. Giannakakis G.; Grigoriadis D.; Giannakaki K.; Simantiraki O.; Roniotis A.; Tsiknakis M. Review on psychological stress detection using biosignals. *IEEE Trans. Affect. Comput.* 2019, 1–16
2. Renaud P., Blondin J.-P., “The stress of Stroop performance: physiological and emotional responses to color word interference, task pacing, and pacing speed,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 27, pp. 87-97, 1997
3. Linden W., “What do Arithmetic Stress Measure? Protocol Variation and Cardiovascular Response,” *Psychophysiology*, vol. 28, pp. 91-102, 1991

COMPARISON OF TEMPERATURE SIGNALS, ELECTROMYOGRAM, PERFUSION INDEX AT CHANGES IN THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL STATE OF THE INDIVIDUAL DURING THE SOLUTION OF COGNITIVE TASKS

Dubinkina E.S.¹, Borovkova E.I.^{1,2}, Hramkov A.N.^{1,2}, Karavaev A.S.^{1,2}

¹ *Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov*

² *Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad*

Abstract: For 30 healthy men, there was a comparison of the dynamics of temperature signals, electromyogram and perfusion index during the Stroop Color World Test and the mental arithmetic test. There was shown the consistency of the reactions of these signals to changes in the psychophysiological state of the individual during the solution of cognitive tasks.

Keywords: the Stroop Color World Test, the mental arithmetic test, temperature, electromyogram, perfusion index

The analysis of physiological indicators is a standard method for quantifying the change in the psychophysiological state of an individual during the solution of cognitive tasks [1]. However, there is noted the inconsistency in the response of these indicators to standard stress tests [1]. The aim of the work was to compare the dynamics of temperature signals, electromyogram (EMG) and perfusion index (PI) with changes in the psychophysiological state of the subjects during the solution of cognitive tasks.

For 30 healthy men aged 21 ± 3 years (mean \pm standard deviation) with an average level of physical activity, it was conducted an experiment, including the stages: background, Stroop test (ST) [2], rest, mental arithmetic test (MT) [3]. The duration of each stage was 6 minutes. During the experiment, all subjects underwent simultaneous recording of temperature signals from the distal phalanx of the little finger of the left hand, EMG from the upper part of the right trapezius muscle, and PI, estimated using a PPG sensor located on the thumb of the left hand. All signals were recorded using the standard certified equipment of the Encephalan-EEGR-19/26 electroencephalograph-recorder of the Mini modification with a frequency of 250 Hz.

At the background, ST, and MT stages, the mean value and standard error of the mean temperature signals, PI, as well as the range of variation and standard error of the mean EMG signal were calculated. The background stage was compared with the ST and MT stages.

A decrease in temperature was found at both stages of ST, MT compared with the background stage for 43% of the sample. The decrease in temperature at the ST and MT stages was 0.97 ± 0.27 and 1.89 ± 0.52 , respectively. For the other 43% of the sample, a decrease in

temperature was detected only at one of the stages of the stress test. For 14% of the sample, there was no reaction of the temperature signal to stress tests.

In addition, an increase in the range of EMG variation was shown at both ST and MT stages compared with the background stage for 20% of the sample. The increase in the range of EMG variation at the ST and MT stages was 325.75 ± 100.58 and 673.13 ± 278.36 , respectively. For 57% of the sample, an increase in EMG was detected only at one of the stages of the stress test. For 23% of the sample, there was no EMG signal response to stress tests.

Also, a decrease in PI was found at both stages of ST, MT compared with the background stage for 73% of the sample. The decrease in PI at the stages of ST, MT was 0.75 ± 0.15 and 1.2 ± 0.18 , respectively. For the other 27% of the sample, a decrease in PI was detected only at one of the stages of the stress test.

Thus, the results of the comparison showed the effectiveness of the use of temperature, EMG and PI signals for diagnosing the psychophysiological state of an individual during the solution of cognitive tasks. PI demonstrated the most consistent dynamics. In 100% of cases, PI showed a reaction to at least one of the stress stages. For 63% of the sample, the consistency of the response of temperature and PI signals to stress tests was revealed. The integration of temperature, EMG, and PI signals is promising for further research in this area.

References:

1. Giannakakis G.; Grigoriadis D.; Giannakaki K.; Simantiraki O.; Roniotis A.; Tsiknakis M. Review on psychological stress detection using biosignals. *IEEE Trans. Affect. Comput.* 2019, 1–16
2. Renaud P., Blondin J.-P., “The stress of Stroop performance: physiological and emotional responses to color word interference, task pacing, and pacing speed,” *International Journal of Psychophysiology*, vol. 27, pp. 87-97, 1997
3. Linden W., “What do Arithmetic Stress Measure? Protocol Variation and Cardiovascular Response,” *Psychophysiology*, vol. 28, pp. 91-102, 1991

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У МОЛОДЫХ ЛИЦ С МЕТЕОЗАВИСИМОСТЬЮ

Дубинкина Е.С., Оленко Е.С.

*Саратовский Национальный Исследовательский Государственный Университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: Уже достаточно давно было замечено, что изменение погодных условий у одной группы людей не влияет на самочувствие, у другой группы – вызывает легкое недомогание (метеочувствительность), но есть и такие люди, которые восприимчивы к любым изменениям и колебаниям погоды (метеозависимость). Несмотря на уже имеющиеся исследования в этой области, метеозависимость официально не признана медицинским сообществом как болезнь и не включена в список Международной классификации болезней (МКБ-10). Но все же нельзя отрицать тот факт, что здоровые люди все чаще и чаще сталкиваются с «погодным недомоганием», которое невозможно объяснить какими-либо известными причинами. В данной работе рассматриваются особенности церебрального кровотока, выявленные с помощью реоэнцефалографии, у молодых лиц с метеозависимостью.

Ключевые слова: метеочувствительность, метеозависимость, реоэнцефалография, церебральный кровоток

Цель исследования. Изучение состояния церебрального кровотока у молодых лиц с метеозависимостью.

Материалы и методы. В исследование включено 80 здоровых лиц (50 человек – мужского пола, 30 человек – женского пола) в возрасте 18.9 ± 0.8 лет без каких-либо жалоб. Степень метеозависимости определялась после прохождения добровольцами теста на уровень метеозависимости [1]. В результате чего, вся выборка была разделена на три группы: первая группа (Г1) – лица с отсутствием метеозависимости, вторая группа (Г2) – метеочувствительные лица, третья группа (Г3) – метеозависимые лица. Мозговое кровообращение оценивалось с помощью диагностического комплекса «Валента», позволяющего регистрировать 4-канальную биполярную реоэнцефалографию (РЭГ). Запись реограмм производилась в спокойном состоянии экспериментуемых, а оценка основных параметров РЭГ осуществлялась с помощью соответствующего ПО. Для каждого показателя в полученных группах было рассчитано среднее значение для бассейна правой и левой внутренней сонной артерии и вертебробазиллярного бассейна с обеих сторон, межбассейновые и межполушарные коэффициенты асимметрии, а также проведена оценка статистической значимости полученных результатов с использованием непараметрических критериев статистики (U-критерий Манна-Уитни, Statistica 10.0).

Результаты исследования. Анализ изученных показателей РЭГ при фоновой записи у обследованных лиц в Г1 показал наличие снижения интенсивности

артериального кровотока в правом и левом полушариях во всех бассейнах. Показатели тонуса вен, средних и мелких артерий, а также показатель венозного оттока находились в пределах возрастной нормы. Анализ коэффициента асимметрии не выявил серьезных нарушений межбассейнового и межполушарного кровотока. Картина РЭГ соответствует форме резистивного типа мозгового кровотока.

У лиц с метеочувствительностью (Г2) наблюдалось повышение тонуса крупных сосудов в бассейне правой внутренней сонной артерии, кроме того, наблюдалась небольшая межбассейновая асимметрия кровотока в левом полушарии (КА = 10.8%) и умеренная в правом полушарии (КА = 23.7%), с ее преобладанием в области внутренних сонных артерий.

У здоровых лиц молодого возраста с метеозависимостью (Г3) было выявлено существенное снижение артериального кровотока в вертебробазилярном бассейнах с обеих сторон ($P \leq 0.05$), повышение тонуса крупных сосудов в области внутренних сонных артерий и снижение тонуса в средних и мелких артерий в области вертебробазилярного бассейна с обеих сторон ($P=0.05$). Кроме того, наблюдается умеренное увеличение венозного кровенаполнения с нарушением венозного оттока во всех бассейнах ($P \leq 0.001$). Кроме того, у лиц с метеозависимостью имеет место выраженная межполушарная асимметрия в бассейне внутренних сонных артерий (КА = 32.7%) и в вертебробазилярном бассейне (КА = 28.4%), а также выраженная межбассейновая асимметрия в обоих полушариях (КА = 33.6% - 42.4%).

Заключение. Таким образом, полученные результаты доказывают, что у лиц с метеозависимостью имеет место выраженная дистония сосудов головного мозга. Характер самой дистонии требует дальнейших исследований.

Литература:

1. Котранова М.В., Оленко Е.С., Кодочигова А.И., Фомина Е.В., Юпатов В.Д., Коновалова А.А. Связь «метеозависимости» с особенностями нейрогуморальной регуляции кардиореспираторной системы у лиц молодого возраста. Специальный выпуск журнала «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2018.

FEATURES OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN YOUNG PERSONS WITH METEOROLOGICAL DEPENDENCE

Dubinkina E.S., Olenko E.S.

Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov

Abstract: It has long been noted that a change in weather conditions in one group of people does not affect well-being, in another group it causes a slight malaise (meteorological sensitivity), but there are also people who are susceptible to any changes and fluctuations in the weather (meteorological dependence). Despite the existing research in this area, meteorological dependence is not officially recognized by the medical community as a disease and is not included in the list of the International Classification of Diseases (ICD-10). But still, it is impossible to deny the fact that people are increasingly faced with such pain symptoms that cannot be explained by any known causes. This paper discusses the features of cerebral blood flow, identified using rheoencephalography, in young people with meteorological dependence.

Keywords: meteorological sensitivity, meteorological dependence, rheoencephalography, cerebral blood flow

Purpose. Study of the state of cerebral blood flow in young people with meteorological dependence.

Materials and methods. The study included 80 healthy volunteers (50 men, 30 women) aged 18.9 ± 0.8 years without any complaints. The degree of meteorological dependence was determined after the volunteers passed the test for the level of meteorological dependence [Kotranova M.V., Olenko E.S., Fomina E.V. et al., 2018]. As a result, the entire sample was divided into three groups: the first group (G1) - people with no meteorological dependence, the second group (G2) – meteorological sensitive people, the third group (G3) – meteorological dependent people. Cerebral circulation was assessed using the Valenta diagnostic complex, which allows recording 4-channel bipolar rheoencephalography (REG). Recording of rheograms was carried out in a calm state of the experimented, and the assessment of the main parameters of the REG was carried out using the appropriate software. For each indicator in the obtained groups, there were calculated the average value for the pool of the right and left internal carotid artery and the vertebrobasilar pool on both sides, interbasin and interhemispheric asymmetry coefficients, and the statistical significance of the results obtained was assessed using non-parametric statistics tests (Mann-Whitney U-test, Statistica 10.0).

Results. Analysis of the studied parameters of REG during the background recording in the examined persons in G1 showed the presence of a decrease in the intensity of arterial blood flow in the right and left hemispheres in all pools. Indicators of the tone of veins, medium and small arteries, as well as the indicator of venous outflow were within the age

norm. Analysis of the asymmetry coefficient did not reveal any serious disturbances in the interbasin and interhemispheric blood flow. REG pattern corresponds to the form of the resistive type of cerebral blood flow.

In persons with meteorological sensitivity (G2), there was an increase in the tone of large vessels in the basin of the right internal carotid artery, in addition, there was a slight interbasin asymmetry of blood flow in the left hemisphere (CA = 10.8%) and moderate in the right hemisphere (CA = 23.7%), with its predominance in the region of the internal carotid arteries.

In healthy young people with meteorological dependence (G3) there was a significant decrease in arterial blood flow in the vertebrobasilar basins on both sides ($P \leq 0.05$), an increase in the tone of large vessels in the region of the internal carotid arteries, and a decrease in the tone in medium and small arteries in the region of the vertebrobasilar basin with both sides ($P=0.05$). In addition, there is a moderate increase in venous blood supply with impaired venous outflow in all basins ($P \leq 0.001$). Also, in persons with weather dependence, there is a pronounced interhemispheric asymmetry in the basin of the internal carotid arteries (CA = 32.7%) and in the vertebrobasilar basin (CA = 28.4%), as well as a pronounced interbasin asymmetry in both hemispheres (CA = 33.6% - 42.4%).

Conclusion. Thus, the results obtained prove that people with meteorological dependence have a pronounced dystonia of cerebral vessels. The nature of dystonia requires further research.

References:

1. Kotranova M.V., Olenko E.S., Kodochigova A.I., Fomina E.V., Yupatov V.D., Konovalova A.A. Relationship of "meteorological dependence" with the detection of neurohumoral regulation of the cardiorespiratory system in young people. Special issue of the journal "Cardiovascular Therapy and Prevention", 2018.

ДЕТЕКТИРОВАНИЕ РЕМ СНА ПО ЭЭГ СИГНАЛАМ НА ОСНОВЕ НОВЫХ ПОДХОДОВ ЧАСТОТНОГО АНАЛИЗА

Журавлев М.О.^{1,2}, Руннова А.Е.^{1,2}, Киселев А.Р.², Новиков М.Ю.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

²Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Министрства здравоохранения, Москва

Аннотация: В рамках настоящей работы был проведен анализ полисомнографических записей с использованием нового метода частотных паттернов. Установлено, что в сигналах электроэнцефалограммы для стадии REM сна имеют статистически значимые отличия от других стадий сна в области частот 20-40 Гц.

Ключевые слова: ЭЭГ, частотный анализ, стадирование сна, REM сон

Keywords: EEG, frequency analysis, sleep staging, REM

Одним из важных направлений развития нелинейной динамики является их применение в области медицины, в частности, одной из перспективных задач по применению таких методов является клиническая оценка сна пациентов. [1]. Одной из подзадач, которая требует решения для создания универсальной автоматизированной системы разметки полисомнографических записей, является поиск и выявления четких критериев отличия на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) стадии быстрого сна (REM) [2, 3].

Настоящая работа посвящена изучению возможности применения нового метода анализа частотных паттернов на основе непрерывного вейвлетного преобразования в биологических сигналах для выявления маркеров стадии REM сна на ЭЭГ записях во время ночного мониторинга. В полученных шестиканальных ЭЭГ-записях пяти условно-здоровых пациентов были выделены и проанализированы частотные паттерны и их характеристики в восьми частотных диапазонах. В результате исследования было установлено, что для стадии REM-сна характерна общая тенденция к снижению времени жизни частотных паттернов в частотном диапазоне 20-40 Гц, что может служить четким критерием различия данной стадии сна от всех других.

Исследование проведено в рамках научной работы «Разработка алгоритмов распознавания маркеров нарушений дыхания во сне у пациентов с различными формами сердечно-сосудистой патологии», выполняемой в ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России в соответствии с государственным заданием Минздрава России на 2022-2024 гг.

Литература:

1. Carskadon M. A., et al. // Principles and practice of sleep medicine. 2011. V. 5. P. 16-26.
2. Chapotot F., et al. // International Journal of Adaptive Control and Signal Processing. 2010. V. 24. №. 5. P. 409-423.
3. Baumgart-Schmitt R. B., et al. // Neuropsychobiology. 1997. V. 36. №. 4. P.194-210.

АВТОФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ НАД(Ф)Н ИММУННЫХ КЛЕТОК *EX VIVO* КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ МАРКЕР ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАННЕГО ОТВЕТА НА ИММУНОТЕРАПИЮ

Изосимова А.В.^{1,2}, Можеров А.М.¹, Сачкова Д.С.^{2,1}, Щеславский В.И.¹,
Ширманова М.В.¹, Загайнова Е.В.², Шаронов Г.В.^{3,1}, Южакова Д.В.¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

²Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
имени Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород

³Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н. И. Пирогова, Москва

Аннотация. Разработан протокол исследования автофлуоресценции метаболитических коферментов в иммунных клетках свежих лимфоузлов методом FLIM. Параметры времени жизни автофлуоресценции НАД(Ф)Н демонстрируют чувствительность к развитию опухоли и к ответу на анти-CTLA-4 иммунотерапию и коррелируют с уровнем экспрессии основных маркеров активации и пролиферации.

Ключевые слова: FLIM, метаболизм, иммунотерапия, лимфоцит, анти-CTLA-4.

Keywords: FLIM, metabolism, immunotherapy, lymphocyte, anti-CTLA-4

Для улучшения иммунотерапии рака необходимы надежные маркеры эффективности лечения. Перспективной стратегией может быть оценка метаболического статуса лимфоцитов, отражающая ключевые изменения в ответ на опухоль и терапию. Инновационной технологией для оценки метаболизма клеток является время-разрешенный флуоресцентный имиджинг (FLIM) метаболитических коферментов.

Исследование проводилось на мышах линии C57Bl/6 FoxP3-EGFP с меланомой B16F0, привитой вблизи пахового лимфатического узла (ЛУ). Мышам вводили антитела к CTLA-4 (Bio X Cell, США) (250 мкг на мышь, внутривенно на 7, 8, 11 и 12 дни роста опухоли). FLIM-изображения в канале кофермента никотинамидадениндинуклеотида (фосфата) (НАД(Ф)Н) (возбуждение 375 нм, прием 435–485 нм) получали с помощью флуоресцентного конфокального лазерного сканирующего микроскопа LSM 880 (Carl Zeiss, Германия), оснащенного модулем FLIM Simple Tau 152 TCSPC (Becker & Hickl GmbH, Германия). Проточную цитометрию проводили с использованием клеточного сортера BD FACSAria III.

Впервые разработан протокол исследования автофлуоресценции иммунных клеток из свежих фрагментов ЛУ. Параметры времени жизни НАД(Ф)Н демонстрируют чувствительность к развитию опухоли. Наиболее выраженными изменениями в процессе роста опухоли были увеличение относительной амплитуды свободного НАДН α_1 , увеличение вклада фосфорилированной формы НАДФН α_3 и

удлинение времени жизни связанного с белком NADH τ_2 . Вероятной причиной может быть сдвиг в сторону гликолиза и усиление пентозофосфатного пути для обеспечения повышенных потребностей антиген-активированных Т-клеток.

Касательно анти-CTLA-4-терапии, у мышей с замедленным ростом опухоли наблюдалось увеличение относительной амплитуды свободного НАДН α_1 , ассоциированного с гликолизом, по сравнению с мышами с прогрессирующей опухолью, а также с нелечеными контрольными мышами с аналогичным размером опухоли. В то же время у мышей-нереспондеров наблюдается выраженное снижение α_1 даже по сравнению с контрольной группой.

Данные FLIM коррелируют с повышением уровня экспрессии поверхностных (CD25 и CD69) и внутриклеточных (IFN γ и Ki67) маркеров активации и пролиферации в субпопуляциях CD4+Th и CD8+ Т-клеток.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (№ 21-74-00101).

NAD(P)H AUTOFLUORESCENCE OF IMMUNE CELLS *EX VIVO* AS A POTENTIAL MARKER FOR PREDICTION THE EARLY RESPONSE TO THE IMMUNOTHERAPY

Izosimova A.V.^{1,2}, Mozherov A.M.¹, Sachkova D.S.^{2,1}, Scheslavsky V.I.¹, Shirmanova M.V.¹, Zagainova E.V.², Sharonov G.V.^{3,1}, Yuzhakova D.V.¹

¹*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod*

²*Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod*

³*Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow*

Annotation. A protocol for the study of autofluorescence of metabolic coenzymes in immune cells of fresh lymph nodes by the FLIM method has been developed. NAD(P)H autofluorescence lifetime parameters demonstrate sensitivity to tumor development and response to anti-CTLA-4 immunotherapy and correlate with the level of expression of activation and proliferation markers.

Keywords: FLIM, metabolism, immunotherapy, lymphocyte, anti-CTLA-4.

Reliable markers for the treatment efficiency is required for improvement of cancer immunotherapy. The promising strategy can be the evaluation of the metabolic status of the lymphocytes that reflects the key changes in response to tumor and therapy. An innovative technology for the metabolic assessment is fluorescent lifetime imaging (FLIM) of metabolic coenzymes.

The studies were carried out on C57Bl/6 FoxP3-EGFP mice with subcutaneous B16F0 melanoma implanted near the inguinal lymphatic node (LN). The mice were treated with anti-CTLA-4 antibodies (Bio X Cell, USA) (250 µg per mouse, intraperitoneal injection at 7, 8, 11 and 12 days of tumor growth). Nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) (NAD(P)H) fluorescence lifetime images were acquired using an LSM 880 (Carl Zeiss, Germany) fluorescence confocal laser-scanning microscope equipped with an FLIM module Simple Tau 152 TCSPC (Becker & Hickl GmbH, Germany) (ex. 375 nm, em. 435–485 nm). The flow cytometry was performed using a FACSAria III cell sorter.

For the first time, a protocol for studying the autofluorescence of immune cells from fresh LN fragments has been developed. NAD(P)H lifetime parameters show sensitivity to tumor development. The most pronounced changes during tumor growth were an increase in the relative amplitude of free NADH α_1 , an increase in the contribution of the phosphorylated form of NADPH α_3 , and an increase in the lifetime of protein-bound NADH τ_2 . A likely cause may be a shift towards glycolysis and an increase in the pentose phosphate pathway to meet the increased needs of antigen-activated T cells.

Concerning the anti-CTLA-4 therapy, mice with tumor growth inhibition showed an increase in the relative amplitude of glycolysis-associated free NADH α_1 compared to advanced tumor mice as well as untreated control mice with similar tumor size. At the same

time, non-responder mice show a pronounced decrease in $\alpha 1$ even compared to the control group.

FLIM data correlate with increased levels of expression of surface (CD25 and CD69) and intracellular (IFN γ and Ki67) markers of activation and proliferation in CD4⁺Th and CD8⁺ T cell subpopulations.

This work was supported by Russian Science Foundation (# 21-74-00101).

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЯ ИМПЕДАНСА ТКАНЕЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ СОЧЕТАННОМ ДЕЙСТВИИ СТРЕССА РАЗЛИЧНОЙ ПРИРОДЫ

Каневский М.В., Галицкая А.А., Коннова С.А.

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Саратов

Аннотация: Работа посвящена изучению динамики изменения параметров электропроводности тканей лабораторных животных, находящихся под сочетанным действием различных стрессов. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования метода импедансометрии для исследования развития патологического процесса в динамике.

Ключевые слова: импедансометрия, электропроводность тканей, стресс.

Keywords: impedancemetry, tissue electrical conductivity, stress.

По данным ВОЗ от рака погибает каждый шестой умерший человек. Несмотря на широкое распространение и изученность причин развития злокачественных опухолей, механизмы формирования до сих пор слабо изучены. Также большой проблемой является нехватка диагностических приёмов для своевременного обнаружения патологии. В связи с этим своевременная диагностика предраковых состояний больных и выявление показателей, коррелирующих с динамикой канцерогенеза и позволяющих исследовать механизм развития процесса на тканевом и клеточном уровнях, является актуальной задачей.

Причинами развития новообразований тракта являются химические агенты, поступающие в организм с пищей, а также стресс. Среди прочих канцерогенов, с которыми организм человека сталкивается повседневно можно выделить пищевые добавки, в том числе, нитриты. Последние в ходе метаболизма в желудочно-кишечном тракте превращаются в нитрозамины, которые проявляют выраженный канцерогенный эффект [1, с. 4296].

Среди прочих стрессовых факторов, действию которых подвергается человек, особо следует отметить перенаселённость, а также те, которые нарушают циркадные ритмы. Основываясь на этом, нами были предложены две модели индуцирования предраковых состояний: химический (I) канцерогенез на фоне избыточной освещённости и (II) на фоне перенаселённости. В качестве химических токсикантов лабораторные животные получали нитриты в виде водного раствора (0,2%) и м-толуидин (25 мг/кг живого веса) [2, с. 22].

Полученные данные показали, что у самцов наблюдались более значимое уменьшение показателя импеданса тканей, что свидетельствует о более интенсивных

процессах интоксикации и формирования предраковых состояний по сравнению с самками. Также в ходе эксперимента было установлено, что у молодых особей падение сопротивления в динамике эксперимента происходило медленнее и не достигало таких низких значений, как у взрослых.

Литература:

1. Jakszyn P., González C.A. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: A systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (27): 4296-4303.

2. Плешакова Е.В., Каневский М.В., Юлаева С.И., Галицкая А.А., Коннова С.А., Семячкина-Глушковская О.В. Действие химических факторов и светового стресса на показатели крови лабораторных животных. *Токсикологический вестник.* 2016; (3):22-27.

DYNAMICS OF IMPEDANCE CHANGES IN TISSUES OF LABORATORY ANIMALS UNDER THE COMBINED ACTION OF STRESS OF DIFFERENT NATURE

Kanevsky M.V., Galitskaya A.A., Konnova S.A.

Saratov National Research State University named after N.G. Chernyshevsky, Saratov

Abstract: The work is devoted to the study of the dynamics of changes in the parameters of the electrical conductivity of tissues of laboratory animals under the combined action of stresses of different nature. The data obtained indicate the possibility of using the method of impedanceto study the development of the pathological process in dynamics.

Keywords: impedancemetry, tissue electrical conductivity, stress.

According to WHO, every sixth death is due to cancer. Despite the wide distribution and study of the causes of the development of malignant tumors, the formation mechanisms are still poorly understood. Also a big problem is the lack of diagnostic techniques for the timely detection of pathology. In this regard, the timely diagnosis of precancerous conditions in patients and the identification of indicators that correlate with the dynamics of carcinogenesis and allow us to investigate the mechanism of the development of the process at the tissue and cellular levels is an urgent task.

The causes of the development of neoplasms of the tract are chemical agents that enter the body with food, as well as stress. Among other carcinogens that the human body encounters on a daily basis, food additives, including nitrites, can be distinguished. The latter, during metabolism in the gastrointestinal tract, are converted into nitrosamines, which exhibit a pronounced carcinogenic effect [1, p. 4296].

Among other stress factors to which a person is exposed, overcrowding, as well as those that disrupt circadian rhythms, should be especially noted. Based on this, we have proposed two models for the induction of precancerous conditions: chemical (I) carcinogenesis against the background of excessive light and (II) against the background of overcrowding. As chemical toxicants, laboratory animals received nitrites in the form of an aqueous solution (0.2%) and m-toluidine (25 mg/kg of live weight) [2, p. 22].

The data obtained showed that males had a more significant decrease in the tissue impedance index, which indicates more intense processes of intoxication and the formation of precancerous conditions compared to females. Also during the experiment, it was found that in young individuals, the drop in resistance in the dynamics of the experiment was slower and did not reach such low values as in adults.

References:

1. Jakszyn P., González C.A. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: A systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (27): 4296-4303.
2. Pleshakova E.V., Kanevskiy M.V., Yulaeva S.I., Galitskaya A.A., Konnova S.A., Semyachkina-O.V. Glushkovskaya Effect of chemical factors and light stress on blood parameters of laboratory animals. *ToxicologicalReview.* 2016;(3):22-27.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОРЕСЦЕНТНЫХ СЕНСОРОВ В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ

Комарова А.Д.^{1,2}, Критченков И.С.³, Щеславский В.И.¹, Ширманова М.В.¹

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

² Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Аннотация: В работе представлены результаты биологического тестирования новых фосфоресцентных сенсоров молекулярного кислорода. Исследования проводили на опухолевых клетках линии СТ26 – колоректальный рак мыши. Цитотоксичность комплексов определяли методом МТТ-теста, динамику накопления и внутриклеточную локализацию – методом лазерной сканирующей микроскопии. Чувствительность комплексов к кислороду оценивали методом PLIM, при моделировании условий гипоксии *invitro*. В ходе исследования установлено, что комплексы Ir-2 и Ir-2a могут быть использованы в качестве сенсоров молекулярного кислорода в режиме PLIM.

Ключевые слова: фосфоресцентный имиджинг с временным разрешением, сенсоры на кислород, металлоорганические соединения, *invitro*, *invivo*.

Keywords: phosphorescence lifetime imaging, oxygen sensors, organometallic complexes, *in vitro*, *in vivo*.

Исследование локальных концентраций кислорода в клетках и тканях представляет большой интерес для многих областей физиологии и медицины, включая онкологию. Перспективным оптическим методом для оценки содержания кислорода в клетках и тканях в режиме реального времени является фосфоресцентный имиджинг с временным разрешением PLIM (Phosphorescence lifetime imaging). На данный момент актуальной задачей является поиск новых фосфоресцентных сенсоров, имеющих высокую чувствительность к кислороду, способных эффективно накапливаться в клетках и тканях и не имеющих выраженной токсичности.

Целью исследования являлась оценка возможности использования новых фосфоресцентных сенсоров в опухолевых клетках в качестве сенсоров молекулярного кислорода.

В работе были исследованы водорастворимые металлоорганические комплексы на основе Ir(III): Ir-1, Ir-2, Ir-2a, Ir-3 и Ir-4. Тестирование комплексов проводили на опухолевых клетках колоректального рака мыши – СТ26. Цитотоксичность комплексов оценивали методом МТТ-теста. Анализ динамики проникновения комплексов в опухолевые клетки *invitro* осуществляли в интервале от 1 до 6 ч. Субклеточное распределение оценивали с помощью лазерного сканирующего микроскопа LSM 880 (CarlZeiss, Германия) при возбуждении на длине волны 543 нм, с мощностью лазера 8 мВт. Сигнал комплекса детектировали в диапазоне 650 – 750 нм. Методом PLIM проведена оценка времени жизни фосфоресценции комплексов в

опухолевых клетках СТ26 в условиях гипоксии и нормоксии. Возбуждение комплексов осуществляли в двухфотонном режиме на длине волны 760 нм, детекция сигнала осуществлялась в диапазоне 596 – 660 нм.

По результатам МТТ-тест установлено, что комплексы Ir-2, Ir-3 и Ir-4 являются наименее токсичными. Через 24 часа инкубации клеток СТ26 с комплексами процент жизнеспособных клеток при концентрации комплексов 125 мкМоль составил 87.9 ± 4.5 %, 94.6 ± 0.5 % и 92.5 ± 2.7 %, соответственно. Для комплекса Ir-2a при концентрации 75 мкМ процент жизнеспособных клеток составил 83.2 ± 6.5 %. Комплекс Ir-1 проявляет наибольшую цитотоксичность из исследуемых комплексов, IC50 составила 50 мкМоль. Дальнейшие исследования *invitro* проводили на комплексах Ir-2, Ir-2a, Ir-3 и Ir-4, обладающих наименьшей токсичностью и хорошей водорастворимостью. Методом лазерной сканирующей микроскопии установлено, что фосфоресцентные комплексы Ir-2 и Ir-2a проникают в живые опухолевые клетки. Интенсивность люминесценции комплексов в опухолевых клетках увеличивается в период от 1 до 6 часов, что свидетельствует о повышении концентрации комплексов в живых опухолевых клетках. Исследование внутриклеточной локализации комплексов показало, что комплексы равномерно распределяются в цитоплазме клеток, не проникают в клеточное ядро. Методом PLIM были зафиксированы вариации времен жизни фосфоресценции в опухолевых клетках при моделировании гипоксии. Время жизни фосфоресценции для комплекса Ir-2 в условиях нормоксии составило 1.48 ± 0.05 мкс, в условиях гипоксии – 2.42 ± 0.09 мкс, для комплекса Ir-2a в условиях нормоксии – 1.04 ± 0.16 мкс, в условиях гипоксии – 1.94 ± 0.32 мкс. Таким образом, время жизни фосфоресценции комплексов Ir-2 и Ir-2a в условиях нормоксии уменьшилось в 1.6 раз и 1.8 раз соответственно, следовательно, комплексы обладают чувствительностью к кислороду.

По полученным результатам исследования можно заключить, что комплексы Ir-2 и Ir-2a являются наиболее перспективными для дальнейших исследований *invivo*, и могут быть применены в качестве сенсоров молекулярного кислорода.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 18-73-10021.

STUDY OF THE OXYGEN AND METABOLIC STATUS OF TUMORS IN VIVO BY THE METHOD OF OPTICAL BIOIMAGING

Komarova A.D.^{1,2}, Kritchenkov I.S.³, Shcheslavskiy V.I.¹, Shirmanova M.V.¹

¹*Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod*

²*Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod*

³*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg*

Abstract: The paper presents the results of biological testing of new phosphorescent sensors of molecular oxygen. The studies were carried out on the mouse colorectal cancer cell line - CT26. The cytotoxicity of the complexes was determined by the MTT assay, the dynamics of accumulation and intracellular localization were determined by the method of laser scanning microscopy. The sensitivity of the complexes to oxygen was assessed by the PLIM method, when simulating hypoxia conditions in vitro. The study found that Ir-2 and Ir-2a complexes can be used as molecular oxygen sensors in the PLIM method.

Keywords: phosphorescence lifetime imaging, oxygen sensors, organometallic complexes, in vitro, in vivo.

The study of local oxygen concentrations in cells and tissues is of great interest for many areas of physiology and medicine, including oncology. Phosphorescence lifetime imaging (PLIM) is a promising optical method for assessing the oxygen content in cells and tissues in real time. At the moment, an urgent task is to search for new phosphorescent sensors that have a high sensitivity to oxygen, effectively accumulate in cells and tissues and don't have pronounced toxicity.

The aim of the study was to evaluate the possibility of using new phosphorescent sensors in tumor cells as molecular oxygen sensors.

Water-soluble organometallic complexes based on Ir(III): Ir-1, Ir-2, Ir-2a, Ir-3, and Ir-4 were studied in this work. The complexes were tested on CT26 mouse colorectal cancer cells. The cytotoxicity of the complexes was assessed by the MTT assay. Analysis of the dynamics of the penetration of complexes into tumor cells in vitro was carried out in the range from 1 to 6 hours. Subcellular distribution was assessed using a laser scanning microscope LSM 880 (Carl Zeiss, Germany) with excitation at a wavelength of 543 nm, with a laser power of 8 mW. The signal of the complex was detected in the range of 650 – 750 nm. The PLIM method was used to assessment the phosphorescence lifetime of complexes in CT26 tumor cells under hypoxic conditions. The complexes were excited in the two-photon mode at a wavelength of 760 nm, and the signal was detected in the range of 596–660 nm. The complexes were excited in the two-photon mode at a wavelength of 760 nm, and the signal was detected in the range of 596–660 nm.

According to the results of the MTT assay, it was found that the complexes Ir-2, Ir-3 and Ir-4 don't exhibit pronounced cytotoxicity. After 24 hours of incubation of CT26 cells

with complexes, the percentage of viable cells at a complex concentration of 125 μM was $87.9 \pm 4.5\%$, $94.6 \pm 0.5\%$, and $92.5 \pm 2.7\%$, respectively. For the Ir-2a complex at a concentration of 75 μM , the percentage of viable cells was $83.2 \pm 6.5\%$. The Ir-1 complex exhibits cytotoxicity; the Half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) of the Ir-1 was 50 μM . Further in vitro studies were carried out on Ir-2, Ir-2a, Ir-3 and Ir-4 complexes, which do not exhibit cytotoxicity and are soluble in water. Using laser scanning microscopy, it was found that the phosphorescent complexes Ir-2 and Ir-2a penetrate into living tumor cells. The intensity of the luminescence of complexes in tumor cells increases in the period from 1 to 6 hours, which indicates an increase in the concentration of complexes in living tumor cells. The study of the intracellular localization of the complexes showed that the complexes are evenly distributed in the cytoplasm of cells and do not penetrate into the cell nucleus. The PLIM method recorded variations in the phosphorescence lifetime in tumor cells in the simulation of hypoxia. The phosphorescence lifetime for the Ir-2 complex under normoxic conditions was $1.48 \pm 0.05 \mu\text{s}$, under hypoxic conditions, $2.42 \pm 0.09 \mu\text{s}$, for the Ir-2a complex under normoxic conditions, $1.04 \pm 0.16 \mu\text{s}$, and under hypoxic conditions, $1.94 \pm 0.32 \mu\text{s}$. Thus, the phosphorescence lifetime of the Ir-2 and Ir-2a complexes under normoxic conditions decreased by factors of 1.6 and 1.8, respectively; therefore, the complexes are sensitive to oxygen.

Based on the results of the study, it can be concluded that Ir-2 and Ir-2a complexes are the most promising for further in vivo studies and can be used as molecular oxygen sensors.

This work was supported by the Russian Science Foundation, project 18-73-10021.

ЛДФ-ДИАГНОСТИКА МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА УРЕТРЫ У ЖЕНЩИН С УРЕТРАЛЬНЫМ БОЛЕВЫМ СИНДРОМОМ

Куяров А.С.¹, Матвеев Л.А.², Молви М.А.¹, Киселева Е.Б.¹, Стрельцова О.С.¹

¹ ФГБОУВО "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики Российской академии наук»,
Нижний Новгород

Аннотация: уретральный болевой синдром характеризуется появлением стойких или периодических болей в уретре. Целью работы стала оценка функционирования микроциркуляторного русла уретры методом лазерной доплеровской флоуметрии

Ключевые слова: хроническая тазовая боль, уретральный болевой синдром, лазерная доплеровская флоуметрия, гемодинамика в уретре, метод главных компонент

Keywords: chronic pelvic pain, urethral pain syndrome, laser doppler flowmetry, hemodynamics in the urethra, principal component analysis

Уретральный болевой синдром (УБС) - часть комплекса хронической тазовой боли, характеризующийся появлением стойких или периодических болей в уретре при отсутствии подтвержденной инфекции и других местных патологических изменений. Одной из причин возникновения болевого синдрома является ишемия органов малого таза, приводящая к накоплению метаболитов и нарушению тканевого дыхания [1, с. 87–96]. Основываясь на этом, целью данной работы стала оценка функционирования микроциркуляторного русла уретры методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Использован аппарат ЛАКК-1 (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Для вычисления амплитудно-частотного спектра колебаний, полученных от микроциркуляторного русла, был использован Вейвлет - анализ ЛДФ-грамм. Проанализированы 8 параметров, среди которых показатели амплитуды и частоты нейрогенного (НТ), миогенного (МТ), дыхательного (ДТ), сердечного тонусов (СТ) сосудов уретры. Для визуализации и статистического анализа данных был применен метод главных компонент (principal component analysis, PCA), позволяющий уменьшить размерность данных, определив набор и комбинацию основных параметров, по которым в дальнейшем можно анализировать разбиение данных на группы (кластеризацию) [2, с. 1–9]. В качестве исходных данных брали показатели 2-х групп пациенток: с УБС («УБС», n=16) и с условной нормой («Н», n=6). Метод главных компонент позволил выявить, что наиболее значимыми параметрами, отражающими гемодинамические изменения в микроциркуляторном русле тканей уретры, являются амплитуды колебаний НТ и МТ сосудов, отвечающие за тонус артериол и прекапиллярного звена,

соответственно. Было выявлено разбиение данных на основной кластер («УБС», n=10; «Н», n=2) и кластеры (К), удаленные от основного: К₁: «УБС_{к1}», n=4; К₂: «УБС_{к2}», n=2; К₃: «Н_{к3}», n=3; К₄: «Н_{к4}», n=1. В ходе данной работы у двух пациенток группы нормы были отмечены изменения микроциркуляторного русла, схожие с группой УБС, но без клинического проявления; также, среди пациенток группы УБС наблюдается разделение данных ЛДФ, что указывает на различный патогенез нарушений микроциркуляции тканей уретры.

Литература:

1. Правдивцев В. А. и др. Физиология боли и обезболивающей системы организма //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2003. – №. 4. – С. 87-96.
2. Ballabio D. A MATLAB toolbox for Principal Component Analysis and unsupervised exploration of data structure //Chemometrics and intelligent laboratory systems. – 2015. – Т. 149. – С. 1-9.

LDF DIAGNOSIS OF THE URETHRA MICROCIRCULATION IN WOMEN WITH URETHRAL PAIN SYNDROME

Kuyarov A.S.¹, Matveev L.A.², Molvi M.A.¹, Kiseleva E.B.¹, Streltsova O.S.¹

¹ *Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod*

² *Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod*

Abstract: The purpose of this work was to evaluate the functioning of the microvasculature of the urethra using laser doppler flowmetry

Keywords: chronic pelvic pain, urethral pain syndrome, laser doppler flowmetry, hemodynamics in the urethra, principal component analysis,

Urethral pain syndrome (UPS) is part of the chronic pelvic pain complex, characterized by the appearance of persistent or recurrent pain in the urethra in the absence of confirmed infection and other local pathological changes. One of the causes of pain is ischemia of the pelvic organs, leading to the accumulation of metabolites and impaired tissue respiration. [1, pp. 87–96]. Based on this, the purpose of this work was to evaluate the functioning of the microvasculature of the urethra using laser doppler flowmetry (LDF). Apparatus LAKK-1 (SPE «LAZMA», Russia) was used. Wavelet - analysis of LDF-grams was used to calculate the amplitude-frequency spectrum of oscillations received from the microvasculature. 8 parameters were analyzed, including the amplitude and frequency of neurogenic (NT), myogenic (MT), respiratory (RT), cardiac tones (CT) of the urethral vessels. For visualization and statistical analysis of data, the method of principal components was applied. (PCA), allowing to reduce the dimension of the data by defining a set and combination of the main parameters by which you can later analyze the partitioning of data into groups (clustering) [2, pp. 1–9]. The parameters of 2 groups of patients were taken as initial data: with UPS (“UPS”, n=16) and with a conditional norm (“N”, n=6). Principal component analysis revealed that the most significant parameters reflecting hemodynamic changes in the microvasculature of the urethral tissues are the amplitudes of fluctuations in the NT and MT of the vessels, which are responsible for the tone of the arterioles and the precapillary link, respectively. It was revealed that the data were split into the main cluster (“UPS”, n=10; “N”, n=2) and clusters (C) remote from the main one.: C₁: «UPS_{C1}», n=4; C₂: «UPS_{C2}», n=2; C₃: «N_{C3}», n=3; C₄: «N_{C4}», n=1. In the course of this work, in two patients of the normal group, changes in the microcirculatory bed were noted, similar to those in the UPS group, but without clinical manifestations; Also, among the patients of the UPS group, there is a separation of LDF data, which indicates a different pathogenesis of microcirculation disorders in the tissues of the urethra.

References:

1. Pravdivtsev V. A. et al. Physiology of pain and the analgesic system of the body //Vestnik Smolenskoy Gosudarstvennoy Medicinskoy Akademii – 2003. – №. 4. – pp. 87-96.
2. Ballabio D. A MATLAB toolbox for Principal Component Analysis and unsupervised exploration of data structure //Chemometrics and intelligent laboratory systems. – 2015. – V. 149. – pp. 1-9.

НОВЫЕ ОПТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СНИЖЕННОГО РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА ПЕЧЕНИ ПРИ ПАТОЛОГИИ

Родимова С.А.^{1,2}, Бобров Н.В.^{1,3}, Щечкин И.Д.^{1,2}, Крылов Д.П.^{1,2},
Козлов Д.С.^{1,2}, Елагин В.В.¹, Карабут М.М.¹, Можеров А.М.¹,
Загайнов В.Е.^{1,3}, Загайнова Е.В.^{1,2}, Кузнецова Д.С.^{1,2}.

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

²ННГУ им. Лобачевского, Нижний Новгород

³Приволжский окружной медицинский центр, Нижний Новгород

Аннотация: актуальной задачей является поиск критериев для проведения интраоперационной экспресс оценки регенераторного потенциала печени при наличии сопутствующих печеночных патологий.

Ключевые слова: патология печени, регенерация печени, мультифотонная микроскопия, FLIM, ГВГ

Keywords: liver pathology, liver regeneration, multiphoton microscopy, FLIM, SHG

При наличии сопутствующих печеночных патологий регенераторный потенциал печени значительно снижается. Стандартные клинические методы не позволяют прогнозировать функцию оставшейся печени. Современные label-free методы мультифотонной микроскопии с режимами время-разрешенной микроскопии (FLIM) и генерации второй оптической гармоники (ГВГ) расширяют возможности изучения структурно-функционального состояния ткани печени на клеточном уровне. Актуальной задачей остается поиск критериев для проведения интраоперационной экспресс оценки регенераторного потенциала печени при наличии сопутствующих печеночных патологий.

Серии экспериментов проводились на крысах линии Wistar. На разных этапах развития токсического фиброза (инъекции CCl₄) и стеатоза (60% высоко-жировая диета) индуцировали регенераторный процесс путем резекции 70% печени. Анализ структуры ткани печени проводили методом мультифотонной микроскопии на 3 и 7 дней после резекции. С применением FLIM определяли вклады времен жизни флуоресценции свободной и связанной форм НАДН и НАДФН. В качестве контроля проводили морфологический анализ и стандартный биохимический анализ крови.

В результате были выявлены особенности структурно-функционального состояния на разных этапах регенерации при наличии стеатоза и фиброза. Критерием наличия патологии стало наличие зон со сниженным сигналом автофлуоресценции НАДН, соответствующие очагам липидной инфильтрации или фиброзированию. Критерием снижения регенераторного потенциала при патологии – это отсутствие

увеличения вкладов связанной формы НАДН и НАДФН на 3 сутки после резекции, которое было обнаружено при нормальной регенерации. Такой результат связан с развитием митохондриальной дисфункцией гепатоцитов и их повреждением.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-15-00263 (метаболический имиджинг, анализ FLIM данных) и гранта РФФИ № 22-25-00098 (морфологический анализ образцов печени).

NEW OPTICAL CRITERIA FOR REDUCED REGENERATORY POTENTIAL OF THE LIVER WITH PATHOLOGY

**Rodimova S.A.^{1,2}, Bobrov N.V.^{1,3}, Shchekhin I.D.^{1,2}, Krylov D.P.^{1,2},
Kozlov D.S.^{1,2}, Elagin V.V.¹, Karabut M.M.¹, Mozherov A.M.¹,
Zagainov V.E.^{1,3}, Zagainova E.V.^{1,2}, Kuznetsova D.S.^{1,2}**

¹*Privolzhsky research medical university, Nizhny Novgorod*

²*Lobachevsky Nizhny Novgorod National Research State University, Nizhny Novgorod*

³*The Volga District Medical Centre of Federal Medical and Biological Agency, Nizhny Novgorod*

Abstract: The important task is searching for criteria for intraoperative express assessment of the regenerative potential of the liver in the presence of background pathologies.

Keywords: liver pathology, liver regeneration, multiphoton microscopy, FLIM, SHG

The regenerative potential of the liver decreases in the presence of background diseases. In the presence of concomitant hepatic pathologies, the regenerative potential of the liver is significantly reduced. However, the methods available in clinical practice are not sufficiently informative, and do not predict the function of the remaining liver. Modern label-free methods of multiphoton microscopy with fluorescence life-time imaging microscopy (FLIM) and second harmonic generation (SHG) expand the possibilities of studying the structural and functional state of liver tissue at the cellular level. The important task is searching for criteria for intraoperative express assessment of the regenerative potential of the liver in the presence of background pathologies.

A series of experiments were carried out on Wistar rats. At different stages of the toxic fibrosis (CCl₄ injections) and steatosis (60% high-fat diet), we induced the regenerative process by 70% hepatectomy. Using multiphoton microscopy we performed analysis of the structure of liver tissue. Monitoring was carried out on 3rd and 7th days after resection. Using FLIM, we obtained data on the contributions of the fluorescence lifetimes of free and bound forms of NADH and NADPH. To confirm pathology we performed morphological analysis and a standard biochemical blood test.

As a result, we revealed the specific optical features of the structural and functional state at different stages of regeneration in the presence of steatosis and fibrosis. The criteria for the presence of pathology was the presence of zones with a reduced signal of NADH autofluorescence, corresponding to foci of lipid infiltration or fibrosis. The criteria for a decreased regenerative potential in pathology is the absence of a jump in the contributions of the bound form of NADH and NADPH on the 3rd day after resection, which was found during normal regeneration. Such results are associated with the mitochondrial dysfunction of hepatocytes and their damage.

The work was supported by the Grant from the Russian Science Foundation №19-15-00263 (metabolic imaging, analysis of FLIM data), and by the Grant from the Russian Science Foundation №22-25-00098 (morphological analysis).

ОСОБЕННОСТИ РЕКУРРЕНТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАДИЙ СНА У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Сельский А.О., Журавлев М.О., Руннова А.Е.

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов

Аннотация: В работе рассматриваются отличия рекуррентных показателей по разным стадиям сна между условно здоровыми испытуемыми и пациентами с болезнью Паркинсона. Показано, что у второй группы во время анализа ночных записей статистический разброс рекуррентных показателей во время стадий 1, 2, 3 и 4 сильно увеличен, по сравнению с условно здоровыми испытуемыми. При этом среднее и медианное значение рекуррентных показателей у этих пациентов выше для бодрствования и ниже во время REM-сна.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, ЭЭГ, рекуррентный анализ

Keywords: Parkinson's disease, EEG, recurrent analysis

Исследование головного мозга человека, несомненно, является одной из важнейших задач науки. Поэтому, неудивительно, что год от года новые методы анализа активности головного мозга появляются, а старые методы совершенствуются. Одним из таких методов оценки активности головного мозга по данным ЭЭГ является рекуррентный анализ, который сейчас начал активно развиваться, как инструмент исследования климатических систем или обработка сигналов ЭЭГ.

В рамках настоящей работы рекуррентный анализ применяется для обработки сомнологических записей ЭЭГ. Эти данные имеют ключевую особенность: большую длину ряда. Поэтому, рекуррентный анализ применялся к временным окнам (по 60 секунд или 15 000 отсчетов), на которые была разделена вся ночная запись ЭЭГ сигнала, а затем этот ряд рекуррентных показателей анализировался. Если сомнологическая запись уже была размечена на стадии сна, также можно посчитать и проанализировать средние рекуррентные показатели для разных стадий.

Сам алгоритм расчета предельно прост:

$$RR = \sum \theta(\varepsilon - \|x_i - x_j\|), \quad (1)$$

где RR — рекуррентный показатель, ε — эмпирически определенное пороговое значение точности метода, x_i и x_j — любые точки на реализации или сигнале, θ — функция Хевисайда (т. е. $\theta(x) = 0$, если $x < 0$ и $\theta(x) = 1$ в противном случае).

Ночные записи предварительно были разделены на бодрствование и пять стадий сна: 1, 2, 3, 4 стадии и REM-сон. Все рекуррентные показатели, временное окно которых соответствует определенной стадии сна, были усреднены как по 60-секундным интервалам, так и по всем шести каналам ЭЭГ. Это позволило для каждого

испытуемого выделить шесть средних рекуррентных показателей, отвечающих за разные стадии сна.

В настоящей работе рассматривались условно здоровые (Н) испытуемые и испытуемые страдающие болезнью Паркинсона (Р). Группы составляли 15 и 6 человек, соответственно. Сравнив средние данные по двум ночным записям, можно рассмотреть, как статистически меняются в этих двух группах средние по всем каналам рекуррентные показатели для различных стадий сна. Было показано, что стадии 1, 2, 3, 4 для группы Н имеют меньший разброс рекуррентного показателя. Среднее для этих стадий при этом примерно совпадают. А для стадии бодрствования средний и медианный рекуррентный показатель для группы Р выше, чем для условно здоровых, в то время как у стадии REM-сна ситуация обратная, и у группы Р среднее и медианное ниже, чем у группы Н.

Работа выполнена в рамках финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 22-72-10061).

FEATURES OF RECURRENT INDICATORS OF SLEEP STAGES IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

Selsky A.O., Zhuravlev M.O., Runnova A.E.

Saratov National Research State University N.G. Chernyshevsky, Saratov

Saratov Saratov State Medical University V. I. Razumovsky, Saratov

Abstract: The paper considers the differences in recurrent indicators for different stages of sleep between conditionally healthy subjects and patients with Parkinson's disease. It was shown that in the second group, during the analysis of night recordings, the statistical spread of recurrent indicators during stages 1, 2, 3, and 4 was greatly increased in comparison with conditionally healthy subjects. At the same time, the mean and median values of recurrent parameters in these patients are higher for wakefulness and lower during REM sleep.

Keywords: Parkinson's disease, EEG, recurrent analysis

The study of the human brain is undoubtedly one of the most important tasks of science. Therefore, it is not surprising that from year to year new methods for analyzing brain activity appear, and old methods are improved. One of such methods for assessing brain activity based on EEG data is recurrent analysis, which has now begun to be actively developed as a tool for studying climate systems or processing EEG signals.

In the framework of this work, recurrent analysis is used to process somnological EEG records. These data have a key feature: a large series length. Therefore, recurrent analysis was applied to time windows (60 seconds or 15,000 counts) into which the entire nighttime recording of the EEG signal was divided, and then this series of recurrent indicators was analyzed. If the somnological record has already been marked up at the stage of sleep, it is also possible to calculate and analyze the average recurrent indicators for different stages.

The calculation algorithm itself is extremely simple:

$$RR = \sum \theta(\varepsilon - \|x_i - x_j\|), \quad (1)$$

where RR is the recurrent exponent, ε is an empirically determined threshold value for the accuracy of the method, x_i and x_j are any points on the realization or signal, θ is the Heaviside function (i.e., $\theta(x) = 0$ if $x < 0$ and $\theta(x) = 1$ otherwise).

Night recordings were previously divided into wakefulness and five stages of sleep: stages 1, 2, 3, 4 and REM sleep. All recurrent indicators, the time window of which corresponds to a certain stage of sleep, were averaged both over 60-s intervals and over all six EEG channels. This allowed for each subject to identify six average recurrent indicators responsible for different stages of sleep.

In this work, conditionally healthy (H) subjects and subjects suffering from Parkinson's disease (P) were considered. The groups consisted of 15 and 6 people, respectively.

Comparing the average data for two nightly recordings, we can see how the average recurrent indicators for all channels for different sleep stages change statistically in these two groups. It was shown that stages 1, 2, 3, 4 for group H have a smaller spread of the recurrence index. In this case, the average for these stages approximately coincide. And for the wakefulness stage, the mean and median recurrent indicator for the P group is higher than for the conditionally healthy, while the situation is reversed for the REM sleep stage, and for the P group, the mean and median are lower than for the H group.

This work was supported by the RSF grant No. 22-72-10061.

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА МОЗГА: ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДЛЯ НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ

Семячкина-Глушковская О.В.

ФГБОУ ВО «Саратовский национальный государственный университет им. Н.Г. Чернышевского»,
Саратов

Аннотация: в исследованиях *invivo* и *exvivo* с применением современных оптических технологий визуализации тканей мозга человека и грызунов показаны пионерские результаты присутствия лимфатических сосудов в ЦНС

Ключевые слова: Лимфатическая система мозга, фотостимуляция, лимфодренаж тканей мозга.

Keywords: lymphatic system of the brain, photostimulation, lymphatic drainage of brain tissues.

Лимфатическая система играет важную роль в дренаже тканей, выведении из них ненужных метаболитов и токсинов, а также это ключевая площадка, где разворачиваются сценарии иммунных реакций, защищая организм от бактерий и вирусов. В центральной нервной системе (ЦНС) дренажные процессы протекают с такой же интенсивностью, что и в периферических тканях. Мозг активно обменивается с кровью питательными соединениями и выделяет ненужные метаболиты, используя дренажные пути, которые тесно связаны с периферической лимфатической системой. Эти же пути являются «воротами» для трафика иммунных клеток и антител в ЦНС, которые могут осуществлять «центральный» иммунитет. За двухвековую историю изучения дренажных процессов мозга накоплено множество фактов, косвенно свидетельствующих о существовании лимфатических сосудов в ЦНС. Однако, даже с появлением высоких технологий визуализации структур мозга и переломного события в нейронауке, когда пере-открыли менингеальные лимфатические сосуды (МЛС), ученые не продвинулись дальше подтверждения уже существующей догмы о присутствии лимфатической сети исключительно в оболочках мозга, но не в его тканях. Отметим, что и пере-открытие МЛС американскими учеными не явилось поистине новым для науки, поскольку их впервые описал итальянский анатом Масканини еще 2 века назад и его результаты были подтверждены во многих других исследованиях, выполненных на оболочках человека, макака, грызунов, собак, кроликов и Zebrafish. Поэтому в научной общественности не признали «забытые» МЛС как новое открытие.

В наших исследованиях *invivo* и *exvivo* с применением современных оптических технологий визуализации тканей мозга человека и грызунов показаны пионерские результаты присутствия лимфатических сосудов в ЦНС [1]. Это является переломным событием в нейронауке, когда на сцену выходит новый игрок, снимающий маску гипотез в облики новых доказательств присутствия лимфатических сосудов в ЦНС,

что расставляет на свои логичные места двухвековые усилия ученых объяснить, как выводятся из мозга ненужные молекулы и токсины, а также как осуществляется дренаж и иммунитет в ЦНС.

В наших исследованиях также показано как на основе новых фундаментальных знаний о лимфатической системе в ЦНС развиваются инновационные технологии нейрореабилитации на основе управления лимфодренажными процессами выведения токсинов и ненужных молекул из мозга во время сна [2-5].

Исследования поддержаны Правительственным мега грантом (075-15-2022-1094), а также грантами РФФ (20-15-00090; 21-75-10088) и РФФИ (20-015-00308-а; Китай-а 19-515-55016).

Литература:

1. Semyachkina-Glushkovskaya O.; Penzel T.; Blokhina I.; Khorovodov A.; Fedosov I.; Yu T.; Karandin G.; Evsukova A.; Elovenko D.; Adushkina V.; Shirokov A.; Dubrovskii A.; Terskov A.; Navolokin N.; Tzoy M.; Ageev V.; Agranovich I.; Telnova V.; Tsven A.; Kurths J. Night Photostimulation of Clearance of Beta-Amyloid from Mouse Brain: New Strategies in Preventing Alzheimer's Disease. *Cells* 2021, 10, 3289. <https://doi.org/10.3390/cells10123289>

2. Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Ivan Fedosov, Alexander Shirokov, Elena Vodovozov, Anna Alekseev, Alexandr Khorovodov, Inna Blokhina, Andrey Terskov, Aysel Mamedova, Maria Klimova, Alexander Dubrovsky, Vasily Ageev, Ilana Agranovich, Valeria Vinnik, Anna Tsven, Sergey Sokolovski, Edik Rafailov, Thomas Penzel, Jürgen Kurths. Photomodulation of lymphatic delivery of liposomes to the brain bypassing the blood-brain barrier: new perspectives for glioma therapy. *Nanophotonics*, vol. 10, no. 12, 2021, pp. 3215-3227. <https://doi.org/10.1515/nanoph-2021-0212>

3. Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Dmitry Postnov, Anastasia Lavrova, Ivan Fedosov, Ekaterina Borisova, Vladimir Nikolenko, Thomas Penzel, Jurgen Kurths, Valery Tuchin. Biophotonic Strategies of Measurement and Stimulation of the Cranial and the Extracranial Lymphatic Drainage Function. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, vol. 27, no. 4, pp. 1-13, July-Aug. 2021, Art no. 7400313, doi: 10.1109/JSTQE.2020.3045834.

4. Semyachkina-Glushkovskaya O.; Postnov D.; Penzel T.; Kurths J. Sleep as a Novel Biomarker and a Promising Therapeutic Target for Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Alzheimer's Disease and the Blood-Brain Barrier. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6293. <https://doi.org/10.3390/ijms21176293>

5. Oxana Semyachkina-Glushkovskaya, Arkady Abdurashitov, Alexander Dubrovsky, Maria Klimova, Ilana Agranovich, Andrey Terskov, Alexander Shirokov, Valeria Vinnik, Anna Kuznecova, Nikita Lezhnev, Inna Blokhina, Anastassia Shnitenkova, Valery Tuchin, Edik Rafailov, and Jurgen Kurths. Photobiomodulation of lymphatic drainage and clearance: perspective strategy for augmentation of meningeal lymphatic functions. *Biomedical Optics Express* Vol. 11, Issue 2, pp. 725-734 (2020) •<https://doi.org/10.1364/BOE.383390>

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ СТОМИРОВАННОЙ ТОНКОЙ КИШКИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИКСИРУЮЩЕГО УСТРОЙСТВА

Сизов М.А., Рябков М.Г., Бедерина Е.Л., Перетягин П.В.,
Богомолова А.Ю., Киселева Е.Б.

*ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
Нижний Новгород*

Аннотация: целью работы является разработка устройства для уменьшения артефактов движения при получении ангиографических и структурных ОКТ изображений и с его помощью провести ОКТ исследование кишечной стенки энтеростомы у пациентов.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография (ОКТ), оптическая когерентная ангиография, энтеростома, микроциркуляция, микроструктура.

Keywords: optical coherence tomography (OCT), optical coherence angiography, enterostomy, microcirculation, microstructure

Введение. Известно, что качество получаемых с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) ангиографических и структурных изображений напрямую зависит от взаимной стабилизации зонда и исследуемого объекта, особенно в случае исследования подвижных органов, таких как кишечник. У мелких лабораторных животных (крыс) неподвижность кишечника может быть обеспечена путем экстраперитонизации органа и легким прижатием тканей торцом ОКТ зонда к твердой поверхности. Процент получаемых при этом безартефактных ангиографических и структурных ОКТ изображений находится в пределах 94-98%, однако применить подобный способ иммобилизации кишечника в клинической практике на пациентах не представляется возможным. В результате, у пациентов до 74% ангиографических и структурных ОКТ изображений кишечника содержат многочисленные артефакты, а 16% их них вовсе неинформативны.

Цель: разработать устройство для уменьшения артефактов движения при получении ангиографических и структурных ОКТ изображений и с его помощью провести ОКТ исследование кишечной стенки энтеростомы у пациентов.

Материалы и методы. Разработка устройства для временной фиксации тканей кишки и методика его использования отработана в экспериментальных исследованиях на минипигах (n=10): одни и те же участки тонкой кишки отсканированы без использования вакуумного устройства, а затем при его использовании. Участки кишечной стенки, где было применено фиксирующее устройство, были резецированы и отправлены на гистологическое исследование с целью исключения механического

повреждения тканей и нарушения кровотока. После этого «вакуум-фиксатор» был применён в клинической практике на пациентах с илеостомой (n=5).

Результаты. В ходе экспериментального исследования выявлено, что из 100 пар ангиографических и структурных ОКТ изображений, записанных без применения вакуумного устройства, 84% из них содержат значительное количество артефактов движения (ярких горизонтальных полос разной толщины, искажений структуры), что препятствует визуализации кровеносных сосудов и оценке реальной структуры кишечной стенки. Напротив, при использовании вакуумного устройства создается временная неподвижность тканей: при этом отчетливо визуализируется сеть кровеносных сосудов, а искажения на структурных изображениях отсутствуют. По результатам гистологического исследования, патологических изменений в местах использования вакуумного устройства выявлено не было. Учитывая безопасность применения фиксатора, следующим этапом работы были проведены ОКТ исследования энтеростомы у пациентов. В частности, мониторинг состояния кишечной стенки на 6, 8 и 13 сутки послеоперационного периода выявил изменения как в структуре, так и в микроциркуляции тканей илеостомы: к 13-м суткам в некоторых участках стомы наблюдался отек подслизистого слоя и частичная атрофия ворсинок слизистого слоя.

Заключение. Разработанное вакуумное устройство для временной фиксации кишечной стенки позволяет атравматично проводить ОКТ сканирование тканей кишечника и минимизировать количество артефактов на получаемых ангиографических и структурных ОКТ изображениях. Работа проведена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 19-75-10096.

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY OF THE STOMY OF THE SMALL INTESTINE USING A FIXING DEVICE

**Sizov M.A., Ryabkov M.G., Bederina E.L., Peretiagin P.V.,
Bogomolova A.IU. Kiseleva E.B.**

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Abstract: the purpose of the work is to develop a device to reduce motion artifacts when obtaining angiographic and structural OCT images and use it to conduct an OCT examination of the intestinal wall of the enterostomy in patients.

Keywords: optical coherence tomography (OCT), optical coherence angiography, enterostomy, microcirculation, microstructure.

Introduction. It is known that the quality of angiographic and structural images obtained using optical coherence tomography (OCT) directly depends on the mutual stabilization of the probe and the object under study, especially in the case of examining moving organs, such as the intestines. In small laboratory animals (rats), extraperitonization of the organ and light pressing of the tissues can ensure intestinal immobility with the end of the OCT probe against a hard surface. The percentage of artefact-free angiographic and structural OCT images obtained in this case is in the range of 94-98%, however, it is not possible to apply this method of intestinal immobilization in clinical practice on patients. As a result, in patients, up to 74% of angiographic and structural OCT images of the intestine contain numerous artefacts, and 16% of them are not informative at all.

Objective: to develop a device to reduce motion artifacts when obtaining angiographic and structural OCT images and use it to conduct an OCT examination of the intestinal wall of the enterostomy in patients.

Materials and methods. The development of a device for temporary fixation of intestinal tissues and the method of its use were worked out in experimental studies on minipigs (n=10): the same sections of the small intestine were scanned without using a vacuum device, and then using it. The sections of the intestinal wall where the fixation device was applied were resected and sent for histological examination in order to exclude mechanical tissue damage and blood flow disturbances. After that, the "vacuum fixator" was applied in clinical practice in patients with ileostomy (n=5).

Results. During the experimental study, it was found that out of 100 pairs of angiographic and structural OCT images recorded without the use of a vacuum device, 84% of them contain a significant amount of motion artifacts (bright horizontal bands of different thicknesses, structure distortions), which prevents the visualization of blood vessels and the assessment of the real structures of the intestinal wall. On the contrary, when using a vacuum

device, temporary immobility of tissues is created: in this case, a network of blood vessels is clearly visualized, and there are no distortions in structural images. According to the results of histological examination, no pathological changes were found in the places where the vacuum device was used. Taking into account the safety of using the fixator, the next stage of the work was OCT examination of the enterostomy in patients. In particular, monitoring of the state of the intestinal wall on days 6, 8, and 13 of the postoperative period revealed changes in both the structure and microcirculation of the ileostomy tissues: by the 13th day, edema of the submucosal layer and partial atrophy of the villi of the mucous layer were observed in some parts of the stoma.

Conclusion. The developed vacuum device for temporary fixation of the intestinal wall allows atraumatic OCT scanning of intestinal tissues and minimizes the number of artefacts in the obtained angiographic and structural OCT images. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation grant No. 19-75-10096.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА МЕТОДОМ ОКТ АНГИОГРАФИИ

Сироткина М.А.¹, Губарькова Е.В.¹, Киселева Е.Б.¹, Плеханов А.А.¹,
Моисеев А.А.², Седова Е.С.³, Загайнова Е.В.^{1,4}, Гамаюнов С.В.³, Гладкова Н.Д.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
Нижний Новгород

²Институт прикладной физики РАН, г. Нижний Новгород

³ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород

⁴Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.
Лобачевского, НижнийНовгород

Аннотация: мультимодальная оптическая когерентная томография (ОКТ) - современный метод визуализации биологических тканей. С помощью ОКТ-ангиографии можно визуализировать разную архитектуру сосудистой стенки, как, например, при неоангиогенезе, наличие кровотока и кровенаполнение сосудов.

Ключевые слова: ОКТ ангиография, фотодинамическая терапия, неоангиогенез, воспаление, ишемия, склеротический лишай вульвы.

Keywords: OCT angiography, photodynamic therapy, neoangiogenesis, inflammation, ischemia, vulvar lichen sclerosis.

Мультимодальная оптическая когерентная томография (ОКТ) - современный метод визуализации биологических тканей. ОКТ позволяет изучать структуру, функциональное состояние, механические и оптические свойства биотканей. Технология ОКТ может применяться в повседневной клинической практике в нейрохирургии, онкологии, абдоминальной хирургии, гинекологии и других областях медицины. ОКТ - это неинвазивная визуализация, позволяющая получать трехмерные изображения подповерхностных тканей с пространственным разрешением 10-20 мкм на глубине 1-2 мм без использования контрастных веществ в реальном времени. Принцип метода ОКТ ангиографии основан на анализе вариации спекловой картины. ОКТ-ангиография визуализирует артериолы, венулы и капилляры, размером более 17мкм. С помощью ОКТ-ангиографии можно визуализировать разную архитектуру сосудистой стенки, как, например, при неоангиогенезе, наличие кровотока и кровенаполнение сосудов, однако на ОКТ-ангиографических изображениях невозможно различить артерии и вены, нельзя определить истинный диаметр сосудов, как и скорость кровотока. Тем не менее, исходя из принципа метода, ОКТ ангиография визуализирует усиление кровотока в таких случаях как неоангеогенез и воспаление (гиперемия) и ослабление кровотока при ишемии, тромбозе и сужении просвета сосудов. С помощью ОКТ ангиографии удалось предсказывает эффективность фотодинамической терапии опухолей через 24 часа по

остановке кровотока, определить трансмуральный некроз при ишемических процессах в тонкой кишке. Важное свойство ОКТ ангиографии – визуализация сосудистой сетки на разных глубинах – этот принцип может быть использован при оценке глубины поражения соединительной ткани, как например, при склеротическом лихене вульвы.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ 19-75-10084.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STUDY OF THE MICROCIRCULATORY BED BY OCT ANGIOGRAPHY

**Sirotkina M.A.¹, Gubarkova E.V.¹, Kiseleva E.B.¹, Plekhanov A.A.¹, Moiseev A.A.²,
Sedova E.S.³, Zagaynova E.V.^{1,4}, Gamayunov S.V.³, Gladkova N.D.¹**

¹*Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Nizhny Novgorod, Russia;*

²*Institute of Applied Physics RAS, Nizhny Novgorod*

³*Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod*

⁴*N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University, Nizhny Novgorod*

Abstract: multimodal optical coherence tomography (OCT) is a modern method for imaging biological tissues. Using OCT angiography, it is possible to visualize different architectonics of the vascular wall, such as, for example, during neoangiogenesis, the presence of blood flow and blood filling of vessels.

Keywords: OCT angiography, photodynamic therapy, neoangiogenesis, inflammation, ischemia, vulvar lichen sclerosis.

Multimodal optical coherence tomography (OCT) is a modern method for imaging biological tissues. OCT allows studying the structure, functional state, mechanical and optical properties of biological tissues. OCT technology can be used in routine clinical practice in neurosurgery, oncology, abdominal surgery, gynecology and other areas of medicine. OCT is a non-invasive imaging that provides 3D images of subsurface tissues with a spatial resolution of 10-20 μm at a depth of 1-2 mm real-time and label-free. The principle of the OCT angiography is based on the analysis of the variation of the speckle pattern. OCT angiography visualizes arterioles, venules and capillaries larger than 17 microns. Using OCT angiography, it is possible to visualize different architectonics of the vascular wall, such as, for example, during neoangiogenesis, the presence of blood flow and blood filling of vessels, however, arteries and veins cannot be distinguished on OCT angiographic images, it is impossible to determine the true diameter of the vessels, as well as the blood flow velocity. However, based on the principle of the method, OCT angiography visualizes an increase in blood flow in cases such as neoangiogenesis and inflammation (hyperemia) and a decrease in blood flow in ischemia, thrombosis and vasoconstriction. By means of OCT angiography, it was possible to predict the success of photodynamic therapy of tumors after 24 hours of blood flow interruption, to determine transmural necrosis in ischemic processes in the small intestine. An important property of OCT angiography is the visualization of the vascular network at different depths - this principle can be used to assess the depth of connective tissue damage, such as in vulvar lichen sclerosis.

The work was supported by the Russian Science Foundation grant 19-75-10084.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА ЛАЗЕРНОЙ ДОПЛЕРОВСКОЙ ФЛОУМЕТРИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РЕАКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА НА ТЕПЛОВУЮ ПРОБУ

Хроменкова Т. А., Скрипаль Ан. В.

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: В работе обсуждается возможность использования метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки состояния механизмов, регулирующих периферический кровоток человека при нейрогенных отклонениях. Проанализирована реакция периферической гемодинамики на тепловую пробу при протяженном воздействии на органы человека.

Ключевые слова: микроциркуляция крови, тепловая проба, лазерная доплеровская флоуметрия, нейрогенные отклонения.

Keywords: blood microcirculation, thermal test, laser Doppler flowmetry, neurogenic abnormalities.

Для оценки сохранности механизмов регуляции объемного кровотока в конечностях целесообразно использовать методы функциональной диагностики в процессе лечения пациента. Одним из эффективных методов, активизирующих вазодилатацию периферических сосудов, является тепловая проба.

Реакция микроциркуляционного русла на тепловую пробу исследовалась ранее в основном при локальном нагреве поверхности кожи [1, с.24]. При этом было обнаружено, что реакция микрокровоотока на повышение температуры зависит от скорости нагрева, его интенсивности, максимальной величины нагрева. Наблюдающийся нейротонический механизм предусматривает повышение нейрогенной сосудорасширяющей активности, приводящей к увеличению объема протекающей через сосуды кожи крови.

Целью работы явилось исследование характера температурной реакции верхних конечностей на тепловую пробу при наличии у пациентов нейрогенных нарушений.

В исследовании принимала участие группа испытуемых из 12 человек без выявленных сосудистых нарушений, из которых 3 человека, с нейрогенными отклонениями на фоне синдрома соматоформной вегетативной дисфункции нервной системы, и 4 испытуемых являются спортсменами-любителями, возраст группы— 20 ± 1 лет.

Измерения микроциркуляции проводились в области подушечки (волярная поверхность) среднего пальца руки, которая богата вегетативными и сенсорными нервными волокнами, артериоло-венулярными анастомозами и часто используется для оценки нейрососудистой функции. Показания микроциркуляции измерялись с

помощью портативного ЛДФ устройства "ЛАЗМА ПФ" (Россия). В ходе эксперимента проводилась тепловая проба на верхних конечностях. Нагрев осуществлялся с помощью объема воды, в которую помещалась локтевая часть руки, при этом температура нагрева составляла 42-45°C, нагрев проводился в течение 10 минут.

Спектральный анализ ЛДФ-грамм показал, что в группе здоровых испытуемых с возрастанием температуры наблюдается увеличение амплитуд, составляющих спектра, обусловленных активными факторами регуляции сосудистого тонуса. У пациентов с нейрогенными нарушениями напротив, в ответ на нагрев происходит понижение активных факторов регуляции периферического кровотока.

Таким образом, тепловая нагрузка позволяет активизировать и проявить ритмы сосудистых колебаний. Качественный анализ динамики температуры на тепловую пробу демонстрирует различный характер реакции в группе людей с нарушениями и в группе здоровых испытуемых

Литература:

Мизева И.А., Ветрова Д.В. Поведение пульсаций кожного кровотока прилокальном нагреве поверхности кожи // РЖБ. 2014 Т. 18, № 4: 513–521.

USING THE METHOD OF LASER DOPPLER FLOWMETRY TO ASSESS THE REACTION OF PERIPHERAL BLOOD FLOW FOR A THERMAL TEST

Khromenkova T. A., Skripal An. V.

Saratov State University named after N.G. Chernysheskij, Saratov

Abstract: the paper discusses the possibility of using the method of laser Doppler flowmetry to assess the state of mechanisms regulating peripheral human blood flow in neurogenic abnormalities. The respond of peripheral hemodynamics to the thermal test with prolonged exposure to human organs is analyzed.

Keywords: blood microcirculation, thermal test, laser Doppler flowmetry, neurogenic abnormalities.

To assess the safety of the mechanisms of regulation of volumetric blood flow in the extremities, it is advisable to use functional diagnostic methods in the course of patient treatment. One of the effective methods that activate vasodilation of peripheral vessels is a thermal test.

The reaction of the microcirculatory bed to a thermal sample was previously studied mainly with local heating of the skin surface [1, p.24]. At the same time, it was found that the respond of the microcurrent to the increase in temperature depends on the heating rate, its intensity, and the maximum heating value. The observed neurotonic mechanism provides the increase in neurogenic vasodilating activity, leading to the increase in the volume of blood flowing through the vessels of the skin.

The aim of the work was to study the nature of the temperature reaction of the upper extremities to a thermal test in patients with of neurogenic disorders.

The study involved a group of 12 patients without identified vascular disorders 3, of which were with neurogenic abnormalities on the background of somatoform autonomic dysfunction syndrome of the nervous system, and 4 people were amateur athletes the age of. The group was 20 ± 1 years.

Microcirculation measurements were carried out in the area of the pad (volar surface) of the middle finger, which contains a lot of autonomic and sensory nerve fibers, arteriolar-venular and astomoses and is often used to assess neurovascular function. Microcirculation readings were measured using a portable LDF device "LAZMA PF" (Russia). During the experiment, the thermal test was carried out on the upper extremities. Heating was carried out using a volume of water in which the elbow part of the arm was placed, while the heating temperature was 42-45 ° C, heating was carried out for 10 minutes.

Spectral analysis of LDF-grams showed that in a group of healthy people, with increasing temperature, there was an increase in the amplitudes of the components of the spectrum due to active factors regulating vascular tone. In patients with neurogenic disorders,

on the contrary, in response to heating, there was a decrease in the active factors of peripheral blood flow regulation.

Thus, the thermal load allows you to activate and manifest the rhythms of vascular oscillations. A qualitative analysis of the temperature dynamics for a heat sample demonstrates a different nature of the reaction in a group of people with disabilities and in a group of healthy people.

References:

1. Mizeva I.A., Vetrova D.V. Behavior of pulsations of cutaneous blood flow during local heating of the skin surface // RZHB. 2014 Vol. 18, No. 4: 513-521.

МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ И МЕДИКО-КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ЛЕЙТРАГИН» НА МИТОХОНДРИАЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ПРИ ГИПЕРЭКСПРЕССИИ МУТАНТНОЙ ФОРМЫ БЕЛКА FUS [1-359]

Баженов П.А., Долгих А.И., Винокуров А.Ю.

ФГБОУ ВО Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева, Орел

Аннотация: В работе рассматривается перспектива применения препарата Лейтрагин при развитии протеинопатии в результате гиперэкспрессии мутантной формы белка FUS [1-359] по результатам измерения митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\psi_m$), а также изучения механизма его поддержания. Согласно результатам, препарат способствует восстановлению функции НАДН-дегидрогеназного комплекса дыхательной цепи митохондрий, обусловленного присутствием мутантного белка.

Ключевые слова: Боковой амиотрофический склероз, FUS, митохондриальный потенциал, Лейтрагин

Keywords: lateral amyotrophic sclerosis, FUS, mitochondrial potential, Leitragin

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – патология нервной системы, характеризующаяся гибелью моторных нейронов. Одним из признаков заболевания выступает образование в цитоплазме клеток агрегатов белка fusedinsarcoma (FUS). На данный момент не существует эффективного лечения данной патологии, что делает крайне актуальной задачу поиска новых лекарственных препаратов [1, с. 515].

Объектом исследования являлась первичная нейроглиальная культура, которая была получена от трансгенной линии мышей, суперэкспрессирующих абберрантную форму человеческого белка FUS [1-359]. В качестве потенциально способного оказывать влияние на клеточный метаболизм соединения был рассмотрен синтетический аналог лей-энкефалина, который является активным веществом препарата «Лейтрагин». Для последнего показано подавление синтеза и торможение поступления в кровоток основных провоспалительных медиаторов цитокинового шторма – IL-6 и повышение образования цитокинов IL-10 и VEGF, оказывающих противовоспалительное действие [2, с. 90]. В ходе эксперимента нейроглиальные культуры инкубировали в течение 24 часов после добавления препарата, обеспечивающего концентрацию действующего вещества 1 мкМ и 100 нМ. Оценка $\Delta\psi_m$ проводили при помощи тетраметилродамина (TMRM). Для выявления роли отдельных комплексов дыхательной цепи в поддержании $\Delta\psi_m$ использовали олигомицин (2 мкг/мл), ротенон (2 мкМ) и CCCP (2 мкМ).

Согласно данным, клетки коры мутантов характеризуются увеличенным $\Delta\psi_M$ ($123,0 \pm 5,1\%$) (здесь и далее значения $\Delta\psi_M$ выражены в процентах коры контроля) в то время, как клетки среднего мозга – сниженным $\Delta\psi_M$ ($228,0 \pm 13,6\%$, в то время как в клетках среднего мозга дикого типа – $309,6 \pm 12,9\%$ от коры контроля). Вероятная причина изменений – дисфункция комплекса I дыхательной цепи, что подтверждается почти полным отсутствием деполяризации клеток при внесении ротенона. Предварительное инкубирование клеток в присутствии 100 нМ (в меньшей степени 1 мкМ) синтетического аналога лей-энкефалина приводило к нормализации функции митохондрий.

Таким образом, при гиперэкспрессии мутантной формы белка FUS применение препарата «Лейтрагин» приводит к положительному эффекту посредством нормализации работы комплекса I, что в перспективе можно применить для лечения БАС.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации № №075-15-2022-1095.

THE EFFECT OF THE DRUG "LEITRAGIN" ON THE MITOCHONDRIAL METABOLISM WITH HYPEREXPRESSION OF MUTANT FORM OF PROTEIN FUS [1-359]

Bazhenov P.A., Dolgikh A.I., Vinokurov A.Yu.

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orel State University named after I.S. Turgenev», Orel

Abstract: This work considers the prospect of the use of Leitragin in cells with the development of proteinopathy as a result of hyperexpression of the mutant form of the protein FUS [1-359]. It is based on the measurement of mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi_m$) and on the study of the mechanism of its maintenance. According to the results, this drug helps to restore the function of the NADH-dehydrogenase complex of the mitochondria respiratory chain.

Keywords: lateral amyotrophic sclerosis, FUS, mitochondrial potential, Leitragin

Lateral amyotrophic sclerosis (LAS) is a progressive pathology of the nervous system that is characterized by the death of motor neurons. One of the signs of the disease is the formation of protein units of the fused in sarcoma (FUS) in the cytoplasm. At the moment, there is no effective treatment of this pathology which makes the task of finding new drugs extremely urgent [1, c. 515].

The object of the study was the primary neuroglial culture. It was obtained from the transgenic line of mice that superexpress aberrant form of the human protein FUS [1-359]. Drug "Leitragin" is a synthetic analogue of lei-enhanifalin that was considered to be capable to change cellular metabolism. According to literary sources, it can suppress synthesis, inhibit intake of the main pro-inflammatory mediators of the cytokine storm (IL-6) and increase the formation of cytokines IL-10 and VEGF that have an anti-inflammatory effect. During the experiment neuroglial culture was incubated within 24 hours after adding the drug (with the concentration of the active substance 1 μm and 100 nm). Evaluation $\Delta\psi_m$ was carried out using tetramethylrodamine (TMRM). Oligomycin (2 $\mu\text{g/ml}$), rotenon (2 μm) and CCCP (2 μm) were used to identify the role of individual complexes of the respiratory chain in maintaining $\Delta\psi_m$.

According to the obtained data, the cells of the mutant cortex are characterized by increased $\Delta\psi_m$ ($123.0 \pm 5.1\%$) (here and then the values of $\Delta\psi_m$ are expressed as a percentage of the control cortex). The cells of the midbrain showed reduced $\Delta\psi_m$ ($228.0 \pm 13, 6\%$, while in the cerebral cells of a wild type - $309.6 \pm 12.9\%$ of the control cortex). The most likely cause of these changes is the dysfunction of the complex I of the respiratory chain. That is confirmed by an almost complete absence of cell depolarization after adding of rothenone.

Preliminary incubation of cells in the presence of 100 nm (to a lesser extent, of 1 μm) of a synthetic analogue of lei-enhanifalin leads to normalization of mitochondria function.

Thus, the use of the Leitragin drug leads to a positive effect in cells with hyperexpression of the mutant form of protein FUS by normalizing the work of complex I, which in the future can be used for the treatment of LAS.

The work was supported by the grant of the Government of the Russian Federation №. 075-15-2022-1095.

References:

1. Yeh F.L., Hansen D. V., Sheng M. TREM2, Microglia, and Neurodegenerative Diseases // Trends Mol. Med. ElsevierLtd, 2017. Vol. 23, № 6. P. 512-533.

НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СТЕНКИ ЖЕЛУДКА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СТРЕССЕ

Галицкая А.А., Каневский М.В., Коннова С.А.

Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов

Аннотация: показано, что длительный химический стресс приводит к изменению биохимических показателей состояния стенки желудка лабораторных животных, свидетельствующих о развитии патологического процесса.

Ключевые слова: стресс, желудок, муцин, липоксигеназа, сиаловые кислоты

Keywords: stress, stomach, mucin, lipoxygenase, sialic acids

Современная жизнь, особенно в условиях мегаполиса, приводит к длительному, практически постоянному воздействию на организм различных стрессовых факторов. Эти воздействия носят продолжительный и часто комплексный характер. Особое внимание привлекают проблемы, связанные с нарушениями диеты, вызванные резким возрастанием темпа жизни. Это оказывает на организм человека негативное воздействие, являясь зачастую первопричиной возникновения целого ряда заболеваний, поражающих различные органы и системы, в первую очередь желудочно-кишечный тракт (ЖКТ).

Цель работы – выявить изменение некоторых биохимических показателей состояния стенки желудка лабораторных животных при хронической химической интоксикации, вызванной сочетанным действием нитрита натрия и *m*-толуидина.

Исследования проводили в течение 9 месяцев на самцах белых беспородных крыс весом около 250 г, разделенных на две группы. Контрольную группу (n=10) содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к пище и воде. У второй (экспериментальной) группы (n=21) вызывали хроническую интоксикацию путем добавления к пище *m*-толуидина (25 мкг/ 1 кг живого веса в сутки) в сочетании с раствором нитрита натрия в воде (0,2 %) в течение всего опыта. После выведения животных из эксперимента исследовали содержание муцинов, сиаловых кислот и активность липоксигеназы LOX15. При работе с животными соблюдались правила гуманного обращения в соответствии с требованиями Женевской конвенции.

Исследования показали, что хроническое токсическое воздействие приводит к незначительному (на 3%), но достоверному снижению содержания сиаловых кислот в стенке желудка экспериментальных животных. Оно сопровождается увеличением их концентрации в смывах на 15%, что свидетельствует о разрушении

гликопротеиновслизистойоболочкиивысвобождению сиаловыхкислотвпросветжелудка. Увеличение активности LOX15 почти на 40% свидетельствует о начале воспалительного процесса, который в конечном итоге приводил к появлению различных патологий ЖКТ и селезенки от атрофического гастрита до карциномы желудка [1, с. 610]. Однако при этом отмечено увеличение концентрации муцинов более чем на 50% в смывах и на 65% – в стенке желудка. Полученные результаты могут свидетельствовать о возможном изменении компонентного состава слизистых оболочек ЖКТ как о механизме адаптации и защиты [2, с. 14]

Литература:

1. Применение метода импедансометрии для сравнительного исследования влияния хронического химического стресса на развитие патологий желудочно-кишечного тракта самцов и самок белых беспородных крыс / М.В. Каневский [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2018. –Т. 20, № 5(4). С. 608-613.
2. Черненко Ю.В. Состав секрета слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при хроническом гастродуодените у подростков / Ю.В. Черненко, Т.Ю. Гроздова, И.Ю. Попова // Терапевтическая гастроэнтерология. – 2012. – №1. – С. 12-14.

SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS OF THE GASTRIC WALL OF LABORATORY ANIMALS UNDER CHRONIC STRESS

Galitskaya A.A., Kanevsky M.V., Konnova S.A.

Saratov state university, Saratov

Abstract: it has been shown that a long-term chemical stress leads to a change in the biochemical parameters of the laboratory animals' stomach wall state, indicating the development of a pathological process.

Keywords: stress, stomach, mucin, lipoxygenase, sialic acids

Modern life, especially in a metropolis, leads to almost constant impact of various stress factors on the human body. These impacts are long-term and often complex. Particular attention is drawn to the problems associated with dietary disorders caused by a sharp increase in the pace of life. This has a negative impact on the human body, being often the root cause of a number of diseases that affect various organs and systems, primarily the gastrointestinal tract (GIT).

The purpose of the work is to reveal the change in some biochemical indicators of the state of the stomach wall of laboratory animals in chronic chemical intoxication caused by the combined action of sodium nitrite and *m*-toluidine.

Research was carried out for 9 months on male outbred rats weighing about 250 g, divided into two groups. The control group (n=10) was kept under standard vivarium conditions with free access to food and water. In the second (experimental) group (n=21), chronic intoxication was caused by adding *m*-toluidine (25 µg/ 1 kg of live weight per day) to food in combination with a solution of sodium nitrite in water (0.2%) during the entire period of the experiment. After the animals were removed from the experiment, the content of mucins, sialic acids, and the activity of LOX15 lipoxygenase were studied. When working with animals, the rules of humane treatment were observed in accordance with the requirements of the Geneva Convention.

Studies have shown that chronic toxic exposure leads to a slight (by 3%), but significant decrease in the content of sialic acids in the stomach wall of experimental animals. It is accompanied by an increase in their concentration in washings by 15%, which indicates the destruction of mucosal glycoproteins and the release of sialic acids into the lumen of the stomach. An increase in LOX15 activity by almost 40% indicates the onset of an inflammatory process, which ultimately led to the appearance of various pathologies of the gastrointestinal tract and spleen, from atrophic gastritis to gastric carcinoma [1, p. 610]. However, at the same time, an increase in the concentration of mucins by more than 50%

in washings and by 65% – in the stomach wall was noted. The results obtained may indicate a possible change in the composition of the mucous membranes of the gastrointestinal tract as a mechanism of adaptation and protection [2, p. 14].

References:

1. Application of the method of impedancemetry for a comparative study of the influence of chronic chemical stress on the development of pathologies of the gastrointestinal tract of male and female outbred rats / M.V. Kanevsky [et al.] // Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences. - 2018. - V. 20, No. 5(4). - P. 608 - 613.

2. Chernenkov Yu.V. The composition of the secret of the mucous membrane of the stomach and duodenum in chronic gastroduodenitis in adolescents / Yu.V. Chernenkov, T.Yu. Grozdova, I.Yu. Popova // Therapeutic gastroenterology. - 2012. - No. 1. - P. 12 - 14.

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СРАВНЕНИИ С ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫМИ ДОНОРАМИ

Генералова И.О.^{1,2}, Павлова И.Н.², Плешакова Е.В.¹

¹Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов

²ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Саратов»

Аннотация: Проведено сравнительное изучение показателей иммунитета, ряда биохимических и гематологических показателей крови у больных с диагнозом рак молочной железы, находившихся на лечении в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» города Саратов» в период с 2016 по 2022 гг. и практически здоровых доноров. У исследованных больных обнаружены изменения в системе гематологических, биохимических и иммунологических показателей. Достоверно снижены показатели иммунитета: содержание CD3⁺- и CD4⁺Т-лимфоцитов, CD20⁺В-лимфоцитов, уровень ИРИ, IgA, а также содержание лейкоцитов, лимфоцитов и общего белка в периферической крови.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммунный статус, Т-лимфоциты, субпопуляционный состав

Keywords: breast cancer, immune status, T-lymphocytes, subpopulation composition

В структуре онкологической патологии рак молочной железы (РМЖ) занимает третье место после рака лёгкого и рака желудка [1, с. 12]. Ежегодно им заболевают около одного миллиона женщин. В России на долю РМЖ приходится 20-25% всех случаев рака. По данным многих авторов злокачественные новообразования в большинстве случаев сопровождаются различными нарушениями в системе иммунитета, а противоопухолевое лечение ещё более усугубляет эти нарушения [2, с. 29].

Состояние иммунной системы является одним из факторов, определяющих динамику развития злокачественных новообразований. О напряжённости клеточного иммунитета принято судить по уровню Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Необходимость участия Т-лимфоцитов в противоопухолевой защите подтверждается исследованием опухолеассоциированных антигенов, реакции иммунной системы, в первую очередь её регуляторного звена – Т-клеточной популяции [3, с. 330].

Целью настоящего исследования явилось изучение иммунного статуса и ряда биохимических и гематологических показателей крови у больных РМЖ в сравнении с практически здоровыми донорами. У исследованных больных РМЖ (40 пациентов) и практически здоровых доноров в количестве 40 человек были определены биохимические показатели крови и параметры иммунитета. В обеих группах пациентки были идентичны по возрасту, анамнестическим данным и характеристикам опухолевого процесса. У женщин с РМЖ по сравнению с контрольной группой

отмечалось более выраженное повышение билирубина ($24,5 \pm 2,5$ мкмоль/л), креатинина ($75 \pm 5,0$ мкмоль/л), активности трансаминаз – АлАТ ($51 \pm 5,0$ ед/л), АсАТ ($52 \pm 5,0$ ед/л). Содержание общего белка в периферической крови, напротив, было снижено до $57 \pm 2,5$ г/л.

Показатели содержания лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови были достоверно ниже по сравнению с показателями в группе здоровых доноров. При этом отмечалось снижение абсолютных значений лейкоцитов у больных до $5,8 \pm 0,9 \times 10^9$ /л. Количество лимфоцитов также имело тенденцию к снижению до $1,39 \pm 0,4 \times 10^9$ /л.

При анализе иммунограмм исследованных пациенток были отмечены незначительные изменения со стороны исходных показателей всех звеньев иммунитета. Общее число CD3⁺-клеток снижено, в среднем, до значений $60 \pm 2,03\%$. Абсолютное число CD4⁺-клеток зарегистрировано на уровне $30 \pm 3,5\%$. Относительные показатели количества CD4⁺-клеток также имели тенденцию к снижению и составляли в среднем $0,20 \pm 0,03 \times 10^9$ /л. Повышены цифры CD25⁺-клеток ($5,0 \pm 0,4\%$ против $3,45 \pm 0,5\%$ у доноров). Зарегистрированные низкие показатели иммунореактивного инсулина (ИРИ) обусловлены превалированием численности CD8⁺-клеток над уровнем CD4⁺-клеток.

У больных РМЖ достоверных изменений в гуморальном звене иммунитета не отмечалось. Относительное и абсолютное значение CD20⁺-клеток снижено у больных ($17 \pm 0,15$ г/л). Различия в содержании IgM в обеих группах больных не были обнаружены, данный показатель находился на уровне $1,1 \pm 0,38$ г/л. Уровень IgA был понижен до $3,0 \pm 0,06$ г/л у больных РМЖ.

Таким образом, выявлено, что у больных РМЖ имеются изменения в системе гематологических, биохимических и иммунологических показателей. Изменения в показателях иммунитета достоверны и касаются в основном клеточного звена, но затрагивают и антителообразование. Эти изменения существенно отличаются от показателей здоровых доноров и их можно расценивать как исходные данные, связанные с воздействием опухоли на организм. Подобная диагностика может способствовать лучшему пониманию закономерностей взаимодействия опухоли и иммунной системы больного.

Литература:

1. Микро-РНК и их роль в патогенезе и диагностике рака молочной железы / Д.А. Рябчиков [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – Т. 8, №12. – С. 12-15.
2. Некоторые молекулярные и иммунологические факторы прогноза трижды негативного рака молочной железы / К.С. Титов [и др.] // Онкогинекология. – 2019. – Т. 4, №32. – С. 26-34.
3. Субпопуляции интратуморальных эффекторных клеток при раке молочной железы (обзор литературы и представление собственных данных) / Д.А. Рябчиков [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, №4. – С. 328-336.

FEATURES OF SUBPOPULATION COMPOSITION OF LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER IN COMPARISON WITH PRACTICALLY HEALTHY DONORS

Generalova I.O.^{1,2}, Pavlova I.N.², Pleshakova Ye.V.¹

¹*Saratov State University, Saratov*

²*«Clinical Hospital Russian Railways-Medicine» of the city of Saratov»*

Abstract: A comparative study of immunity parameters, a number of biochemical and hematological blood parameters in patients diagnosed with breast cancer who were treated at the «Clinical Hospital Russian Railways-Medicine» of the city of Saratov» in the period from 2016 to 2022 was carried out. and apparently healthy donors. The studied patients showed changes in the system of hematological, biochemical and immunological parameters. The indicators of immunity were significantly reduced: the content of CD3+ and CD4+T-lymphocytes, CD20+B-lymphocytes, the level of IRI, IgA, as well as the content of leukocytes, lymphocytes and total protein in the peripheral blood.

Keywords: breast cancer, immune status, T-lymphocytes, subpopulation composition

In the structure of oncological pathology, breast cancer ranks third after lung cancer and stomach cancer [1, p. 12]. Every year, about one million women fall ill with it. In Russia, breast cancer accounts for 20-25% of all cancer cases. According to many authors, malignant neoplasms in most cases are accompanied by various disorders in the immune system, and antitumor treatment further exacerbates these disorders [2, p. 29].

The state of the immune system is one of the factors determining the dynamics of the development of malignant neoplasms. It is customary to judge the intensity of cellular immunity by the level of T-lymphocytes and their subpopulations. The need for the participation of T-lymphocytes in antitumor defense is confirmed by the study of tumor-associated antigens, the reaction of the immune system, primarily its regulatory link - T-cell population [3, p. 330].

The aim of this study was to study the immune status and a number of biochemical and hematological blood parameters in patients with breast cancer in comparison with healthy donors. In the studied patients with breast cancer (40 patients) and practically healthy donors in the amount of 40 people, biochemical blood parameters and immunity parameters were determined. In both groups, the patients were identical in age, anamnestic data, and characteristics of the tumor process. In women with breast cancer, compared with the control group, there was a more pronounced increase in bilirubin ($24.5 \pm 2.5 \mu\text{mol/l}$), creatinine ($75 \pm 5.0 \mu\text{mol/l}$), transaminase activity - АЛАТ ($51 \pm 5.0 \text{ units/l}$), АсАТ ($52 \pm 5.0 \text{ units/l}$). The content of total protein in the peripheral blood, on the contrary, was reduced to $57 \pm 2.5 \text{ g/l}$.

The levels of leukocytes and lymphocytes in the peripheral blood were significantly lower compared to those in the group of healthy donors. At the same time, there was a

decrease in the absolute values of leukocytes in patients up to $5.8 \pm 0.9 \times 10^9/l$. The number of lymphocytes also tended to decrease to $1.39 \pm 0.4 \times 10^9/l$.

When analyzing the immunograms of the studied patients, there were no significant changes in the initial indicators of all parts of the immune system. The total number of CD3+ cells is reduced, on average, to $60 \pm 2.03\%$. The absolute number of CD4+ cells was registered at the level of $30 \pm 3.5\%$. Relative indicators of the number of CD4+ cells also tended to decrease and averaged $0.20 \pm 0.03 \times 10^9/L$. Increased numbers of CD25+ cells ($5.0 \pm 0.4\%$ versus $3.45 \pm 0.5\%$ in donors). The registered low levels of immunoreactive insulin (IRI) are due to the prevalence of the number of CD8+ cells over the level of CD4+ cells.

In patients with breast cancer, there were no significant changes in the humoral link of immunity. The relative and absolute value of CD20+ cells is reduced in patients (17 ± 0.15 g/l). Differences in the content of IgM in both groups of patients were not found, this indicator was at the level of 1.1 ± 0.38 g/l. The level of IgA was reduced to 3.0 ± 0.06 g/l in patients with breast cancer.

Thus, it was found that patients with breast cancer have changes in the system of hematological, biochemical and immunological parameters. Changes in immunity parameters are reliable and concern mainly the cellular link, but also affect antibody formation. These changes significantly differ from those of healthy donors and can be regarded as initial data associated with the impact of the tumor on the body. Such diagnostics can contribute to a better understanding of the patterns of interaction between the tumor and the patient's immune system.

References:

1. Micro-RNK and their role in the pathogenesis and diagnosis of breast cancer / D.A. Ryabchikov [and others] // Medical Alphabet. - 2020. - T. 8, No. 12. - P. 12-15. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-8-12-15
2. Some molecular and immunological factors in the prognosis of triple-negative breast cancer / K.S. Titov [et al.] // Oncogynecology. - 2019. - V. 4, No. 32. - P. 26-34. DOI: 10.52313/22278710_2019_4_26
3. Subpopulations of intratumoral effector cells in breast cancer (literature review and presentation of own data) / D.A. Ryabchikov [and others] // Creative Surgery and Oncology. - 2021. - V. 11, No. 4. - P. 328-336. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-4-328-336>

РОЛЬ RAGE-РЕЦЕПТОРОВ В ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ БАЛАНСЕ КЛЕТОК МОЗГА

Долгих А.И., Тагунов П.А., Серёгина Е.С., Винокуров А.Ю.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орёл

Аннотация: В работе рассматривается влияние рецепторов конечных продуктов гликирования белков (RAGE-рецепторов) на продукцию активных форм кислорода (АФК) и содержание восстановленного глутатиона в клетках головного мозга. Согласно полученным результатам, данные рецепторы могут оказывать влияние на изменение параметров редокс-баланса, характерного для многих нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова: RAGE-рецептор, активные формы кислорода, восстановленный глутатион

Keywords: RAGE, ROS, reducedglutathione

Окислительно-восстановительный баланс – важнейший параметр, характеризующий внутриклеточный гомеостаз и определяемый соотношением между образованием и нейтрализацией АФК. Гиперпродукция последних является одним из спусковых механизмов развития таких практически неизлечимых заболеваний, как болезни Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз и др. [1, с. 36]. Анализ литературы показывает, что значительную роль в этой связи могут играть RAGE-рецепторы [2, с. 6496], поэтому детальное исследование механизма их влияния на клетки мозга позволит сделать новый шаг в поиске путей лечения указанных патологий.

Объектом экспериментального исследования являлась первичная нейроглиальная культура 1-3 дневных крыс линии Wistar. Для измерения скорости продукции АФК использовали dihydroetidium (HEt) (5 мкМ). В целях разделения сигнала астроцитов и нейронов в ходе эксперимента вносили АТФ (100 мкМ) и глутамат (10 мкМ) соответственно. Измерение содержания антиоксиданта (восстановленного глутатиона) проводили с помощью monochlorbimane (MCB) (50 мкМ). Для оценки возможной активации продукции АФК использовали 7 фрагментов RAGE-рецептора (10 мкМ) (№№ 1-7) [2].

Согласно полученным данным, увеличение скорости образования АФК в астроцитах происходило под влиянием пептидов №№ 1, 4 и 7 (121,5%, 116,7 и 120,3% соответственно) (за 100% процентов принята их базовая скорость образования), в нейронах – пептидов №№ 2, 3, 4, 6 и 7 (182,4%, 190,6%, 118,8%, 105,2% и 121,1% соответственно). При этом содержание восстановленного глутатиона в клетках в

присутствии исследованных пептидов оказалось сниженным (93,8%, 37,6%, 73,6%, 82,4%, 38,6%, 35,6%, 48,6% в случае пептидов 1-7 соответственно).

Таким образом, RAGE-рецепторы участвуют регуляции продукции АФК в головном мозге, оказывая влияние на обеспечение внутриклеточного редокс-баланса, что может объяснить роль данных рецепторов в развитии ряда патологий.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства Российской Федерации №075-15-2022-1095.

Литература:

1. Кравцов А. А. Окислительно-восстановительный баланс нейронов: взаимодействие митохондрий и цитоскелета / Кравцов А. А. // WorldScience. Problems and Innovations. – 2016. – №10. – С. 35–37.
2. Kamynina A. Activation of RAGE leads to the release of glutamate from astrocytes and stimulates calcium signal in neurons/ A. Kamynina, N. Esteras, D.O. Koroev, P.R. Angelova, O.M. Volpina, A.Y. Abramov // Journal of Cellular Physiology. – 2021. – Vol. 236. – №. 9. – P. 6496-6506.

THE ROLE OF RAGE IN THE REDOX BALANCE OF BRAIN CELLS

Dolgikh A.I., Tagunov P.A., Seryogina E.S., Vinokurov A.Yu.

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Orel State University
named after I.S. Turgenev», Orel*

Abstract: This work considers the effect of receptors for glycation end products (RAGE) on the production of reactive oxygen species (ROS) and reduced glutathione content in brain cells. According to the obtained results, these receptors can influence changes in the parameters of redox balance characteristic of many neurodegenerative diseases.

Keywords: RAGE, ROS, reduced glutathione

Redox balance is the most important parameter characterizing intracellular homeostasis and is determined by the ratio between the formation and neutralization of ROS. Hyperproduction of the last one is one of the trigger mechanisms for the development of such virtually incurable diseases as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, etc. [1, p. 36]. Analysis of the literature shows that RAGE may play a significant role in this connection [2, p. 6496], so a detailed study of their mechanism of effect on brain cells will make it possible to take a new step in finding ways to treat the above pathologies.

The subject of the experimental study was the primary neuroglial culture of 1-3 day-old Wistar rats. Dihydroetidium (HEt) (5 μ M) was used to measure the rate of ROS production. ATP (100 μ M) and glutamate (10 μ M) were added during the experiment to separate astrocyte and neuronal signals, respectively. The antioxidant (reduced glutathione) content was measured using monochlorobimane (MCB) (50 μ M). Seven RAGE fragments (10 μ M) (№№ 1-7) were used to evaluate the possible activation of ROS production [2].

According to the data obtained, the increase of ROS formation rate in astrocytes was determined by peptides №№ 1, 4 and 7 (121.5%, 116.7 and 120.3%, respectively) (their basic formation rate was considered as 100%), and in neurons by peptides №№ 2, 3, 4, 6 and 7 (182.4%, 190.6%, 118.8%, 105.2% and 121.1% respectively). At the same time, the reduced glutathione content in cells in the presence of the studied peptides was reduced (93.8%, 37.6%, 73.6%, 82.4%, 38.6%, 35.6%, 48.6% in the presence of peptides №№ 1-7 respectively).

Thus, RAGE is involved in the regulation of ROS production in both astrocytes and neurons of the brain. It influences the provision of intracellular redox balance which may explain the role of these receptors in the development of a number of pathologies.

This work was supported by the Grant №. 075-15-2022-1095 of the Government of the Russian Federation.

References:

1. Kravtsov A. A. Redox balance of neurons: interaction of mitochondria and cytoskeleton / Kravtsov A. A. // World Science. Problems and Innovations. – 2016. – №10. – P. 35-37.
2. Kamynina A. Activation of RAGE leads to the release of glutamate from astrocytes and stimulates calcium signal in neurons / A. Kamynina, N. Esteras, D.O. Koroev, P.R. Angelova, O.M. Volpina, A.Y. Abramov // Journal of Cellular Physiology. - 2021. - Vol. 236. - №. 9. - P. 6496-6506.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ РЯДА 2-АМИНОХРОМЕН-3-КАРБОНИТРИЛОВ

Никулин А.В.¹, Кулиева В.Р.¹, Бурыгин Г.Л.^{1,2}, Кривенько А.П.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского», Саратов
²ИБФРМ РАН, Саратов

Аннотация: При исследовании цитотоксичности по отношению к клеточной линии HeLa методом МТТ-теста для новых соединений ряда хромен-3-карбонитрилов выявлена зависимость их активности от природы замещающих групп.

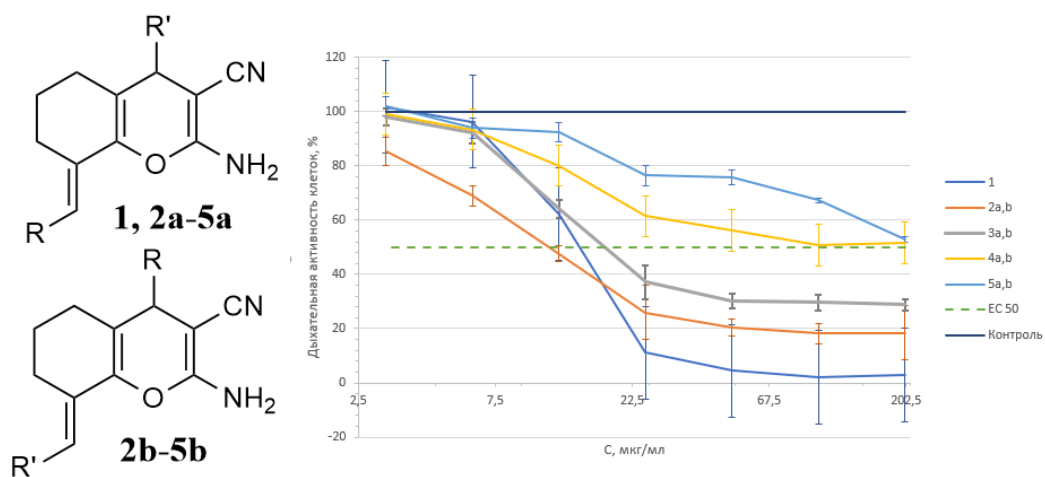
Ключевые слова: хроменкарбонитрилы, цитотоксическая активность, МТТ-тест, клеточная линия HeLa.

Keywords: chromenecarbonitriles, cytotoxic activity, МТТ-test, HeLa cell line.

Соединения ряда 2-аминохромен-3-карбонитрила обладают широким спектром биологической активности, в том числе и цитотоксической, что предопределяет постановку исследований по синтезу новых соединений этого ряда и изучению зависимости «структура-свойство». Нами осуществлен синтез препаративно доступных, новых представителей 2-амино-тетрагидро-4Н-хромен-3-карбонитрилов, различающихся природой замещающих групп. Последние выделены в виде индивидуального вещества (**1**) или смесей региоизомеров (**2_{a,b}**-**5_{a,b}**).

Оценка цитотоксической активности полученных веществ проведена нами с использованием МТТ-теста по отношению к клеточной линии HeLa. Суть методики заключается в способности метаболически активных клеток восстанавливать нитротетразольный синий (желтая растворимая соль) до фиолетовых нерастворимых кристаллов формаза, что позволяет колориметрическим методом сравнить дыхательную активность клеток до (контроль ДМСО) и после введения тестируемого соединения. В качестве препарата сравнения выбран «Доксорубин», подавляющий 50% дыхательной активности клеток (IC₅₀) при 9 мкг/мл.

Наиболее близкими по активности к препарату сравнения среди испытанных хроменкарбонитрилов оказались соединения, содержащие о-нитрофенильный (**2_{a,b}**), фенильные (**1**) и п-нитрофенильный (**3_{a,b}**) заместители (значения IC₅₀ составили 11.5, 15.0 и 17.0 мкг/мл соответственно) (см. рис). Дальнейшее развитие нашего исследования заключается в разделении изомерных смесей (**2_{a,b}**-**5_{a,b}**) полученных 2-аминохромен-3-карбонитрилов, и изучении цитотоксической активности выделенных изомеров.



R = Ph : R' = Ph (1), 3-NO₂ C₆H₄ (2_{a,b}), 4-NO₂ C₆H₄ (3_{a,b}), 3-Py (4_{a,b})
 R = 3-NO₂ C₆H₄ : R' = 4-MeO C₆H₄ (5_{a,b})

Рисунок 1 – Дыхательная активность культуры клеток HeLa в зависимости от концентрации соединений **1, 2_{a,b}-5_{a,b}**.

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF CYTOTOXIC ACTIVITY OF NEW COMPOUNDS OF A SERIES OF 2-AMINOCHROMENE-3-CARBONITRILES

Nikulin A.V.¹, Kulieva V.R.¹, Burygin G.L.^{1,2}, Krivenko A.P.¹

¹*Saratov State University, Saratov*

²*IBPPM RAS, Saratov, Russia*

Abstract: When studying the cytotoxic activity of new compounds of a number of chromen-3-carbonitriles by means of an MTT test with respect to the HeLa cell line, the dependence of their activity on the nature of the replacement groups was revealed.

Keywords: chromenecarbonitriles, cytotoxic activity, MTT-test, HeLa cell line.

Compounds of the 2-aminochromene-3-carbonitrile series have a wide range of biological activity, including cytotoxic, which determines the formulation of studies on the synthesis of new compounds of this series and the study of the structure-property relationship. We have synthesized preparatively available and new representatives of 2-amino-tetrahydro-4H-chromene-3-carbonitriles differing in the nature of substituent groups and isolated as an individual substance (**1**) or mixtures of isomers (**2_{a,b}**-**5_{a,b}**).

The cytotoxic activity of the obtained substances was evaluated by us using the MTT test in relation to the HeLa cell line. The essence of the technique is based on the ability of metabolically active cells to restore nitro-tetrazole blue (yellow soluble salt) to violet insoluble formazane crystals, which allows colorimetric method to compare the respiratory activity of cells before (DMSO control) and after the introduction of the tested compound. Doxorubicin, which 50% of suppresses the respiratory activity (IC_{50}) of cancer cells at 9 $\mu\text{g/ml}$, was selected as a comparison drug.

The compounds containing o-nitrophenyl (**2_{a,b}**), phenyl (**1**) and p-nitrophenyl (**3_{a,b}**) substituents (IC_{50} values were 11.5, 15.0, and 17.0 $\mu\text{g/ml}$, respectively) were the closest in activity to the comparison drug among the tested chromenecarbonitriles (see fig.). Further development of our research consists in the separation of isomeric mixtures (**2_{a,b}**-**5_{a,b}**) of the obtained 2-aminochromene-3-carbonitriles, and the study of the cytotoxic activity of the isolated isomers.

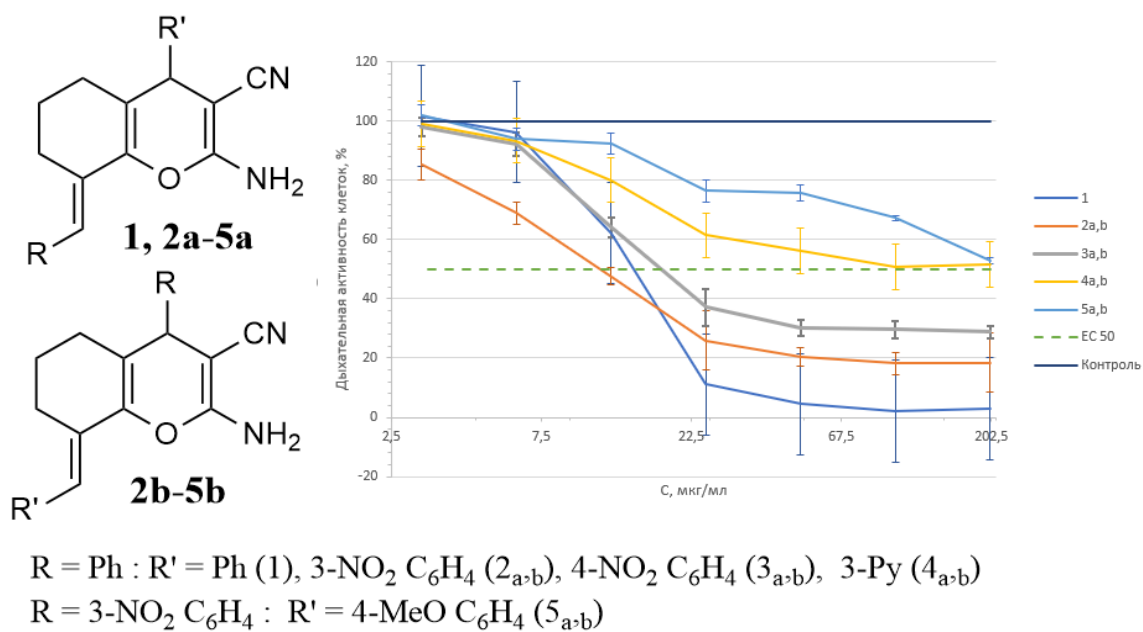


Figure 1. - Respiratory activity of HeLa cell culture depending on the concentration of compounds **1, 2_{a,b}-5_{a,b}**.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ПРОФИЛЬ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ДОКСОРУБИЦИН- ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Подъячева Е.Ю., Шмакова Т.В., Данильчук М.С., Андреева Д.Д.,
Онопченко А.В., Торопова Я.Г.

Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова, Санкт-Петербург

Аннотация: В работе исследуется молекулярный профиль маркеров фиброза при хронической доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии. Результаты позволили оценить зависимость выраженности экспрессии маркеров фиброза от уровня кардиотоксичности при применении различных доз доксорубицина.

Ключевые слова: доксорубицин, кардиомиопатия, маркеры фиброза

Доксорубицин является одним из наиболее часто используемых цитостатических препаратов из антибиотиков антрациклинового ряда, который применяют для лечения обширного спектра опухолевых заболеваний. Доксорубицин характеризуется дозозависимой кардиотоксичностью, выражающейся в отсроченном периоде химиотерапевтического лечения в виде фиброзных изменений миокарда левого желудочка и формированием отдаленной диастолической дисфункции, приводящей к развитию хронической сердечной недостаточности. В литературе широко обсуждается вовлеченность в развитие фиброзных изменений миокарда трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), фактора роста фибробластов (FGF), эндотелина (ED)-1 и их влияние на экспрессию генов коллагена COL типа I, II и III, обсуждается вклад фактора некроза опухоли (TNF- α) и альфа-гладкомышечного актина (α -SMA), роль матриксных металлопротеиназ (MMP) и их ингибиторов (TIMP). Однако на сегодняшний день не сформировано однозначного представления о молекулярных маркерах фиброза и их сигнальных путях, участвующих в процессах формирования фиброзной ткани при развитии хронических сердечно-сосудистых патологий после прохождения химиотерапии с применением различных доз доксорубицина.

Целью работы являлось исследовать молекулярный профиль маркеров фиброза при хронической доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии у крыс стока Wistar.

В исследовании были использованы 40 крыс самцов стока Wistar весом 260 ± 19 гр, содержащиеся в виварии барьерного типа в стандартных условиях. Животные случайным образом были разделены на группы: контроль (с введением 0,9% хлорида натрия), DOX-15 (15 мг/кг), DOX-10 (10 мг/кг) и DOX-5 (5 мг/кг). Препараты вводили внутривентриально 6 раз с интервалом в двое суток. Наблюдение за состоянием

животных после достижения кумулятивной дозы составляло 2 месяца. На момент окончания исследования в условиях ингаляционного наркоза (изофлюран) с помощью раствора KCl совершали остановку сердца, после чего производили его забор. Органы фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине и после стандартной гистологической проводки изготавливали срезы толщиной 4 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином, а также по Маллори. Суммарную РНК выделяли из ткани верхушки сердца с помощью раствора ExtractRNA™ и набора CleanRNA Standard™ Kit (ЗАО Евроген, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Обратную транскрипцию и последующую количественную ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора OneTube RT-PCR SYBR™ Kit (ЗАО Евроген, Россия). Относительную экспрессию генов рассчитывали методом $2^{-\Delta\Delta C_t}$ и нормализовали по отношению к генам «домашнего хозяйства»: GAPDH, α -tubulin, β -actin и TBP. Все расчеты проводились с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, 170 USA) для ОС Windows 10 (Microsoft Inc., США). Для оценки достоверности различий между двумя и более несопряжёнными совокупностями применялся критерий Краскела-Уоллиса. Для статистического анализа данных RT-qPCR использовали one-way ANOVA с последующим апостериорным тестом Тьюки. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Через 2 месяца после окончания введения высоких доз доксорубицина у животных групп DOX-15 и DOX-10 по сравнению с контрольной группой отмечалось достоверное увеличение процента ткани, замещенной коллагеном (DOX-15 - 11.42[9.920; 13.61]; DOX-10 - 7.77[4.35; 10.84]; DOX-5 - 5.42[4.568; 6.408]; контроль - 3.23[2.465; 3.620], $p < 0,001$ по сравнению с контролем). После использования всех доз доксорубицина уровень экспрессии TGF- β не отличался от контрольных значений. Однако на данном этапе исследования сохраненная повышенная экспрессия таких молекулярных маркеров фиброза, как коллагена I, II типа, ET-1, FGF4 и TNF- α , была характерна для кумулятивной дозы 15 мг/кг, что может отражать незавершенность процесса формирования фиброзной ткани. Для дозы 10 мг/кг спустя 2 месяца наблюдалось отсутствие изменений по сравнению с контрольной группой, тогда как у группы животных с минимальной кумулятивной дозой препарата выявилось снижение экспрессии COL1, II типа, ET-1, TNF- α и увеличение уровня FGF4.

Таким образом, была выявлена прямая зависимость молекулярного профиля маркеров фиброза от доз доксорубицина в условиях развития хронической кардиотоксичности.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ИМИДЖИНГ НАД(Ф)Н КАК ЭФФЕКТИВНЫЙ ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТВЕТА КЛЕТОК ГЛИОМЫ НА ХИМИОТЕРАПИЮ INVITRO

Сачкова Д.А.^{1,2}, Южакова Д.В.², Дружкова И.Н.², Можеров А. М.²,
Щеславский В.И.², Ширманова М.В.², Яшин К.С.²

¹Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И.
Лобачевского (ННГУ), Нижний Новгород, Россия

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский государственный университет» Минздрава России,
Нижний Новгород, Россия

Аннотация: Разработан оригинальный протокол оценки ответа клеток глиомы, выделенных из опухолей пациентов, на химиотерапию Темодалом с помощью время-разрешенной флуоресцентной микроскопии (FLIM). Установлено, что изменения параметров времени жизни автофлуоресценции метаболического кофермента НАД(Ф)Н отражают чувствительность глиальных клеток к химиотерапии.

Ключевые слова: химиотерапия, глиома, FLIM, первичная клеточная культура.

Keywords: chemotherapy, glioma, FLIM, primary cell culture.

Введение. Ключевой проблемой в борьбе с глиомой является низкая эффективность стандартных схем химиотерапии, которые не учитывают индивидуальных особенностей опухоли пациента. Перспективным направлением в решении данной проблемы является разработка персонализированного подхода на основе использования пациент-специфических клеточных моделей и оценки раннего ответа на химиотерапию с помощью инновационного метода флуоресцентного время-разрешенного имиджинга (FLIM) метаболических коферментов. Метод FLIM отличается от стандартных методов тем, что не требует использования красителей, деструкции клеток и тканей, позволяет получать данные в режиме реального времени.

Цель работы. Разработать подход для оценки чувствительности клеток глиомы пациента в краткосрочной клеточной культуре на химиотерапию препаратом Темодал с помощью FLIM метаболического кофермента НАД(Ф)Н.

Материалы и методы. Исследования проводили на культурах клеток, полученных из послеоперационного материала пациентов с диагнозом глиома высокой степени злокачественности. Краткосрочные культуры получали путем механической дезагрегации и культивирования мелких фрагментов опухоли. Химиотерапию проводили препаратом Темодал (OrionPharma, Финляндия). Визуализацию автофлуоресценции метаболического кофермента никотинамиддинуклеотида (фосфата) НАД(Ф)Н осуществляли с помощью конфокального микроскопа LSM 880 (Carl Zeiss, Германия) с FLIM приставкой на основе время-коррелированного счета

одиноким фотоном TCSPC (Becker & Nickl, Германия) (возбуждение 375 нм, прием 435 – 485 нм).

Результаты. Создана библиотека краткосрочных клеточных культур из глиом пациентов. Разработан оригинальный протокол оценки раннего ответа глиомы на химиотерапию, включающий в себя оптимизированные условия экстракции и культивирования глиальных культур, экспериментально подобранные дозы препарата для воздействия и параметры визуализации НАД(Ф)Н методом FLIM.

Показано статистически значимое увеличение относительного вклада связанной с белком формы НАД(Ф)Н $a_2\%$ в опухолевых клетках после инкубации с Темодалом в течение 72ч, что коррелирует со снижением жизнеспособности после воздействия по данным МТТ-теста. Подобные изменения могут быть ассоциированы с метаболическим сдвигом в сторону окислительного фосфорилирования и снижением пролиферативной активности опухолевых клеток.

Выводы. Изменения времени жизни НАД(Ф)Н способны отражать чувствительность глиальных клеток к химиотерапии. Метаболический FLIM-имиджинг в перспективе может служить инструментом для подбора персонализированной терапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФ (проект № 21-75-00098).

METABOLIC IMAGING OF NAD(P)H AS AN EFFECTIVE TOOL FOR ASSESSING THE RESPONSE OF GLIOMA CELLS TO CHEMOTHERAPY IN VITRO

Sachkova D.A.^{1,2}, Yuzhakova D.V.², Druzhkova I.N.², Mozherov A.M.², Shcheslavskiy V.I.², Shirmanova M.V.², Yashin K.S.²

¹*National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod (UNN), Nizhny Novgorod*

²*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhny Novgorod*

Abstract: An original protocol for evaluating the response of glioma cells isolated from patients' tumors to Temodal chemotherapy using time-resolved fluorescence microscopy (FLIM) has been developed. It was found that changes in the autofluorescence lifetime parameters of the metabolic coenzyme NAD(P)H reflect the sensitivity of glial cells to chemotherapy.

Keywords: chemotherapy, glioma, FLIM, primary cell culture.

Introduction. The key problem in the fight against glioma is the low efficiency of standard chemotherapy regimens that do not take into account the individual characteristics of the patient's tumor. A promising direction in solving this problem is the development of a personalized approach based on the use of patient-specific cell models and the assessment of an early response to chemotherapy using an innovative method of fluorescence time-resolved imaging (FLIM) of metabolic coenzymes. The FLIM method differs from standard methods in that it does not require the use of dyes, destruction of cells and tissues, and allows obtaining data in real time.

Objective. To develop an approach to assess the sensitivity of a patient's glioma cells in short-term cell culture to chemotherapy with Temodal using FLIM of the metabolic coenzyme NAD(P)H.

Materials and methods. The studies were carried out on cell cultures obtained from postoperative material of patients diagnosed with high-grade glioma. Short-term cultures were obtained by mechanical disaggregation and cultivation of small tumor fragments. Chemotherapy was performed with Temodal (OrionPharma, Finland). Visualization of autofluorescence of the metabolic coenzyme nicotinamide dinucleotide (phosphate) NAD(P)H was performed using an LSM 880 confocal microscope (Carl Zeiss, Germany) with a FLIM attachment based on the time-correlated count of single photons TCSPC (Becker & Hickl, Germany) (excitation 375 nm, registration 435 - 485 nm).

Results. A library of short-term cell cultures from glioma patients has been created. An original protocol for assessing the early response of glioma to chemotherapy has been developed, which includes optimized conditions for extraction and cultivation of glial

cultures, experimentally selected doses of the drug for exposure, and NAD(P)H visualization parameters using the FLIM method.

A statistically significant increase in the relative contribution of the protein-bound form of NAD(P)H $a_2\%$ in tumor cells after incubation with Temodal for 72 h was shown, which correlates with a decrease in viability after exposure according to the MTT test. Such changes may be associated with a metabolic shift towards oxidative phosphorylation and a decrease in the proliferative activity of tumor cells.

Conclusions. Changes in NAD(P)H lifetime can reflect the sensitivity of glial cells to chemotherapy. Metabolic FLIM-imaging in the future can serve as a tool for the selection of personalized therapy. This work was supported by the Russian Science Foundation (project no. 21-75-00098).

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В КЛЕТКАХ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С РАЗНЫМИ ДРАЙВЕРНЫМИ МУТАЦИЯМИ ПРИ ВЛИЯНИИ ЦЕТКУСИМАБА

Смирнова С.А.¹, Комарова А.Д.², Можеров А.М.²,
Ширманова М.В.², Дружкова И.Н.²

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Минздрава России, Нижний Новгород

Аннотация: В работе оценивается влияние ингибитора EGFR на клеточные линии с различными драйверными мутациями путем исследования метаболических изменений в клетках методом флуоресцентной микроскопии с временным разрешением (FLIM). На основании полученных данных сделаны выводы о влиянии препарата на различные клеточные линии в зависимости от имеющихся мутаций.

Ключевые слова: цетуксимаб, колоректальный рак, KRAS, BRAF, FLIM

Keywords: cetuximab, colorectal cancer, KRAS, BRAF, FLIM

Введение. Чувствительность опухолевых клеток к лекарственной терапии определяется многими факторами, в частности, наличием тех или иных мутаций. Для колоректального рака основными драйверными мутациями являются мутации генов *KRAS* и *BRAF*, продуцирующих основным участником пролиферативного каскада RAS-МАРК. Кроме того, Мутация в гене *KRAS* активирует индукцию гликолиза и чувствительность к ингибированию гликолиза. А мутация в гене *BRAF* активирует аэробный гликолиз, но в отличии от первой мутации, способствуя отделению mTOR от передачи сигналов АМФ-активируемой протеинкиназе, регулирующей энергетический метаболизм. Мутации в гене *KRAS* ассоциированы с отсутствием эффективности терапии ингибиторами EGFR, однако по поводу *BRAF* мутации в литературе нет однозначных данных.

Цель работы. Оценить метаболические изменения в клетках с основными драйверными мутациями при влиянии препарата Цетуксимаб путем исследования метаболических изменений с помощью FLIM.

Материалы и методы. Исследование проводилось на клетках колоректального рака человека CaCo-2(KRASwt, BRAFwt), HT-29 (KRASwt, BRAF^{V600E}) и HCT-116 (KRAS^{G13D}, BRAFwt). Проведение исследований было на лазерном сканирующем микроскопе LSM 880 (Carl Zeiss, Германия). Оценка метаболической активности проводилась каждые 24 часа с момента инкубации опытных клеток с Цетуксимабом до 72 часов наблюдения. Времена жизни оценивали в программе SPCImage. Данные

обрабатывались при помощи программного обеспечения STATISTICA. Долгосрочную выживаемость оценивали по колониеобразующей активности клеток. Опухлевые ксенографты были сформированы у мышей линии Nude.

Результаты. При анализе образования колоний было выявлено, что линия CaCo-2 ингибируется Цетуксимабом, а линии HT-29 и HCT-116 обладают резистентностью. С помощью флуоресцентной микроскопии с временным разрешением было оценено влияние Цетуксимаба на метаболизм клеточных линий. У клеток линии CaCo-2 при воздействии цетуксимаба наблюдались статистически значимое снижение среднего времени жизни t_m и вклада свободного НАД(Ф)Н (a_1), что говорит о сдвиге в сторону окислительного фосфорилирования к 72 часам наблюдения. У линий HT-29 и HCT-116 таких изменений не наблюдалось. Также было показано, что мутации KRAS^{G13D} и BRAF^{V600E} влияют на клеточный метаболизм, повышая активность гликолиза и ингибируя вклад окислительного фосфорилирования.

Заключение. Было выявлено влияние Цетуксимаба на линии клеток колоректального рака с разными драйверными мутациями. Также было показано различие клеточного метаболизма клеток дикого типа и клеток с драйверными мутациями.

Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава РФ (рег. Номер АААА-А20-120022590098-0).

ASSESSMENT OF METABOLIC CHANGES IN COLORECTAL CANCER CELLS WITH DIFFERENT DRIVER MUTATIONS UNDER THE INFLUENCE OF CETUXIMAB

Smirnova S.A.¹, Komarova A.D.², Mozherov A.M.²,
Shirmanova M.V.², Druzhkova I.N.²

¹Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Abstract: The study evaluates the effect of an EGFR inhibitor on cell lines with various driver mutations by studying metabolic changes in cells using time-resolved fluorescence microscopy (FLIM). Based on the data obtained, conclusions were drawn about the effect of the drug on various cell lines, depending on the available mutations.

Keywords: cetuximab, colorectal cancer, KRAS, BRAF, FLIM

Introduction. The sensitivity of tumor cells to drug therapy is determined by many factors, in particular, the presence of certain mutations. For colorectal cancer, the main driver mutations are mutations of the KRAS and BRAF genes that produce the main participants in the proliferative RAS-MAPK cascade. In addition, a mutation in the KRAS gene activates glycolysis induction and sensitivity to glycolysis inhibition. A mutation in the BRAF gene activates aerobic glycolysis, but unlike the first mutation, contributing to the separation of mTOR from the signaling of AMP-activated protein kinase, which regulates energy metabolism. Mutations in the KRAS gene are associated with the lack of efficacy of EGFR inhibitor therapy, however, there is no unambiguous data in the literature on BRAF mutation.

The purpose of the work. To evaluate metabolic changes in cells with major driver mutations under the influence of the drug Cetuximab by studying metabolic changes using FLIM.

Materials and methods. The study was conducted on human colorectal cancer cells CaCo-2(KRASwt, BRAFwt), HT-29 (KRASwt, BRAFV600E) and HCT-116 (KRASG13D, BRAFwt). The research was carried out on a laser scanning microscope LSM 880 (Carl Zeiss, Germany). The assessment of metabolic activity was carried out every 24 hours from the moment of incubation of experimental cells with Cetuximab to 72 hours of observation. Lifetimes were evaluated in the SPCImage program. The data was processed using the STATISTICA software. Long-term survival was assessed by the colony-forming activity of cells. Tumor xenografts were formed in Nude mice.

Results. When analyzing the formation of colonies, it was revealed that the CACO2 line is inhibited by Cetuximab, and the HT-29 and HCT-116 lines are resistant. The effect of Cetuximab on cell line metabolism was evaluated using time-resolved fluorescence

microscopy. In Caco-2 cells exposed to cetuximab, a statistically significant decrease in the average tm lifetime and the contribution of free NAD(P)H was observed (a1), which indicates a shift towards oxidative phosphorylation by 72 hours of observation. No such changes were observed in the HT-29 and HCT-116 lines. It has also been shown that KRASG13D and BRAFV600E mutations affect cellular metabolism by increasing glycolysis activity and inhibiting the contribution of oxidative phosphorylation.

Conclusion. The effect of Cetuximab on colorectal cancer cell lines with different driver mutations was revealed. The difference between the cellular metabolism of wild-type cells and cells with driver mutations was also shown.

The work was carried out within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation (reg. NumberAAAAA20-120022590098-0).

СПЕЦИФИКА РАБОТЫ С АППАРАТОМ «РЕГИСТРАТОР ТРОМБОДИНАМИКИ»

Суворова В.М., Павлова И.Н.

Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Саратов

Аннотация: Комплекс характеристик аппарата «Регистратор тромбодинамики» делает работу с ним достаточно удобной для специалиста клинико-диагностической лаборатории, что минимизирует получение ошибочных результатов теста тромбодинамика. Однако производительность аппарата невысокая, 4 анализа в час, что в случае увеличения количества исследований может вызвать необходимость приобретения медицинской организацией дополнительных аппаратов.

Ключевые слова: тест тромбодинамика, аппарат «Регистратор тромбодинамики»

Key words: thrombodynamics test, device "Recorder of thrombodynamics"

Тест тромбодинамика обладает рядом преимуществ по сравнению с другими тестами, определяющими параметры свертываемости крови, поэтому в последнее время в научной среде широко обсуждается необходимость увеличения количества исследований по данному тесту [1-4], что ставит вопрос о технических возможностях и удобстве работы специалистов с лабораторной диагностической системой «Регистратор тромбодинамики», производством которой занимается российская компания «ГемаКор» [5].

Тест тромбодинамика в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Саратов» выполняется с сентября 2016 г., всего было осуществлено около восьми тысяч исследований, в среднем в месяц выполняется порядка 70-80 исследований [4].

Система «Регистратор тромбодинамики» обладает положительными свойствами, позволяющими специалисту легко адаптироваться к работе с ним. Среди них можно отметить достаточно понятный интерфейс, отражение хода исследования в режиме реального времени, возможность сохранения видеофайла и/или отдельных кадров роста фибринового сгустка, различные настройки, в том числе для проведения научных исследований. Программное обеспечение позволяет автоматически сформировать отчет, включающий в себя как численные значения параметров теста, диапазоны норм, временной график изменения параметров теста, так и снимки растущего сгустка в определенные моменты времени. При этом, если постановкой теста может заниматься лаборант, то описывать результат может только врач клинико-диагностической лаборатории. В целом, результаты исследований являются наглядными и понятными практикующим врачам.

При этом аппарат имеет заметные ограничения, связанные прежде всего с его производительностью. На аппарате можно ставить максимум 4 теста в час, хотя по

факту, с учетом всех необходимых манипуляций такой показатель труднодостижим. К тому же работа с аппаратом требует определенной подготовительной работы, включающей получение центрифугированием так называемой бедной тромбоцитами плазмы из образца крови пациента, что также занимает порядка 30 минут.

Таким образом, при достаточном удобстве работы с системой «Регистратор тромбодинамики», важной особенностью является невысокая производительность аппарата, что в условиях роста количества исследований в многопрофильной клинической больнице может потребовать увеличение количества оборудования и, возможно, сотрудников, задействованных в работе с ними.

Литература:

1. Паршина С.С., Касимов О.В., Афанасьева Т.Н., Романова Н.А., Сенотова М.В., Елисеева И.В., Герасимова М.В., Емелина Д.Г. Современные подходы к диагностике и лечению тромбофилий в клинической практике // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2016. № 3 (04). С. 66-69.
2. Поварова Т.В., Касовская Е.С., Ермакова Т.И. Тромбодинамика как инструмент прогнозирования тромбоэмболии легочной артерии в практике кардиолога. Наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика: материалы V межрегиональной научно-практической конференции; 03-04 марта 2020, Саратов. Под ред. Пучиньяна Д.М., Паршиной С.С. Саратов: изд-во Саратовский источник; 2020. С. 49-51
3. Рамазанова З.Г., Паршина С.С. Тромбодинамические характеристики крови у онкологических больных с патологией сердечно-сосудистой системы // Наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения: диагностика, профилактика, лечение, экономика. Сборник материалов V межрегиональной научно-практической конференции. Под редакцией Д.М. Пучиньяна, С.С. Паршиной. 2020. С. 54-56.
4. Суворова В.М., Павлова И.Н., Елисеева И.В., Герасимова М.В., Резник А.В. Использование теста тромбодинамика у больных различных нозологических форм в условиях многопрофильной больницы // Георгиевские чтения: наследственная и приобретенная патология свертывания крови – тромбозы и кровотечения (диагностика, профилактика, лечение: Сборник материалов VI межрегиональной научно-практической конференции. Саратов: Саратовский источник, 2022. С. 91-97.
5. Оборудование // <https://hemacore.com/trombodinamika/oborudovanie/> [Электронный ресурс]. Дата обращения: 18.10.2022.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЯЗКОСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МЕМБРАН ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК ПРИ ДЕЙСТВИИ 5-ФТОРУРАЦИЛА И ОКСАЛИПЛАТИНА

Хлынова А.Э., Шимолина Л.Е., Дружкова И.Н., Игнатова Н.И.,
Куимова М.К., Ширманова М.В.

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Аннотация: изменение вязкостных свойств мембран опухолевых клеток при терапевтическом воздействии может служить полезным индикатором об ответе клетки на лечение. Однако связь между микровязкостью мембраны в ответе на химиотерапию и лекарственной устойчивостью до сегодняшнего дня была мало изучена. На сегодняшний день наиболее чувствительным методом измерения микровязкости является FLIM-микроскопия (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) с применением флуоресцентных молекулярных роторов.

Ключевые слова: 5-фторурацил, оксалиплатин, химиотерапия, микровязкость, цитоплазматическая мембрана

Keywords: 5-fluorouracil, oxaliplatin, chemotherapy, microviscosity, cytoplasmic membrane

Материалы и методы: культуры клеток колоректального рака человека HT29 и HCT116, а также их резистентные аналоги (37°C, 5% CO₂, 80% влажность). Химиотерапия проводилась 5-фторурацилом (5-ФУ) в дозах 4 мкМ для HCT116 и 8 мкМ для HT29 (IC50), и оксалиплатином в дозе 2 мкМ для HCT116 (IC50). Измерение вязкости осуществлялось с помощью молекулярного флуоресцентного ротора BODIPY2 в дозе 4.5 мкМ. Изображения были получены с помощью лазерного сканирующего микроскопа LSM 880 (Carl Zeiss, Germany) с модулем FLIM (Becker & Hickl, Germany), длина волны возбуждения 850 нм, регистрация 500-550 нм. Мониторинг вязкостных изменений проводился до и в течение 10 мин, 1, 3, 6 и 24 ч инкубации. Обработка результатов осуществлялась в программе SPImage (Becker & Hickl, Germany).

Результаты: было показано, что динамика вязкостных изменений у HCT116 и HT29 при действии 5-ФУ схожа: наблюдается статистически значимое увеличение микровязкости мембран в сравнении с контрольными значениями к 1 ч инкубации у HCT116 (693±105 сП vs 526±67 сП) и к 3 ч у HT29 (746±61 сП vs 565±112 сП). К 24 ч инкубации с препаратом значения вязкости были сравнимы с контрольными - 479±69 сП у HCT116 и 574±41 сП у HT29. При инкубации клеток HCT116 с оксалиплатином к 1 ч инкубации с препаратом значения микровязкости составили 366±63 сП vs 437±77 сП (контроль). Через 24 ч инкубации зафиксировано повышение до 593±139 сП.

Резистентные линии HCT116 и HT29 также инкубировались с 5-ФУ и оксалиплатином. Было показано, что изначально микровязкость мембран резистентных клеток была сравнима с микровязкостью контрольных клеток того же

пассажа. У НСТ116 на всем протяжении воздействия как 5-ФУ, так и оксалиплатина вязкость не изменялась и составила ~514 сП и ~450 сП соответственно. У резистентной линии НТ29 инкубация с 5-ФУ также не влияла на вязкость мембран, значение составило ~570 сП.

Заключение: таким образом, был проведен сравнительный анализ динамических изменений микровязкости мембран при действии химиопрепаратов 5-ФУ и оксалиплатин на чувствительные и резистентные клеточные линии. Были зарегистрированы значительные изменения микровязкости мембран у чувствительных клеток, в то время как микровязкость резистентных оставалась неизменной.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 20-14-00111.

ANALYSIS OF VISCOSITY CHANGES IN MEMBRANES OF TUMOR CELL UNDER THE ACTION OF 5-FLUOROURACIL AND OXALIPLATIN

**Khlynova A.E., Shimolina L.E., Druzhkova I.N., Ignatova N.I.,
Kuimova M.K., Shirmanova M.V.**

Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod

Abstract: Changes in the viscosity properties of tumor cell membranes during chemotherapy can use as an indicator of the tumor cell's response to treatment. However, the relationship between the membrane microviscosity and response to chemotherapy and drug resistance has been little studied. Today, the most promising method of measuring microviscosity is FLIM microscopy (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) with fluorescent molecular rotors.

Keywords: 5-fluorouracil, oxaliplatin, chemotherapy, microviscosity, cytoplasmic membrane

Materials and methods: human colorectal cancer cell cultures HT29 and HCT116, as well as their resistant analogues (37°C, 5% CO₂, 80% humidity). Chemotherapy was performed with 5-fluorouracil (5-FU) at doses of 4 µM for HCT116 and 8 µM for HT29 (IC₅₀), and oxaliplatin at a dose of 2 µM for HCT116 (IC₅₀). Viscosity was measured by BODIPY2, dose - 4.5 µM. The images were obtained using an LSM 880 laser scanning microscope (Carl Zeiss, Germany) with a FLIM module (Becker&Hickl, Germany), excitation wavelength 850 nm, registration 500-550 nm. Monitoring of viscosity changes was carried out before and during 10 min, 1, 3, 6 and 24 h of incubation. The results were analyzed in the SPCImage program (Becker&Hickl, Germany).

Results: it was shown that the dynamics of viscosity changes in HCT116 and HT29 under the action of 5-FU is similar: there is a statistically significant increase in the microviscosity of membranes compared with the control values by 1h of incubation in HCT116 (693±105 cP vs 526±67 cP) and by 3h in HT29 (746±61 cP vs 565±112 cP). By 24 hours of incubation with the drug, the viscosity values were comparable with the control ones - 479 ± 69 cP in HCT116 and 574 ± 41 cP in HT29 cells. When HCT116 cells were incubated with oxaliplatin by 1 h, the microviscosity values decrease slightly, the values were 366±63 cP vs 437±77 cP (control). After 24 hours of incubation, an increase in membrane microviscosity to 593 ± 139 cP was recorded.

Resistant HCT116 and HT29 lines were also incubated with 5-FU and oxaliplatin. It was shown that initially the microviscosity of resistant cell membranes was comparable to the microviscosity of control cells of the same passage. In HCT116, the viscosity did not change throughout the exposure to both 5-FU and oxaliplatin, and amounted to ~514 cP and ~450 cP, respectively. In the resistant HT29 cells, incubation with 5-FU also did not affect the viscosity of the membranes, the value was ~570 cP.

Conclusion: to sum up, a comparative analysis of dynamic changes in the microviscosity of membranes under the action of chemotherapy drugs 5-FU and oxaliplatin on sensitive and resistant cell lines was carried out. Significant changes in the microviscosity of membranes were recorded in sensitive cells, while the microviscosity of resistant cells remained unchanged.

The work was carried out with the financial support of the RSF, project No. 20-14-00111.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПОД ДЕЙСТВИЕМ НАНОПОРОШКА ЦИНКА В УСЛОВИЯХ INVITRO

Чесовских Ю.С.¹, Меняйло Е.Н.²

¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ, Саратов

²Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов

Аннотация: В работе исследованы изменения активности фермента лактатдегидрогеназы и скорость катализируемой ею реакцией в условиях invitro под влиянием нанопорошка цинка в различных концентрациях. Установлено, что все исследуемые концентрации нанопорошка являются ингибиторами лактатдегидрогеназы.

Ключевые слова: нанопорошок, цинк, активность ферментов, лактатдегидрогеназа

Keywords: nanopowder, zinc, enzyme activity, lactate dehydrogenase

Использование наночастиц и нанопорошков в медицине открывает принципиально новые возможности в терапии: от вопросов адресной доставки лекарств до осуществления терапии лекарственными средствами в свернизких дозах.

Цель данной работы – изучить изменение активности фермента лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и скорости химической реакции под влиянием суспензий нанопорошка цинка в различных концентрациях в условиях invitro.

Для определения активности коммерческого препарата ЛДГ и исследования кинетики данного процесса был использован фотометрический метод Варбурга с применением стандартной методики. Экспериментальные образцы формировали путем приготовления суспензий нанопорошка цинка в физрастворе: 1 группа образцов содержала нанопорошок цинка в концентрации 1мкг/л, вторая – 25 мкг/л, третья – 50мкг/л, четвертая – 100 мкг/л. Контрольная проба не содержала нанопорошка цинка. Скорость реакции, катализируемой ЛДГ, определялась по уменьшению содержания НАДН+Н⁺, также производился расчет активности ЛДГ. Полученные данные статистически обработаны.

Установлено, что по сравнению с контрольными образцами в присутствии нанопорошка цинка наблюдается снижение максимальной скорости химической реакции прямо пропорционально концентрации нанопорошка: на 54% - в первой группе, на 57% - во второй группе, на 64% - в третьей группе, на 81% - в четвертой группе. Активность ЛДГ под действием нанопорошка также снижается: на 78% - в первой группе, на 81% - во второй группе, на 85 % - в третьей группе, на 91% - в четвертой группе.

Таким образом, нанопорошок цинка является ингибитором ЛДГ, ингибирующий эффект имеет прямо пропорциональную зависимость и проявляется даже при низких концентрациях нанопорошка – 1 мкг/л.

ПАЦИЕНТ-СПЕЦИФИЧЕСКИЕ 3D МОДЕЛИ ГЛИОБЛАСТОМЫ С ИММУННЫМ МИКРООКРУЖЕНИЕМ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ

Южакова Д.В.¹, Сачкова Д.С.^{2,1}, Изосимова А.В.^{1,2}, Яшин К.С.¹,
Юсубалиева Г.М.³, Кулемзин С.В.⁴, Ширманова М.В.¹

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

²Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет
им. Н. И. Лобачевского; Нижний Новгород

³Федеральный научно-клинический центр ФНКЦ ФМБА России, Москва

⁴Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, Новосибирск

Аннотация: разработана новая пациент-специфическая 3D модель глиобластомы с иммунным микроокружением. Получены предварительные данные, демонстрирующие значительное увеличение уровня экспрессии CD25 в пуле CD4+T-клеток, а также небольшой рост процента CD25+CD8+T-клеток по сравнению с контролем без лечения

Ключевые слова: глиобластома, опухолевый сфероид, пациент-специфическая модель, анти-CTLA4 иммунотерапия, CAR-терапия.

Keywords: glioblastoma, tumor spheroid, patient-specific model, anti-CTLA4 immunotherapy, CAR therapy.

Основной проблемой в области иммунотерапии глиобластом являются недостаточные знания об индивидуальных особенностях иммунных механизмов для каждого конкретного пациента. Для успешного применения иммунотерапевтических подходов, таких как чек-пойнт ингибиторы и CAR-терапия, в отношении глиальных опухолей требуется внедрение персонализированного подхода.

Исследования проводили с использованием материала от пациентов с диагнозом глиобластома Grade IV, прооперированных в Университетской клинике ПИМУ.

Разработана новая пациент-специфическая 3D модель глиобластомы с иммунным микроокружением. Для этой цели создана библиотека первичных глиальных и лимфоцитарных культур пациентов, а также разработан оригинальный подход, включающий оптимизированные методики экстракции клеток, технологию культивирования трехмерной опухолевой структуры (на основе сфероида либо культивируемого фрагмента ткани), условия наращивания и схему сокультивирования клеток. Для анализа субпопуляционного состава и активационного профиля лимфоцитов использовали клеточный сортер BD FACSAria III.

Данная модель апробирована для исследования механизмов анти-CTLA4 иммунотерапии. Получены предварительные данные, демонстрирующие значительное

увеличение уровня экспрессии CD25 в пуле CD4+T-клеток, а также небольшой рост процента CD25+CD8+T-клеток по сравнению с контролем без лечения.

Второй блок экспериментов посвящен клеточной иммунотерапии с использованием новых модифицированных/таргетированных линейных NK клеток. На модели сфероидов глиобластомы продемонстрирована высокая цитотоксическая активность “усиленных” γ T-клеток с оверэкспрессией белка VAV1, усиливающего цитотоксическую активность, и нокаутом гена CISH, модулирующего восприимчивость к IL-15, а также линии с CAR-рецептором, специфичным кEGFRvIII. Помимо стандартных методов, ответ клеток на терапию оценивали с помощью передового оптического метаболического имиджинга FLIMв канале кофермента НАД(Ф)Н (ex. 375 нм, em. 435 – 485 нм) на конфокальном микроскопе LSM 880 (Carl Zeiss, Германия) с FLIM приставкой TCSPC (Becker & Hickl, Германия). Показано, что клеточная терапия данными линиями приводила к статистически значимому возрастанию среднего времени жизни флуоресценции НАД(Ф)Н в опухолевых клетках, что может быть ассоциировано со сдвигом метаболизма в сторону окислительного фосфорилирования и, соответственно, со снижением пролиферации глиальных клеток.

Работа поддержана Грантом Президента № МК-2092.2022.3 (3D модельглиобластомы с лимфоцитарным микроокружением) и РФФ №22-64-00057(клеточная терапия).

PATIENT-SPECIFIC 3D MODELS OF GLIOBLASTOMA WITH IMMUNE MICROENVIRONMENT FOR STUDYING THE EFFICACY OF IMMUNOTHERAPY

**Yuzhakova D.V.¹, Sachkova D.S.^{2,1}, Izosimova A.V.^{1,2}, Jashin K.S.¹,
Yusubalieva G.M.³, Kulemsin S.V.⁴, Shirmanova M.B.¹**

¹*Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod*

²*Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod*

³*Federal Research and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency, Moscow*

⁴*Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk*

Abstract: a new patient-specific 3D model of glioblastoma with an immune microenvironment has been developed. Preliminary data demonstrated a significant increase in the level of CD25 expression in the pool of CD4+T cells, as well as a slight increase in the percentage of CD25+CD8+T cells compared to the control without treatment.

Keywords: glioblastoma, tumor spheroid, patient-specific model, anti-CTLA4 immunotherapy, CAR therapy.

The main problem in the field of glioblastoma immunotherapy is insufficient knowledge about the individual characteristics of immune mechanisms for each individual patient. Successful application of immunotherapeutic approaches, such as check-point inhibitors and CAR therapy, to glial tumors requires the implementation of a personalized approach.

The studies were carried out using material from patients with glioblastoma Grade IV, operated at the PIMU University Hospital.

A new patient-specific 3D model of glioblastoma with an immune microenvironment has been developed. For this purpose, a library of primary glial and lymphocyte cultures of patients has been created, and an original approach has been developed, including optimized methods of cell extraction, a technology for cultivating a three-dimensional tumor structure (based on a spheroid or a cultured tissue fragment), growth conditions, and a cell co-cultivation scheme. The BD FACSAria III cell sorter was used to analyze the subpopulation composition and activation profile of lymphocytes.

This model has been tested to study the mechanisms of anti-CTLA4 immunotherapy. Preliminary data demonstrated a significant increase in the level of CD25 expression in the pool of CD4+T cells, as well as a slight increase in the percentage of CD25+CD8+T cells compared to the control without treatment.

The second block of experiments is devoted to cellular immunotherapy using new modified/targeted linear NK cells. A high cytotoxic activity of “enhanced” YT cells with overexpressed VAV1 protein, which enhances cytotoxic activity, and knockout of the CISH

gene, which modulates susceptibility to IL-15, as well as a line with a CAR receptor specific for EGFRvIII, was demonstrated on the model of glioblastoma spheroids. In addition to standard methods, the response of cells to therapy was assessed using advanced optical metabolic imaging FLIM in the NAD(P)H coenzyme channel (ex. 375 nm, em. 435 – 485 nm) on a confocal microscope LSM 880 (Carl Zeiss, Germany) with FLIM prefix TCSPC (Becker & Hickl, Germany). It was shown that cell therapy with these lines led to a statistically significant increase in the mean lifetime of NAD(P)H fluorescence in tumor cells, which may be associated with a shift in metabolism towards oxidative phosphorylation and, accordingly, with a decrease in glial cell proliferation.

The work was supported by Grant of the President # MK-2092.2022.3 (3D model of glioblastoma with lymphocytic microenvironment) and Russian Science Foundation # 22-64-00057 (cell therapy).

МЕДИЦИНСКАЯ КИБЕРНЕТИКА

МЕТОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКУРРЕНТНОГО АНАЛИЗА В ОБРАБОТКЕ ДАННЫХ ЭЭГ

Емельянова Е.П., Сельский А.О., Журавлев М.О., Руннова А.Е.

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: В работе рассматривается применение модифицированного рекуррентного анализа к обработке электроэнцефалограмм головного мозга. В качестве дополнительного метода, позволяющего более точно выявлять индивидуальные особенности испытуемых, помимо рекуррентного анализа было произведено выделение наибольших частот с помощью дискретного преобразования Фурье. Полученные с применением рекуррентного анализа и дискретного преобразования Фурье были проанализированы для определения корреляций между ними.

Ключевые слова: ЭЭГ, нелинейная динамика, анализ данных.

Keywords: EEG, nonlinear dynamics, data analysis.

Проблема изучения головного мозга является важной в прикладном плане. На сегодняшний день все еще существует проблема выбора наиболее корректного математического метода обработки ЭЭГ данных головного мозга, который бы давал наиболее полное представление о типе динамики головного мозга.

Довольно известным математическим методом обработки различных типов данных является рекуррентный анализ. При реализации рекуррентного анализа в первую очередь проводится расчет рекуррентной матрицы по следующей формуле:

$$RP_{ij} = \theta(\varepsilon - \|x_i - x_j\|), \quad (1)$$

где RP_{ij} — элемент рекуррентной матрицы, ε — эмпирически определенное пороговое значение точности метода, x_i и x_j — любые точки на реализации или сигнале, θ — функция Хевисайда (т. е. $\theta(x) = 0$, если $x < 0$ и $\theta(x) = 1$ в противном случае).

В работе был предложен новый метод обработки ЭЭГ данных на базе рекуррентного анализа – модифицированный рекуррентный анализ. В модифицированном рекуррентном анализе использовались совместные рекуррентные матрицы, являющиеся результатом поэлементного перемножения двух рекуррентных матриц, для поиска связи между откликами на одинаковые стимулы. Таким образом, был введен новый числовой параметр, отражающий наиболее значимые в процессе рассматриваемого вида активности каналы головного мозга, который носит название показателя значимости канала.

Дополнением к рекуррентному анализу в исследовании стало дискретное преобразование Фурье. Фурье-анализ является одним из наиболее известных и широко

применяемых на практике частотных методов анализа сигналов. Так как на результаты рекуррентного анализа достаточно сильно влияет частота сигнала, и значение показателя значимости может возрасти при возрастании частоты в том или ином канале, при интерпретации полученных результатов необходимо проводить дополнительный частотный анализ. С этой целью было использовано дискретное преобразование Фурье для выделения частот с наибольшей энергией в каждом из каналов по каждому событию.

Полученные с помощью рекуррентного анализа и дискретного преобразования Фурье данные были проанализированы для нахождения зависимостей.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России в рамках выполнения государственного задания (проект № FSRR-2020-0003).

METHODS OF APPLICATION OF RECURRENT ANALYSIS IN EEG DATA PROCESSING

Emelyanova E.P., Selsky A.O., Zhuravlev M.O., Runnova A.E.

Saratov State University, Saratov

Abstract: we considered the application of modified recurrent analysis to the processing of brain electroencephalogram. As an additional method to more accurately identify the individual characteristics of the subjects, in addition to recurrent analysis, the highest frequencies were isolated using a discrete Fourier transform. The results obtained using recurrent analysis and discrete Fourier transform were analyzed to determine correlations between them.

Keywords: EEG, nonlinear dynamics, data analysis.

The problem of studying the brain is important in applied terms. To date, there is still a problem of choosing the most correct mathematical method of processing brain EEG data, which would give the most complete idea of the type of brain dynamics.

Recurrent analysis is the well-known mathematical method for processing various types of data. The first step includes building recurrence matrix. The recurrence matrix is constructed as follows:

$$RP_{ij} = \theta(\varepsilon - \|x_i - x_j\|), \quad (1)$$

Here, RP_{ij} is an element of the recurrent matrix with the number (i, j), ε is the empirically determined threshold value of the accuracy of the method, x_i and x_j are the values at times i and j, respectively, of the signal amplitude, θ is the Heaviside function ($\theta(x) = 0$ if $x < 0$ and $\theta(x) = 1$ if $x \geq 0$).

A new method of processing EEG data based on recurrent analysis was proposed in the work – modified recurrent analysis. In the modified recurrent analysis, joint recurrent matrices were used, which are the result of piecemeal multiplication of two recurrent matrices, to find a connection between responses to the same stimuli. Thus, a new numerical parameter was introduced that reflects the most significant brain channels in the process of this type of activity, which is called the significance rate.

A discrete Fourier transform was added to the recurrent analysis in this work. Fourier analysis is one of the most well-known and widely used in practice frequency methods of signal analysis. Since the results of recurrent analysis are strongly influenced by the frequency of the signal, and the value of the significance indicator may increase with increasing frequency in a particular channel, additional frequency analysis is necessary when interpreting the results obtained. For this purpose, a discrete Fourier transform was used to isolate the frequencies with the highest energy in each of the channels for each event.

We analyzed the data obtained using recurrent analysis and discrete Fourier transform to find dependencies.

This work was supported by the Ministry of Education and Science of Russia as part of the state assignment (project No. FSR-2020-0003).

АНАЛИЗ ЧАСТОТНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПОВ ОПЕЧАТОК НА ПРИМЕРЕАНТРОПОНИМОВ

Казачкова А.А.

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: Разработан алгоритм подготовки и последующей классификации разночтений в персональных данных пациентов. Применение разработанного алгоритма к 138697 записям позволило провести предварительную оценку распространённости различных типов опечаток.

Ключевые слова: классификация опечаток, нечёткое сравнение строк, расстояние Дамерау-Левенштейна

Keywords: typing mistakes classification, approximate string matching, Damerau–Levenshtein distance

При автоматизированной обработке медицинских текстовых документов возникает проблема распознавания слов, которые были введены в компьютер с опечатками. Классификацию опечаток и анализ их возможного появления целесообразно провести на «нейтральном» тексте — списке фамилий, имен и отчеств пациентов медицинской организации. Особенностью данного материала является то, что почти всегда невозможно установить, какое из двух различных написаний правильное, то есть здесь следует говорить не об опечатках, а о разночтениях. Также анализ разночтений ФИО, заведомо принадлежащих одному человеку, позволяет оценить распространённость различных видов опечаток вне зависимости от семантики и контекста.

Проверка наличия опечаток основывается на неточном сравнении. Неточное сравнение строк – это процесс поиска похожих, но не в точности совпадающих строк. Степень похожести определяется с помощью редакционных расстояний Левенштейна и Дамерау-Левенштейна. Расстояние Левенштейна – минимальное количество операций вставки одного символа, удаления одного символа и замены одного символа на другой, необходимых для превращения одной строки в другую. Редакционное расстояние Дамерау-Левенштейна дополняет определение расстояния Левенштейна еще одним правилом – транспозиция (перестановка) двух соседних букв также учитывается как одна операция, а не как две.

Для анализа разночтений был взят файл MicrosoftOfficeExcel, имеющий 4 поля: порядковый номер; полные фамилии, имена и отчества людей; пол; даты рождения в формате дд.мм.гггг. Некоторые люди были представлены в списке несколько раз, причем их имена могли быть записаны с разночтениями. Они могли вноситься в список на слух или вводиться с рукописи. Всего строк в таблице 138697. Было принято

предположение, что если в двух записях совпадают пол и дата рождения, а расстояние Дамерау-Левенштейна между фамилией, именем и отчеством равно 1 или 2, то эти две записи характеризуют одного и того же человека, а различие связано с опечаткой. Для выборки такого объема (138697) это предположение можно считать допустимым.

Алгоритм разработан на языке программирования Python 3, использовались библиотеки pandas (для удобной и эффективной работы со структурированным набором данных) и руxDamerauLevenshtein (для высокопроизводительного подсчёта расстояния Дамерау-Левенштейна).

После предварительной обработки данных, было составлено 585 569 пар записей с совпадением пола и даты рождения, из которых

- 1494 оказались полными совпадениями без различий (расстояние 0)
- 645 имели расстояние 1, среди них
 - 258 — вставка/удаление символа
 - 366 — замена символа
 - 21 — обмен местами двух соседствующих символов
- 134 — расстояние 2.

Самым распространённым различием оказалась замена символа, чаще всего заменялась безударная гласная, в частности «а» на «о». Второй по распространённости группой различий является добавление/пропуск буквы, в том числе добавление/пропуск удвоенных букв. Обмен местами встречается реже. Среди пар с расстоянием 2 были выделены также случаи различий в виде перестановок в трехбуквенных и многобуквенных сочетаниях, которые являются одним или двумя соседними слогами. Их следует рассматривать как единое различие, а не как два отдельных с расстояниями 1.

По итогам работы можно сделать вывод, что применяемые методы нормализации и предобработки имён являлись достаточно эффективными. Разработанный алгоритм тоже показал хорошие результаты работы и высокую точность. Полученная классификация различий, сделанная без учета семантики слов, позволит в дальнейшем оценить вероятность появления различных типов опечаток в текстах.

ВЛИЯНИЕ НЕСБАЛАНСИРОВАННОСТИ ДАТАСЕТА НА РЕЗУЛЬТАТ ОБУЧЕНИЯ МОДЕЛЕЙ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА НА ПРИМЕРЕ КЛАССИФИКАТОРА ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Окуньков С.В.¹, Улитин И.В.^{1,2}, Барулина М.А.^{1,2}, Санбаев А.К.²

¹Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Саратов

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, Россия

Аннотация: Проведен анализ влияния изменения баланса классов в датасете на качество классификации с помощью алгоритмов глубокого обучения на примере классификации изображений с различной степенью варикоза у пациентов. Изучена зависимость между качеством обучения и степени дисбаланса в данных, которые использовались для обучения. Сделан общий вывод о влиянии несбалансированности данных на результаты обучения разных моделей нейронных сетей для глубокого обучения.

Ключевые слова: нейронная сеть, несбалансированный датасет, машинное обучение, глубокое обучение, хроническая венозная недостаточность, варикоз

Keywords: neural network, unbalanced dataset, machine learning, deep learning, chronic venous insufficiency, varicose

Несбалансированность датасета при решении задач классификации с помощью машинного и глубокого обучения может иметь критическое влияние на результат обучения моделей. Особенное значение эта проблема имеет в задачах, связанных с медицинскими данными. Это связано с тем, что число пациентов с более запущенными случаями какой-либо болезни всегда меньше, чем число пациентов с начальными стадиями. Целью работы было исследование влияния несбалансированности датасета на качество автоматической классификации на примере анализа и классификации изображений с различной степенью хронической венозной недостаточности. Изображения разделялись согласно классификация CEAP [1]: от C0 (норма) до C5 (зажившая трофическая язва) и C6 (активная трофическая язва).

Обучение проводилось в два этапа с использованием одинаковых нейронных сетей (ResNet50, DeiT, vit-base-patch16-224, vit-base-patch16-384). На первом этапе был собран для обучения первый несбалансированный датасет из 11 118 фотографий ног с различной степенью хронической венозной недостаточностью [2]. Соотношение классов составило C0 (7,84%), C1 (25,27%), C2 (13,43%), C3(33,67%), C4 (13,76%), C5 (3,62%), C6 (2,4%). На втором этапе этот датасет был дополнен до 20971 изображений, соотношение классов - C0 (11,89%), C1 (26,2%), C2 (13,64%), C3(32,66%), C4 (11,38%), C5 (2,18%), C6 (2,04%). В результате проведенных экспериментов было установлено,

что относительно небольшое изменение баланса классов в датасете при задачах классификации может иметь значительное влияние на результаты обучения моделей.

В рассматриваемом случае, самыми малочисленными классами были классы C5 и C6. При первом обучении почти все модели показали хороший результат не только относительно основной метрики F1-score, которая оказалась больше 0.75 для всех нейросетей, кроме ResNet50. Относительно прогнозов редких классов для vit-base-patch16-224 для самых редких классов C5 и C6 вероятность правильной классификации (TP, true positive) составила 0.6, для vit-base-patch16-384 - 0.59 (C5) и 0.79 (C6), DeiT - 0.4 (C5) и 0.55 (C6) соответственно. ResNet50 оказалась самой слабо устойчивой, показав f1-score равный 0.61, а TP самых редких классов C5 и C6 составила 0.29 и 0.4 соответственно.

В результате второго обучения качество классификации у всех моделей упало при том, что дисбаланс датасета изменился незначительно. Больше всего увеличение дисбаланса выборки сказалось на vit-base-patch16-224. Данная модель перестала видеть класс C5, TP для этого класса составила всего 0.12. На vit-base-patch16-384 оказался более устойчивым, но и для него TP для класса C5 снизился до 0.33. При этом для ResNet50 увеличение дисбаланса в классах сказалось положительно - TP для C5 не снизился, а для C6 увеличился до 0.56.

Литература:

1. Ortega M.A.; Fraile-Martinez O.; Garcia-Montero C.; Blvarez-Mon M.A.; Chaowen C.; Ruiz-Grande F.; Pekarek L.; Monserrat J.; Asunsolo A.; Garcia-Honduvilla N.; et al. Understanding chronic venous disease: A critical overview of its pathophysiology and medical management. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 3239
2. Barulina M.; Sanbaev A.; Okunkov S.; Ulitin I.; Okonshnikov I. Deep Learning Approaches to Automatic Chronic Venous Disease Classification. *Mathematics* 2022, 10, 3571. <https://www.mdpi.com/2227-7390/10/19/3571>

THE INFLUENCE OF DATASET IMBALANCE ON THE LEARNING OUTCOME OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE MODELS ON THE EXAMPLE OF A CLASSIFIER OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Okunkov S.V.¹, Ulitin I.V.^{1,2}, Barulina M.A.^{1,2}, Sanbaev A.K.²

¹*Saratov State University named by N. G. Chernyshevsky, Saratov*

²*Saratov Saratov State Medical University named by V. I. Razumovsky, Saratov*

Abstract: An analysis of the effect of changing the balance of classes in the dataset on the quality of classification using deep learning algorithms was made on an example of classifying images with varying degrees of varicose veins. The relationship between the quality of training and the degree of imbalance in the training dataset was studied. The conclusion is made that the data imbalance impacts the metrics of different kinds of deep learning neural networks.

Keywords: neural network, unbalanced dataset, machine learning, deep learning, chronic venous insufficiency, varicose

A dataset imbalance can have a critical impact on the result of model training. This problem is of particular importance for tasks related to medical data when solving classification problems using machine and deep learning. This problem arises due to the fact that the number of patients with more advanced cases of any disease is always less than the number of patients in the initial stages. The aim of the work was to study the impact of dataset imbalance on the quality of automatic classification by using the analysis of images with various degrees of chronic venous insufficiency as an example. The images were categorized according to the CEAP classification [1]: from C0 (normal) to C5 (healed trophic ulcer) and C6 (active trophic ulcer).

The training was carried out in two stages using the same neural networks (ResNet50, DeiT, vit-base-patch16-224, vit-base-patch16-384). At the first stage, the first unbalanced dataset of 11,118 images of legs with various degrees of chronic venous insufficiency was collected for training [2]. The ratio of classes was C0 (7.84%), C1 (25.27%), C2 (13.43%), C3 (33.67%), C4 (13.76%), C5 (3.62%), and C6 (2.4%). At the second stage, this dataset was supplemented with 20971 images, and the ratio of classes was C0 (11.89%), C1 (26.2%), C2 (13.64%), C3 (32.66%), C4 (11.38%), C5 (2.18%), and C6 (2.04%). As a result of the experiments, it was found that relatively small changes in the balance of classes in the dataset can have a significant impact on the results of model training for classification tasks.

In this study, the smallest classes were C5 and C6. During the first training, almost all models showed good results, not only with respect to the main F1-score metric, which turned out to be higher than 0.75 for all neural networks except for ResNet50. Regarding the predictions of the rarest classes (C5 and C6) by vit-base-patch16-224, the probability of

correct classification (TP, true positive) was 0.6; 0.59 (C5) and 0.79 (C6) by vit-base-patch16-384, and 0.4 (C5) and 0.55 (C6) by DeiT, respectively. ResNet50 turned out to be the least stable, showing an f1-score of 0.61, and the TP of the rarest classes C5 and C6 was 0.29 and 0.4, respectively.

As a result of the second training, the quality of classification for all models fell, despite the fact that the imbalance of the dataset changed slightly. An increase in sample imbalance affected vit-base-patch16-224 the most. This model stopped “to see” the class C5, and the TP for this class was only 0.12. It was demonstrated that vit-base-patch16-384 was more stable, but the TP for the C5 class also decreased to 0.33. At the same time, the increase in the imbalance in classes had a positive effect on ResNet50 the TP for C5 did not decrease, and for C6, it increased to 0.56.

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19

Прохожев Д.А., Рогачева С.М., Барулина М.А.

Саратовский медицинский университет «Ревиз», Саратов

Аннотация: Проведен ретроспективный анализ клинических данных больных пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Математическими методами изучена зависимость исхода болезни от уровня С-реактивного белка в крови и проведена оценка влияния глюкокортикостероидов на исход болезни пациентов с различным содержанием С-реактивного белка в крови.

Ключевые слова: COVID-19, С-реактивный белок, глюкокортикостероиды, математический анализ

Keywords: COVID-19, C-reactive protein, glucocorticosteroids, mathematical analysis

COVID-19 – инфекционное заболевание, которое вызывает β -коронавирус SARS-CoV-19. Основной причиной летальных исходов при COVID-19 является «цитокиновый шторм» – агрессивная воспалительная реакция организма [1, с.6]. Показателем развития воспалительного процесса может служить уровень С-реактивного белка (СРБ) в крови. Для подавления цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 используют глюкокортикостероиды. Но результаты исследований пациентов с аналогичной коронавирусной инфекцией MERS и SARS, показали, что их применение способствует замедлению выведения вирусов из организма и не приводит к значимому увеличению выживаемости пациентов [2, с. 1].

Целью данной работы явилось оценить влияние глюкокортикостероидов на исход болезни пациентов с пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Проведено ретроспективное, поперечное, клиническое исследование, в котором использованы зашифрованные эпикризы пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 и пневмонией [3, с.1395]. Случайная выборка пациентов составила 181 человек. Для математического анализа использовали: 1) возраст пациентов; 2) результаты анализа СРБ в крови, которые категорировали относительно интервала значений физиологической нормы (0 – 5 мг/л); 3) сведения о применении глюкокортикостероидов (преднизолон, дексаметазон, внутримышечные инъекции) в терапии пациентов. Математический анализ проводили относительно исхода заболевания: выжил, умер. Алгоритмы расчета статистических характеристик реализованы на языке Python. Достоверность отличий признаков при сравнении выборок оценивали по критерию согласия χ^2 с поправкой Йетса.

Проанализирована зависимость исхода болезни от содержания СРБ в крови пациентов разного возраста. Корреляции летального исхода с ростом уровня СРБ не обнаружено, но выявлен значительный процент летальности пациентов с низким уровнем СРБ. Построено нормированное распределение содержания СРБ в крови выживших и умерших пациентов, получавших внутримышечно глюкокортикостероиды. Отмечено, что большая часть летальных исходов находилась в интервале концентраций СРБ 0 – 12.5 мг/л.

Проведен сравнительный анализ распределений пациентов, в терапии которых применялись и не применялись глюкокортикостероиды, концентрацию СРБ 12.5 мг/л использовали как пограничное значение. Среди пациентов с концентрацией в крови СРБ ≤ 12.5 мг/л, получавших гормоны, умерли 38.9%, не получавших стероиды – 16% ($p < 0.10$). При использовании глюкокортикостероидов уровень летальности пациентов с СРБ ≤ 12.5 мг/л составил 38.9%, пациентов с СРБ > 12.5 мг/л – 14.3% ($p < 0.01$). Если СРБ был выше 12.5 мг/л, то летальность при гормонотерапии составила 14.3%, а в отсутствие терапии стероидами умерли 12% пациентов, в данном случае из-за малого количества наблюдений, достоверность отличий определить невозможно.

Таким образом, применение глюкокортикостероидов при уровне СРБ ≤ 12.5 мг/л может привести к ухудшению состояния больных COVID-19, что свидетельствует об отсутствии эффективности гормонотерапии пациентов с низким содержанием СРБ в крови.

Литература:

1. Mishra S.K., Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? // Acta Tropica. – 2021. - Vol. 214. – Article 10578. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105778
2. Miao Y., Fan L., Li J.-Y. Potential Treatments for COVID-19 Related Cytokine Storm – Beyond Corticosteroids // Front. Immunol. – 2020. – Vol.11. – Article 1445. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01445
3. Gromov M.S., Rogacheva S.M., Barulina M.A. et al. Analysis of Some Physiological and Biochemical Indices in Patients with Covid-19 Pneumonia Using Mathematical Methods // J. Evol. Biochem. Phys. – 2021. – Vol.57. – P.1394–1407. DOI: 10.1134/S0022093021060181

APPLICATION OF MATHEMATICAL METHODS TO EVALUATE THE EFFECTIVENESS OF GLUCOCORTICOSTEROID THERAPY IN COVID-19

Prokhozhev D.A., Rogacheva S.M., Barulina M.A.

Saratov Medical University "Reaviz", Saratov

Abstract: A retrospective analysis of the clinical data of patients with pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus was carried out. Mathematical methods were used to study the dependence of the outcome of the disease on the level of C-reactive protein in the blood and to evaluate the effect of glucocorticosteroids on the outcome of the disease in patients with different levels of C-reactive protein in the blood.

Keywords: COVID-19, C-reactive protein, glucocorticosteroids, mathematical analysis

COVID-19 is an infectious disease caused by the β -coronavirus SARS-CoV-19. The main cause of deaths in COVID-19 is the "cytokine storm" –an aggressive inflammatory response of the body [1, p.6]. An indicator of the development of the inflammatory process can be the level of C-reactive protein (CRP) in the blood. Glucocorticosteroids are used to suppress the cytokine storm in patients with COVID-19. But the results of studies of patients with a similar coronavirus infection MERS and SARS showed that their use slows down the elimination of viruses from the body and does not lead to a significant increase in patient survival [2, p.1].

The aim of this work was to evaluate the effect of glucocorticosteroids on the outcome of the disease in patients with pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus.

A retrospective, cross-sectional, clinical study was conducted, in which encrypted epicrisis of patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 and pneumonia were used [3, p.1395]. A random sample of patients was 181 people. For mathematical analysis, we used: 1) age of patients; 2) the results of the analysis of CRP in the blood, which were categorized relative to the range of reference values of the physiological norm (0 – 5 mg/l); 3) information about the use of glucocorticosteroids (prednisolone, dexamethasone, intramuscular injections) in the treatment of patients. Mathematical analysis was carried out regarding the outcome of the disease: survived, died. Algorithms for calculating statistical characteristics were implemented in Python. The significance of differences in signs when comparing patient samples was assessed by the chi-square test with Yates correction.

The dependence of the outcome of the disease on the content of CRP in the blood of patients of different ages was analyzed. No correlation of lethal outcome with an increase in CRP levels was found, but a significant percentage of mortality was found in patients with low CRP levels. A normalized distribution of CRP content in the blood of surviving and

deceased patients treated with intramuscular glucocorticosteroids was constructed. It was noted that most of the deaths were in the range of CRP concentrations of 0 – 12.5 mg/l.

A comparative analysis of the distributions of patients in whose therapy glucocorticosteroids were used and not used was carried out, the CRP concentration of 12.5 mg/l was used as a borderline value. Among patients with $CRP \leq 12.5$ mg/l in the blood who received hormones, 38.9% died, who didn't receive steroids 16% died ($p < 0.10$). When using glucocorticosteroids, the mortality rate in patients with $CRP \leq 12.5$ mg/l was 38.9%, in patients with $CRP > 12.5$ mg/l it was 14.3% ($p < 0.01$). If CRP was higher than 12.5 mg/l, then the mortality rate in case of hormone therapy was 14.3%, and in the absence of the same 12%; in this case it is impossible to determine the significance of differences due to the small number of observations.

Thus, the use of glucocorticosteroids at CRP levels ≤ 12.5 mg/l can lead to a deterioration in the condition of patients with COVID-19, which indicates the lack of effectiveness of hormone therapy in patients with low CRP levels in the blood.

References:

1. Mishra S.K., Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? // *Acta Tropica*. – 2021. - Vol. 214. – Article 10578. DOI: 10.1016/j.actatropica.2020.105778
2. Miao Y., Fan L., Li J.-Y. Potential Treatments for COVID-19 Related Cytokine Storm – Beyond Corticosteroids // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol.11. – Article 1445. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01445
- 3 Gromov M.S., Rogacheva S.M., Barulina M.A. et al. Analysis of Some Physiological and Biochemical Indices in Patients with Covid-19 Pneumonia Using Mathematical Methods // *J. Evol. Biochem. Phys.* – 2021. – Vol. 57. – P.1394–1407. DOI: 10.1134/S0022093021060181

АЛГОРИТМ И ПРОГРАММА ДЛЯ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ТЕКСТОВЫХ ОПИСАНИЙ ДИАГНОЗОВ В ТАБЛИЦУ

Сидоров С.А., Фалькович А.С.

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: В работе описаны алгоритм и программа языке Python, преобразующие текстовое описание диагнозов в таблицу. Данная программа позволит в автоматизированном режиме заполнять медицинскую базу данных, извлекая из имеющихся текстовых описаний числовую, логическую и стандартизированную текстовую информацию.

Ключевые слова: формализация медицинских текстов, программа обработки текста

Keywords: standardization of medical data, language processing

При заполнении медицинских регистров и баз данных возникает задача формализации текстовых описаний инструментальных исследований, операций и других медицинских текстов. Неструктурированный текст необходимо разбить на отдельные предложения, которые должны быть внесены в соответствующие поля базы данных. Из некоторых предложений необходимо извлечь числа или даты, часть предложений необходимо стандартизировать в соответствии с справочниками. При обработке большого количества записей нужна программа, которая в автоматическом режиме будет обрабатывать по крайней мере большую часть текстов.

На языке Python создана программа, преобразующая текстовое описание диагнозов в таблицу. Программа состоит из двух модулей: словарь ключевых слов, с помощью которого происходит разбиение полного текстового описания на блоки, содержащие наиболее важную информацию, и обработчик текста, который переносит полученные блоки в таблицу. На основе существующих алгоритмов и библиотек NLP был разработан алгоритм для поиска ключевых фраз, по которым происходит отбор информации. Для каждого текстового описания отбирается соответствующий набор ключевых фраз. Чтобы определить ключевые фразы каждому слову, нужно определить его вес, т.е. число, определяющее насколько важным оно является. Оценка ключевых фраз происходит по частоте встречи в тексте, позиции в предложении и ближайшим словам. Перед преобразованием текстового описания происходит его обработка. Обработчик текста отслеживает лишнюю пунктуацию и исправляет её. По обработанному тексту происходит поиск ключевой информации и преобразование его в таблицу. Достоинство данной программы в том, что она позволяет автоматизировать процесс поиска и анализа диагнозов, ускоряя работу с ними.

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ НЕСТАЦИОНАРНОГО ПОВЕДЕНИЯ КОНТУРОВ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И COVID-19

Сказкина В.В.¹, Попов К.А.²

¹*Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, Россия*

²*Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, Россия*

Аннотация: Работа посвящена анализу нестационарного поведения контуров вегетативной регуляции у разных групп пациентов с артериальной гипертензией: с Covid-19 во время острой фазы и без него. Были изучены сигналы электрокардиограммы и фотоплетизмограммы трех групп испытуемых: группа пациентов, поступивших на стационарное лечение с диагнозом Covid-19, группа пациентов спустя неделю после начала лечения вирусного заболевания, группа пациентов спустя год после начала лечения. Была изучена динамика функции когерентности в LF-диапазоне (0.04-0.15 Гц) и HF-диапазоне (0.15-0.4 Гц), а также коэффициент когерентности Ro.

Ключевые слова: нестационарное поведение, сердечно-сосудистая система, Covid-19, артериальная гипертензия

Keywords: non-stationary behavior, cardiovascular system, Covid-19, arterial hypertension

В каждой выборке приняли участие 16 испытуемых. Записи пациентов, находящихся на стационарном лечении, были зарегистрированы коллегами-медиками в Инфекционном госпитале на базе Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского. Пациенты, находившиеся на стационарном лечении, имели легкое течение заболевания, не нуждались в кислородной поддержке. Регистрация сигналов проводилась с помощью стандартного сертифицированного устройства Реакор-Т (ООО Медиком-МТД). Сигнал электрокардиограммы (ЭКГ) был записан в 1 стандартном отведении, датчик фотоплетизмограммы (ФПГ) был наложен на безымянный палец испытуемого. Длина записи составила не менее 10 минут. Записи для первой и второй группы были получены с одних и тех же пациентов, возраст составил от 31 до 65 лет. Третья выборка включала испытуемых с возрастом в диапазоне от 25 до 50 лет.

Из сигналов ЭКГ была выделена последовательность RR-интервалов, которая использовалась наряду с сигналом ФПГ для оценки взаимодействия контуров вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Была рассчитана функция когерентности (кросс-спектральный анализ) между RR-интервалами и ФПГ, далее в LF-диапазоне (0.04-0.15 Гц) и HF-диапазоне (0.15-0.4 Гц) была оценена интегральная мощность функции. Динамика мощности в LF- и HF-диапазонах функции когерентности не показала существенного изменения в острой фазе Covid-19 (1 группа)

и спустя неделю после лечения (2 группа). Для 4х из 16 пациентов было диагностировано увеличение интегральной мощности в изучаемых диапазонах частот. Изучение 3 группы пациентов не показало существенного различия в амплитуде функции когерентности по сравнению с группой 1 и группой 2.

В работе были рассчитаны коэффициенты когерентности (R_0) для 3х групп: в 1 группе средняя величина составила 0.14 (± 0.09) (указано стандартное отклонение), во 2 группе – 0,15 ($\pm 0,06$), в 3 группе – 0,16($\pm 0,8$). Рассчитанные величины имеют близкие значения для всех групп, что не позволяет использовать данный метод для выявления особенностей связанности контуров вегетативной регуляции ССС у пациентов с Covid-19 в острой фазе, через неделю или год после диагностирования заболевания. Таким образом, разработка специализированных методов может дать лучшие результаты.

Работа выполнена при поддержке Стипендии Президента Российской Федерации СП-2261.2021.4.

ANALYSIS OF THE FEATURES OF NON-STATIONARY BEHAVIOR OF THE CIRCUITS OF THE AUTONOMIC REGULATION OF BLOOD CIRCULATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND COVID-19

Skazkina V.V.¹, Popov K.A.²

¹Saratov State University, Russia

²Saratov State Medical University, Russia

Abstract: The work is devoted to the analysis of the non-stationary behavior of autonomic regulation circuits in different groups of patients with arterial hypertension: with and without Covid-19 during the acute phase. The electrocardiogram and photoplethysmogram signals of three groups of subjects were studied: a group of patients admitted to hospital with a diagnosis of Covid-19, a group of patients a week after the start of treatment for a viral disease, a group of patients a year after the start of treatment. The dynamics of the coherence function in the LF-band (0.04-0.15 Hz) and HF-band (0.15-0.4 Hz), as well as the coherence coefficient R_o were studied.

Keywords: non-stationary behavior, cardiovascular system, Covid-19, arterial hypertension

Each sample included 16 subjects. Records of patients undergoing inpatient treatment were recorded by medical colleagues at the Infectious Diseases Hospital based at the Saratov State Medical University. Patients who were hospitalized had a mild course of the disease and did not need oxygen support. The signals were recorded using a standard certified Reacor-T device (OOO Medicom-MTD). The electrocardiogram (ECG) signal was recorded in 1 standard lead, the photoplethysmogram (PPG) sensor was applied to the subject's ring finger. The length of the recording was at least 10 minutes. Records for the first and second groups were obtained from the same patients, the age ranged from 31 to 65 years. The third sample included subjects with an age ranging from 25 to 50 years.

A sequence of RR intervals was isolated from the ECG signals, which was used along with the PPG signal to assess the interaction of the circuits of the autonomic regulation of the cardiovascular system. The coherence function was calculated (cross-spectrum analysis) between RR-intervals and PPG, then in the LF-range (0.04-0.15 Hz) and HF-range (0.15-0.4 Hz) the integral power of the function was estimated. Power dynamics in the LF and HF bands of the coherence function showed no significant change in the acute phase of Covid-19 (Group 1) and a week after treatment (Group 2). For 4 out of 16 patients, an increase in the integrated power in the studied frequency ranges was diagnosed. The study of group 3 patients did not show a significant difference in the amplitude of the coherence function compared with group 1 and group 2.

In the work, the coherence coefficients (R_o) were calculated for 3 groups: in group 1, the average value was 0.14 (± 0.09) (standard deviation is indicated), in group 2 - 0.15 (± 0.06),

in group 3 - 0, $16(\pm 0.8)$. The calculated values have similar values for all groups, which does not allow using this method to identify the features of the connectivity of the autonomic regulation circuits of the CVS in patients with Covid-19 in the acute phase, a week or a year after the diagnosis of the disease. Thus, the development of specialized methods can give better results.

This work was supported by the Scholarship of the President of the Russian Federation CII-2261.2021.4.

ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ АВТОМАТИЗИРОВАННОГО СБОРА МЕДИЦИНСКИХ ИЗОБРАЖЕНИЙ ИЗ ИНТЕРНЕТА ДЛЯ КЛАССИФИКАТОРА НОГ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Окуньков С.В.¹, Улитин И.В.^{1,2}, Барулина М.А.^{1,2}, Санбаев А.К.²

¹Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского, Саратов

²Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, Россия

Аннотация: Осуществлен анализ доступных средств сбора данных для решения проблемы недостаточных по объему датасетов для задач классификации на примере набора изображений ног с хронической венозной недостаточностью. Разработаны скрипты для улучшения качества данных, собранных с помощью средств сбора данных. Сделан вывод о возможности автоматизации сбора изображений из интернета посредством исследованных инструментов для решения практических медицинских задач.

Ключевые слова: датамайнинг, сбор данных, несбалансированный датасет, машинное обучение, глубокое обучение, хроническая венозная недостаточность

Keywords: datamining, unbalanced dataset, varicose veins, machine learning, deep learning, chronic venous insufficiency

Проблема с недостатком количества или качества данных в сфере медицины для решения задач с помощью методов и алгоритмов машинного обучения (МО) всегда актуальна. Недостаток количества и качества данных являются негативными факторами, которые могут оказать влияние на качество обучения нейросети, что может привести к невозможности решения поставленной для нейросети задачи.

Целью настоящей работы провести анализ существующих алгоритмических средств для получения медицинских изображений для решения задач классификации на примере изображений ног с хронической венозной недостаточностью.

В работе [1] был проведен анализ подходов глубокого обучения для решения задачи классификации изображений ног с хронической венозной недостаточностью (ХВН) по степени заболевания (класс С0 - здоровые ноги, класс С6 - трофическая язва). Первый набор данных для решения этой задачи был предоставлен хирургом-флебологом. Главной проблемой этого набора данных было несбалансированное соотношение классов С0 - С6 относительно друг друга, выражающееся в малом количестве изображений классов С0, С5 и С6 (около 7%, 3% и 2% от всей выборки), чуть большем количестве элементов выборки классов С2 и С4 (по 13% от всей выборки), и преобладающем количестве данных классов С1 и С3 (25% и 33% от всей выборки). Для улучшения качества обучения модели было решено увеличить набор данных и уменьшить дисбаланс классов. Для это были применены такие инструменты,

как Scrapy и Selenium. С помощью Scrapy из социальной сети Instagram были получены ссылки на изображения, которые были загружены в свои аккаунты флебологами со всего мира. Из-за особенностей Instagram, поиск аккаунтов специалистов-флебологов, содержащих достаточное количество изображений ног с ХВН, осуществлялся вручную. После отбора аккаунтов, запускался разработанный на Python скрипт, который использовал Scrapy для прохождения по всем собранным аккаунтам для сбора ссылок на фото с последующим скачиванием изображений. Скачанные изображения классифицировались специалистом-флебологом вручную, после чего добавлялись в набор данных. Таким образом удалось получить достаточную для качественного обучения нейросетей прибавку количества изображений классов, определяющих степени заболевания С4, С5 и С6. Из-за специфики контента, который выкладывался флебологами, количество изображений со здоровыми ногами (С0) таким образом увеличить не удалось. Для этого был использован Selenium, идея применения которого заключалась в загрузке изображений из результата поисковых запросов в браузере Yandex. В результате удалось значительно снизить дисбаланс классов в наборе данных. Таким образом, в работе показана потенциальная возможность использования изображений из интернета, находящихся в открытом доступе, для увеличения набора данных для решения ряда медицинских задач с помощью методов МО.

Литература:

1. Barulina M.; Sanbaev A.; Okunkov S.; Ulitin I.; Okoneshnikov I. Deep Learning Approaches to Automatic Chronic Venous Disease Classification. Mathematics 2022, 10, 3571.

EXPERIENCE OF THE IMPLEMENTATION OF DATA MINING OF MEDICAL IMAGES FROM THE INTERNET FOR THE CLASSIFIER OF LEGS WITH CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY

Okunkov S.V.¹, Ulitin I.V.^{1,2}, Barulina M.A.^{1,2}, Sanbaev A.K.²

¹*Saratov State University named by N. G. Chernyshevsky, Saratov*

²*Saratov Saratov State Medical University named by V. I. Razumovsky, Saratov*

Abstract: The analysis of available data collection tools to solve the problem of insufficient datasets for classification tasks was carried out using the example of a set of leg images with chronic venous insufficiency. Scripts have been developed to improve the quality of the data collected using data mining tools. The conclusion is made about the possibility of automating the collection of images from the Internet using the studied tools for solving practical medical problems.

Keywords: datamining, unbalanced dataset, varicose veins, machine learning, deep learning, chronic venous insufficiency

The problem with the lack of quantity or quality of data in the field of medicine for solving problems using methods and algorithms of machine learning (ML) is always relevant. The lack of quantity and quality of data are negative factors that can affect the quality of neural network training, which can lead to the impossibility of solving the task set for the neural network.

The goal of this work is to examine existing algorithmic tools for obtaining medical images in order to solve classification problems using images of legs with chronic venous insufficiency as an example.

In [1], an analysis of deep learning approaches was carried out to solve the problem of classifying images of legs with chronic venous insufficiency (CVI) according to the degree of disease (class C0 - healthy legs, class C6 - trophic ulcer). The first set of data needed to solve this problem was provided by a phlebologist surgeon.

The main problem with this dataset was the unbalanced ratio of classes C0 - C6 relative to each other, expressed in a small number of images of classes C0, C5, and C6 (about 7%, 3%, and 2% of the entire sample), a slightly larger number of sample elements of classes C2 and C4 (13% of the entire sample each), and the predominant number of data from classes C1 and C3 (25% and 33% of the entire sample). To improve the quality of the model training, it was decided to increase the dataset and reduce the class imbalance. For this, tools such as Scrapy and Selenium were used. Using Scrapy, image links were obtained from the social network Instagram that were uploaded by phlebologists from around the world to their accounts. Due to the peculiarities of Instagram, the search for accounts of phlebologists containing a sufficient number of images of legs with CVI was carried out manually. After

selecting the accounts, a Scrapy-based script developed in Python was launched to go through all the picked accounts to collect photo links and then download the images. The downloaded images were manually classified by a phlebologist and then added to the dataset. Thus, it was possible to increase the number of images of classes that determine the degree of disease (C4, C5 and C6) to a level sufficient for high-quality training of neural networks. Due to the specifics of the content posted by phlebologists, the number of images with healthy legs (C0) could not be increased in this way. For this, Selenium was used. The purpose of the Selenium-based script was to load images from the search query results in the Yandex browser. As a result, the imbalance of classes in the dataset was significantly reduced. Thus, the possibility of using publicly available images from the Internet to increase the dataset for solving a number of medical problems using ML methods was demonstrated.

КОМПЬЮТЕРНАЯ ОБРАБОТКА ПРОБЫ РОМБЕРГА

Халиулова А.Р., Саидова А.Н.

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: В работе изучались показатели движения в пространстве во время проведения пробы Ромберга у людей разного пола из одной возрастной группы. Для этого применялся метод, основанный на обработке видеозаписей оригинальной программой.

Ключевые слова: проба Ромберга, координация движений.

Key words: Romberg test, coordination of movements.

Как правило, во время приема врачи неврологи просят своих пациентов пройти пробу Ромберга – тест, позволяющий выявить наличие у человека симптома Ромберга. В норме здоровый человек должен стоять прямо, не шатаясь, без сильных отклонений в стороны. Симптом Ромберга предполагает статическую атаксию, т.е. нарушение равновесия в результате поражения мозжечка и его связей с другими отделами центральной нервной системы, расстройство функций вестибулярного анализатора и нарушение глубокой чувствительности вследствие поражения спинного мозга.

Диагностическое значение пошатывания в позе Ромберга заключается в том, что больной, например, при поражении мозжечка преимущественно отклоняется в сторону пораженного полушария. Но пошатывание не всегда указывает на нарушение функций работы мозжечка, причиной могут быть и различные неврозы.

На данный момент применяются несколько вариантов пробы Ромберга для того, чтобы оценить возможность организма поддерживать положение тела в пространстве. Эти варианты отличаются друг от друга принимаемой позой, а также использованием различных способов измерения и приборов для оценки результата.

Целью данного исследования было изучение динамики движения объектов при нахождении в позе Ромберга.

Содержание использованного метода. Для данного исследования испытуемых просили снять обувь и встать, поставив ноги вместе. Далее испытуемые вытягивали руки перед собой, и начиналась видеосъемка в течение 1 минуты с открытыми глазами. Потом испытуемый немного отдыхал и принимал ту же позу, но с закрытыми глазами. В этом случае также велась видеосъемка в течение одной минуты. Таким образом, было зафиксировано изменение положения тела испытуемых. Данная часть исследования проходила в течение двух дней.

Далее полученные видеофайлы были обработаны посредством разработанной на механико-математическом факультете СГУ программы, которая вывела необходимые

для дальнейшего анализа данные. Были измерены параметры движения испытуемых в рамках трёх областей: во весь рост, верхняя часть тела (голова, плечи, вытянутые перед собой руки) и нижняя часть тела (область выше колена и голень).

Таким образом, данный метод отличается своей актуальностью, так как уже достаточно долгое время в диагностику и исследования в области медицины и биомеханики вводятся компьютерные технологии. В том числе проба Ромберга ранее проводилась без применения точных методов, а на основании оценки специалистов, то есть опиралась только на личный профессиональный опыт врача.

Литература:

1. Поза (проба) Ромберга // Vertigonet URL: <https://vertigonet.ru/poza-romberga/> (дата обращения: 14.10.2022).
2. Современные Методы диагностики вестибулярных расстройств // КиберЛенинка URL: <https://cyberleninka.ru/> (дата обращения: 10.10.2022).
3. Объективная оценка постуральной функции // Medelement URL: <https://diseases.medelement.com/> (дата обращения: 11.10.2022).

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ ВРАЧЕБНЫХ РЕШЕНИЙ SMARTPLAN ORTHO3D В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЛАНИРОВАНИИ

Эрендженов А.И., Марьянкин К.А.

*Саратовский национальный исследовательский государственный университет
имени Н.Г. Чернышевского, Саратов*

Аннотация: В работе рассмотрен опыт применения системы поддержки принятия врачебных решений SmartPlan Ortho 3D для определения параметров сагиттального баланса позвоночника и планирования операции.

Ключевые слова: биомеханическое моделирование, сагиттальный баланс позвоночника.

Key words: biomechanical modelling, sagittal spinal balance.

Система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) — компьютерная программа, которая обеспечивает врача клиническими данными и сведениями о пациенте и сопровождает при принятии решений. Оперативная информационная поддержка помогает выстроить правильную врачебную тактику. Клиническое мышление специалиста объединяется с искусственным интеллектом для повышения качества диагностики и лечения.

Нами было проведено опробование системы поддержки принятия врачебных решений SmartPlan Ortho 3D, разработанной в лаборатории СППВР Саратовского государственного университета.

Необходимость СППВР заключается в возможности пользоваться инструментами количественной оценки того или иного варианта хирургического лечения заболеваний и повреждений позвоночно-тазового комплекса до проведения операции, не выполняя никаких инвазивных процедур, учитывая индивидуальные особенности каждого больного.

Задачи, решаемые СППВР:

- 1) предсказание приблизительного расположения объектов интереса;
- 2) локализация ориентиров и определение центра каждого из объектов интереса;
- 3) бинарная сегментация каждого локализованного объекта интереса.

Нами было проведено измерение параметров сагиттального баланса и геометрическое планирование параметров операции на позвоночнике, а также подготовка данных для биомеханического моделирования этой операции.

Работы проводились с реальными рентгенограммами пациентов. Были измерены параметры сагиттального баланса: PI –PelvicIncedence (тазовый индекс); SS–

SacralSlope (наклон крестца); PT – PelvicTilt (наклон таза); GLL – GlobalLumbalLordosis (глобальный поясничный лордоз) и другие. Затем на рентгенограмме проводился виртуальный разрез между позвонками L4-L5 и части рентгенограммы поворачивались относительно друг друга на такой угол, который позволяет провести расчёт параметров сагиттального баланса.

Следующим этапом нашего исследования было проведение имплантации. Для того чтобы провести имплантацию, было решено выбрать случайного анонимного пациента из базы данных СППВР со следующей историей болезни:

«Высота тела L1 позвонка снижена на 1/2 от исходного, тело клиновидно деформировано, верхняя замыкательная пластинка вдавлена, контуры её нечёткие. Высота смежных межпозвонковых дисков снижена.»

Чтобы подготовить данные для биомеханического моделирования была построена твердотельная модель поврежденных позвонков с межпозвонковым диском. Компьютерная томограмма была сегментирована, и программа SmartPlan Ortho 3D автоматически распознала позвонки. Затем с помощью программы для выбранной нами области на КТ было рассчитано среднее значение чисел Хаунсфилда, и по нему было рассчитано значение модуля Юнга соответствующих тканей пациента. Далее с помощью инструментов построения объектов SmartPlan Ortho 3D, включая булевы операции, был построен межпозвонковый диск. Модуль Юнга для диска был взят из базы данных, встроенной в SmartPlan Ortho 3D.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абелевич А.И.	31	Караваев А.С.	40
Акимова А.С.	29	Каракулова Ю.В.	19
Андреева Д.Д.	106	Киреев С.И.	9, 17
		Киселев А.Р.	48
Багрянцев М.В.	31	Киселева Е.Б.	31, 62, 75, 79
Баженов П.А.	86	Козлов Д.С.	65
Базаев А.В.	31	Комарова А.Д.	58,112
Бартош И. С.	35	Коннова С.А.	5,54,90
Барулина М.А.	134,138,147	Коннова С.С.	5,11
Бедерина Е.Л.	31, 75	Кочергин М.В.	15
Бобров Н.В.	65	Кривенько А.П.	102
Богомолова А.Ю.	75	Критченков И.С.	58
Боровкова Е.И.	40	Крылов Д.П.	65
Бурыгин Г.Л.	102	Кузнецова Д.С.	65
		Куимова М.К.	118
Винокуров А.Ю.	86	Кулемзин С.В.	124
		Кулиева В.Р.	102
Галицкая А.А.	5, 54, 90	Курманов А.Г.	9, 17
Гамаюнов С.В.	79	Кучумов А.Г.	15, 19, 21
Генералова И.О.	94	Куяров А.С.	62
Гладкова Н.Д.	79		
Голядкина А.А.	9, 17	Лепилин П.А.	11
Грязнов А.Ю.	11	Логинова М.М.	31
Губарькова Е.В.	79		
		Марьянкин К.А.	153
Данильчук М.С.	106	Матвеев Л.А.	62
Дезорцев И.Л.	31	Меняйло Е.Н.	122
Долгих А.И.	86, 98	Можеров А. М.	50, 65, 108, 112
Дружкова И.Н.	108, 112, 118	Моисеев А.А.	79
Дубинкина Е.С.	40, 44	Молви М.А.	62
		Мулдашева А.М.	9
Елагин В.В.	65		
Емельянов С.А.	27	Никулин А.В.	102
Емельянова Е.П.	128	Новиков М.Ю.	48
Журавлев М.О.	128	Окуньков С. В.	134, 147
		Оленко Е.С.	44
Загайнов В.Е.	65	Онопченко А.В.	106
Загайнова Е.В.	50, 65, 79		
Занишевская А.А.	11	Павлова И.Н.	94, 116
		Перетягин П.В.	75
Игнатова Н.И.	118	Пешин С.Е.	19
Изосимова А.В.	50, 124	Пиль Н.Е.	21
Ильялов О.Р.	23	Плеханов А.А.	79
		Плешакова Е.В.	94
Казачкова А.А.	132	Подъячева Е.Ю.	106
Каневский М.В.	5, 54, 90	Полиенко А.В.	9, 17
Карабут М.М.	65	Попов К.А.	143

Прохожев Д.А.	138	Южакова Д.В.	50, 108, 124
Рогачева С.М.	138	Юсубалиева Г.М.	124
Родимова С.А.	65	Ямщиков О.Н.	27
Руннова А.Е.	29, 48, 69, 128	Яшин К.С.	108, 124
Рябков М.Г.	31, 75		
Саидова А. Н.	153		
Санбаев А. К.	134, 147		
Сачкова Д.А.	108		
Сачкова Д.С.	50, 124		
Седова Е.С.	79		
Сельский А.О.	68, 128		
Семячкина-	73		
Глушковская О.В.			
Серёгина Е.С.	98		
Сидоров С.А.	142		
Сизов М.А.	75		
Сироткина М.А.	79		
Сказкина В.В.	143		
Скибина Ю.С.	11		
Скрипаль Ан. В.	82		
Смирнова С.А.	112		
Стрельцова О.С.	62		
Суворова В.М.	116		
Тагунов П.А.	98		
Торопова Я.Г.	106		
Улитин И.В.	134,147		
Устюжанцев Н.Е.	23		
Фалькович А.С.	142		
Халиулова А.Р.	151		
Хлынова А.Э.	118		
Хорошев Д.В.	23		
Храмков А.Н.	40		
Хроменкова Т. А.	82		
Чесовских Ю.С.	122		
Шаронов Г.В.	50		
Шимолина Л.Е.	118		
Ширманова М.В.	31, 50, 58, 108, 112, 118, 124		
Шмакова Т.В.	106		
Шувалов А.А.	11		
Шаронов Г.В.	50		
Щеславский В.И.	31, 50, 58, 108		
Щечкин И.Д.	65		
Эрендженов А.И.	153		

СОДЕРЖАНИЕ

МЕДИЦИНСКАЯ БИОМЕХАНИКА

Каневский М.В., Коннова С.С., Галицкая А.А., Коннова С.А. Моделирование развития предраковых состояний У лабораторных грызунов комплексным воздействием химических и биологических факторов.....	5
Kanevsky M.V., Konnova S.S., Galitskaya A.A., Konnova S.A. Modeling of gastric precancer in laboratory rodents by complex impact of chemical and biological factors.....	7
Курманов А.Г., Голядкина А.А., Полиенко А.В., Киреев С.И., Мулдашева А.М. Моделирование биомеханических условий хирургической коррекции стопы.....	9
Коннова С.С., Грязнов А.Ю., Лепилин П.А., Шувалов А.А., Занишевская А.А., Скибина Ю.С. Определение уровня холестерина в сыворотке крови С помощью микроструктурных волноводов.....	11
Konnova S. S., Gryaznov A.Yu., Lepilin P. A., Shuvalov A.A., Zanishevskaya A.A., Skibina Yu.S. Direct detection of cholesterol in blood serum using microstructural waveguides.....	13
Кочергин М.В., Кучумов А.Г. Персонифицированное моделирование течения крови через трехстворчатый аортальный клапан человека.....	15
Курманов А.Г., Голядкина А.А., Полиенко А.В., Киреев С.И. Хирургическая коррекция первого луча стопы с использованием биомеханического моделирования.....	17
Пешин С.Е., Кучумов А.Г., Каракулова Ю.В. Влияние выбора определяющих соотношений на поведение тканей при моделировании перезатяжения срединного нерва в запястном канале, вызванном сгибанием пальцев кисти.....	19
Пиль Н.Е., Кучумов А.Г. Численный анализ моделей материала створок аортального клапана для описания гемодинамики в норме и при патологии....	21
Хорошев Д.В., Ильялов О.Р., Устюжанцев Н.Е. Биомеханическое моделирование поясничного фасеточного сустава.....	23
Khoroshev D.V., Il'yalov O.R., Ustuzhantsev N.E. Biomechanical modeling of the lumbar facet joint.....	25
Ямщиков О.Н., Емельянов С.А. Режим нагрузки на конечность при хирургическом лечении переломов проксимального отдела бедра.....	27

МЕДИЦИНСКАЯ БИОФИЗИКА И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Акимова А.С., Журавлев М.О., Руннова А.Е. Методы частотно-временного анализа сигналов для детектирования стадий сна.....	29
Багрянцев М.В., Рябков М.Г., Бедерина Е.Л., Логинова М.М., Базаев А.В., Абелевич А.И., Дезорцев И.Л., Ширманова М.В., Щеславский В.И., Киселева Е.Б. Оптический биоимиджинг в оценке метаболизма и микроструктуры тонкой кишки при колоректальном раке.....	31
Bagriantsev M.V., Ryabkov M.G., Bederina E.L., Loginova M.M., Bazayev A.V., Abelevich A.I., Desorzev I.L., Shirmanova M.V., Shtcheslavskii V.I., Kiseleva E.B. Metabolism and microstructure of small intestinal wall in patients with colorectal cancer.....	33
Бартош И.С. Современное лечение меланомы.....	35
Bartosh I.S. Modern treatment of melanoma.....	38
Дубинкина Е.С., Боровкова Е.И., Храмков А.Н., Карavaев А.С. Сравнение сигналов температуры, электромиограммы, перфузионного индекса при изменении психофизиологического состояния индивида во время решения когнитивных задач.....	40
Dubinkina E.S., Borovkova E.I., Hramkov A.N., Karavaev A.S. Comparison of temperature signals, electromyogram, perfusion index at changes in the psychophysiological state of the individual during the solution of cognitive tasks...	42
Дубинкина Е.С., Оленко Е.С. Особенности церебрального кровотока у молодых лиц с метеозависимостью.....	44
Dubinkina E.S., Olenko E.S. Features of cerebral blood flow in young persons with meteorological dependence.....	46
Журавлев М.О., Руннова А.Е., Киселев А.Р., Новиков М.Ю. Детектирование гем сна по ЭЭГ сигналам на основе новых подходов частотного анализа.....	48
Изосимова А.В., Можеров А.М., Сачкова Д.С., Щеславский В.И., Ширманова М.В., Загайнова Е.В., Шаронов Г.В., Южакова Д.В. Автофлуоресценция НАД(Ф)Н иммунных клеток <i>ex vivo</i> как потенциальный маркер для прогнозирования раннего ответа на иммунотерапию.....	50
Izosimova A.V., Mozherov A.M., Sachkova D.S., Scheslavsky V.I., Shirmanova M.V., Zagainova E.V., Sharonov G.V., Yuzhakova D.V. NAD(P)H autofluorescence of immune cells <i>ex vivo</i> as a potential marker for prediction the early Response to the immunotherapy.....	52
Каневский М.В., Галицкая А.А., Коннова С.А. Динамика изменения импеданса тканей лабораторных животных при сочетанном действии стресса различной природы.....	54
Kanevsky M.V., Galitskaya A.A., Konnova S.A. Dynamics of impedance changes in tissues of laboratory animals under the combined action of stress of different nature.....	56
Комарова А.Д., Критченков И.С., Щеславский В.И., Ширманова М.В. Исследование возможности применения фосфоресцентных сенсоров в опухолевых клетках.....	58

Komarova A.D., Kritchenkov I.S., Shcheslavskiy V.I., Shirmanova M.V. Study of the oxygen and metabolic status of tumors in vivo by the method of optical bioimaging.....	60
Куяров А.С., Матвеев Л.А., Молви М.А., Киселева Е.Б., Стрельцова О.С. ЛДФ-диагностика микроциркуляторного русла уретры у женщин с уретральным болевым синдромом.....	62
Kuyarov A.S., Matveev L.A., Molvi M.A., Kiseleva E.B., Streltsova O.S. LDF diagnosis of the urethra microcirculation in women with urethral pain syndrome....	64
Родимова С.А., Бобров Н.В., Щечкин И.Д., Крылов Д.П., Козлов Д.С., Елагин В.В., Карabut М.М., Можеров А.М., Загайнов В.Е., Загайнова Е.В., Кузнецова Д.С. Новые оптические критерии сниженного регенераторного потенциала печени при патологии.....	65
Rodimova S.A., Bobrov N.V., Shchekhin I.D., Krylov D.P., Kozlov D.S., Elagin V.V., Karabut M.M., Mozherov A.M., Zagainov V.E., Zagainova E.V., Kuznetsova D.S. New optical criteria for reduced regenerative potential of the liver with pathology.....	67
Сельский А.О., Журавлев М.О., Руннова А.Е. Особенности рекуррентных показателей стадий сна у пациентов с болезнью паркинсона.....	69
Selsky A.O., Zhuravlev M.O., Runnova A.E. Features of recurrent indicators of sleep stages in patients with parkinson's disease.....	71
Семячкина-Глушкова О.В. Лимфатическая система мозга: инновационные технологии для нейрореабилитационной медицины.....	73
Сизов М.А., Рябков М.Г., Бедерина Е.Л., Перетягин П.В., Богомоллова А.Ю., Киселева Е.Б. Оптическая когерентная томография стомированной тонкой кишки с использованием фиксирующего устройства.....	75
Sizov M.A., Ryabkov M.G., Bederina E.L., Peretiagin P.V., Bogomolova A.IU., Kiseleva E.B. Optical coherence tomography of the stomy of the small intestine using a fixing device.....	77
Сироткина М.А., Губарькова Е.В., Киселева Е.Б., Плеханов А.А., Моисеев А.А., Седова Е.С., Загайнова Е.В., Гамаюнов С.В., Гладкова Н.Д. Структурно-функциональное исследование микроциркуляторного русла методом ОКТ ангиографии.....	79
Sirotkina M.A., Gubarkova E.V., Kiseleva E.B., Plekhanov A.A., Moiseev A.A., Sedova E.S., Zagaunova E.V., Gamayunov S.V., Gladkova N.D. Structural and functional study of the microcirculatory bed by oct angiography.....	81
Хроменкова Т.А., Скрипаль Ан.В. Использование метода лазерной доплеровской флоуметрии для оценки реакции периферического кровотока на тепловую пробу.....	82
Khromenkova T.A., Skripal An.V. Using the method of laser doppler flowmetry to assess the reaction of peripheral blood flow for a thermal test.....	84

**МЕДИЦИНСКАЯ БИОХИМИЯ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ
ДИАГНОСТИКА**

Баженов П.А., Долгих А.И., Винокуров А.Ю. Влияние препарата «лейтрагин» на митохондриальный метаболизм при гиперэкспрессии мутантной формы белка FUS [1-359].....	86
Vazhenov P.A., Dolgikh A.I., Vinokurov A.Yu. The effect of the drug "leitragin" on the mitochondrial metabolism with hyperexpression of mutant form of protein FUS [1-359].....	88
Галицкая А.А., Каневский М.В., Коннова С.А. Некоторые биохимические показатели стенки желудка лабораторных животных при хроническом стрессе.....	90
Galitskaya A.A., Kanevsky M.V., Konnova S.A. Some biochemical parameters of the gastric wall of laboratory animals under chronic stress.....	92
Генералова И.О., Павлова И.Н., Плешакова Е.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у больных раком молочной железы в сравнении с практически здоровыми донорами.....	94
Generalova I.O., Pavlova I.N., Pleshakova Ye.V. Features of subpopulation composition of lymphocytes in patients with breast cancer in comparison with practically healthy donors.....	96
Долгих А.И., Тагунов П.А., Серёгина Е.С., Винокуров А.Ю. Роль RAGE-рецепторов в окислительно-восстановительном балансе клеток мозга.....	98
Dolgikh A.I., Tagunov P.A., Seryogina E.S., Vinokurov A.Yu. The role of RAGE in the redox balance of brain cells.....	100
Никулин А.В., Кулиева В.Р., Бурьгин Г.Л., Кривенько А.П. Исследование цитотоксической активности новых соединений ряда 2-аминохромен-3-карбонитрилов.....	102
Nikulin A.V., Kulieva V.R., Burygin G.L., Krivenko A.P. Synthesis and investigation of cytotoxic activity of new compounds of a series of 2-aminochromene-3-carbonitriles.....	104
Подъячева Е.Ю., Шмакова Т.В., Данильчук М.С., Андреева Д.Д., Онопченко А.В., Торопова Я.Г. Молекулярный профиль маркеров фиброза при хронической доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии в эксперименте.....	106
Сачкова Д.А., Южакова Д.В., Дружкова И.Н., Можеров А.М., Щеславский В.И., Ширманова М.В., Яшин К.С. Метаболический имиджинг НАД(Ф)Н как эффективный инструмент для оценки ответа клеток глиомы на химиотерапию <i>in vitro</i>	108
Sachkova D.A., Yuzhakova D.V., Druzhkova I.N., Mozherov A.M., Shcheslavskiy V.I., Shirmanova M.V., Yashin K.S. Metabolic imaging of NAD(P)H as an effective tool for assessing the response of glioma cells to chemotherapy <i>in vitro</i>	110
Смирнова С.А., Комарова А.Д., Можеров А.М., Ширманова М.В., Дружкова И.Н. Оценка метаболических изменений в клетках колоректального рака с разными драйверными мутациями при влиянии цеткусимаба.....	112
Smirnova S.A., Komarova A.D., Mozherov A.M., Shirmanova M.V., Druzhkova I.N. Assessment of metabolic changes in colorectal cancer cells with different driver mutations under The influence of cetuximab.....	114

Суворова В.М., Павлова И.Н. Специфика работы с аппаратом «регистратор тромбодинамики».....	116
Хлынова А.Э., Шимолина Л.Е., Дружкова И.Н., Игнатова Н.И., Куимова М.К., Ширманова М.В. Сравнительный анализ вязкостных изменений мембран опухолевых клеток при действии 5-фторурацила и оксалиплатина....	118
Khlynova A.E., Shimolina L.E., Druzhkova I.N., Ignatova N.I., Kuimova M.K., Shirmanova M.V. Analysis of viscosity changes in membranes of tumor cell under the action of 5-fluorouracil and oxaliplatin.....	120
Чесовских Ю.С., Меняйло Е.Н. Изменение активности лактатдегидрогеназы под действием нанопорошка цинка в условиях invitro.....	122
Южакова Д.В., Сачкова Д.С., Изосимова А.В., Яшин К.С., Юсубалиева Г.М., Кулемзин С.В., Ширманова М.В. Пациент-специфические 3d модели глиобластомы с иммунным микроокружением для исследования эффективности иммунотерапии.....	124
Yuzhakova D.V., Sachkova D.S., Izosimova A.V., Jashin K.S., Yusubalieva G.M., Kulemsin S.V., Shirmanova M.V. Patient-specific 3d models of glioblastoma with immune microenvironment for studying the efficacy of immunotherapy.....	126

МЕДИЦИНСКАЯ КИБЕРНЕТИКА

Емельянова Е.П., Сельский А.О., Журавлев М.О., Руннова А.Е. Методы применения рекуррентного анализа в обработке данных ЭЭГ.....	128
Emelyanova E.P., Selsky A.O., Zhuravlev M.O., Runnova A.E. Methods of application of recurrent analysis in eeg data processing.....	130
Казачкова А.А. Анализ частотности различных типов опечаток на примере антропонимов.....	132
Окуньков С.В., Улитин И.В., Барулина М.А., Санбаев А.К. Влияние несбалансированности датасета на результат обучения моделей искусственного интеллекта на примере классификатора хронической венозной недостаточности.....	134
Okunkov S.V., Ulitin I.V., Barulina M.A., Sanbaev A.K. The influence of dataset imbalance on the learning outcome of artificial intelligence models on the example of a classifier of chronic venous insufficiency.....	136
Прохожев Д.А., Рогачева С.М., Барулина М.А. Применение математических методов для оценки эффективности глюкокортикостероидной терапии при COVID-19.....	138
Prokhozhev D.A., Rogacheva S.M., Barulina M.A. Application of mathematical methods to evaluate the effectiveness of glucocorticosteroid therapy in COVID-19.	140
Сидоров С.А., Фалькович А.С. Алгоритм и программа для преобразования текстовых описаний диагнозов в таблицу.....	142
Сказкина В.В., Попов К.А. Анализ особенностей нестационарного поведения контуров вегетативной регуляции кровообращения пациентов с артериальной гипертензией и COVID-19.....	143

Skazkina V.V., Popov K.A. Analysis of the features of non-stationary behavior of the circuits of the autonomic regulation of blood circulation in patients with arterial hypertension and COVID-19.....	145
Окуньков С.В., Улитин И.В., Барулина М.А., Санбаев А.К. Опыт реализации автоматизированного сбора медицинских изображений из интернета для классификатора ног с хронической венозной недостаточностью.....	147
Okunkov S.V., Ulitin I.V., Barulina M.A., Sanbaev A.K. Experience of the implementation of data mining of medical images from the internet for the classifier of legs with chronic venous insufficiency.....	149
Халиулова А.Р., Саидова А.Н. Компьютерная обработка пробы Ромберга...	151
Эрендженев А.И., Марьянкин К.А. Опыт применения системы поддержки принятия врачебных решений SmartPlan Ortho 3D в предоперационном планировании.....	153

Научное издание

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И ПРИКЛАДНАЯ МЕДИЦИНА

Материалы Всероссийской конференции молодых ученых

Саратов, 29–30 ноября 2022 г.

Ответственный за выпуск *С. И. Киреев*
Оригинал-макет подготовила *А. В. Полиенко*

Подписано в печать 28.11.2022.
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 9,47 (10,0). Тираж 100. Заказ № 4526-22.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами
в ООО «Амирит», 410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 88.
Тел.: 8-800-700-86-33 | (845-2) 24-86-33
E-mail: zakaz@amirit.ru
Сайт: amirit.ru