

УДК 535-1;577.32

DOI 10.25587/2222-5404-2024-21-3-59-74

Исследование образцов опухоли почки методом ИК-спектроскопии: проверка гипотезы «взрывного роста» опухоли

А. Н. Павлов¹ ✉, А. В. Максимов², С. Н. Мамаева¹, Г. В. Максимов³

¹Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

²Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева,
г. Якутск, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

✉ Alpavlov090@mail.ru

Аннотация. Ежегодно в мире регистрируют приблизительно 210–250 тыс. новых случаев заболеваний почечно-клеточным раком (ПКР), что составляет 2–3% в структуре злокачественных новообразований у взрослых. В России среди опухолей мочеполовой системы ПКР занимает 2-е место после злокачественных новообразований предстательной железы и 1–3-е место по темпам роста заболеваемости. По данным многочисленных исследований, скорость роста опухоли почки составляет в среднем 2,5 мм в год. Однако было замечено, что при проведении хирургической резекции опухоли почки у пациентов нередко обнаруживаются образования, размеры которых значительно больше тех, которые были спрогнозированы. Причины и механизмы такого резкого увеличения размеров почечных образований на данный момент остаются неясными. В связи с этим было выдвинуто предположение о «взрывном» росте опухоли почки. В данной работе проводится анализ образцов гематомной жидкости (ГЖ) из различных участков опухоли почки, полученных непосредственно из опухоли при проведении хирургической операции по удалению образования, методом ИК-спектроскопии с целью изучения изменений, возникающих в сгустках крови с момента образования гематомы для проведения оценки «возраста» опухоли. Предполагается, что в случае «взрывного роста» опухоли происходит одновременное образование опухолевых гематом, расположенных в различных ее участках. Проведено сравнение ИК-спектров образцов ГЖ опухолей различных пациентов, а также ГЖ из различных участков опухоли одного и того же пациента по высоте интенсивности пиков пропускания на выбранных волновых числах, отвечающих колебаниям белков, таких как фибриноген и гемоглобин, а также липидов. В ходе исследования пиков, отвечающих за колебания деоксигенированного состояния гемоглобина, метгемоглобина и других белков, липидов и структурные изменения в данных соединениях, были выявлены статистически значимые отличия в области пика колебаний фибриногена в спектрах образцов различных пациентов и контрольной группы. Кроме того, корреляционный анализ между размером опухоли и интенсивностью пика, отвечающего за колебания ν_{PO} фибриногена, косвенно подтвердил гипотезу «взрывного роста» почечной опухоли. Таким образом, результаты, полученные в данной работе, подтверждают, что метод ИК-спектроскопии может быть использован в исследованиях «возраста» опухоли, а причины и механизмы резкого увеличения размеров почечных образований могут быть объяснены гипотезой о «взрывном росте» опухоли.

Ключевые слова: опухоль почки, гематомная жидкость, «взрывной рост» опухоли, «возраст» опухоли, ИК-спектроскопия, средний ИК-диапазон, интенсивность пиков пропускания, метод Краскела–Уоллеса, метод Манна–Уитни, метод Спирмена.

Для цитирования: Павлов А. Н., Максимов А. В., Мамаева С. Н., Максимов Г. В. Исследование образцов опухоли почки методом ИК-спектроскопии: проверка гипотезы «взрывного роста» опухоли. *Вестник СВФУ.* 2024, Т. 21, № 3. С. 59–74. DOI: 10.25587/2222-5404-2024-21-3-59-74

Study of kidney tumour samples using IR-spectroscopy: testing the tumour ‘explosive growth’ hypothesis

A. N. Pavlov¹ ✉, A. V. Maksimov², S. N. Mamaeva¹, G. V. Maximov³

¹M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

²M.E. Nikolaev Republic Hospital No. 1 – National Center of Medicine, Yakutsk, Russia

³M.V. Lomonosov Moscow State University, Yakutsk, Russia

✉ Alpavlov090@mail.ru

Abstract. Approximately 210-250 thousand new cases of renal cell cancer (RCC) are registered annually in the world, which is 2-3% in the structure of malignant neoplasms in adults. In Russia, among tumours of the urogenital system, RCC ranks 2nd after malignant neoplasms of the prostate gland and 1-3rd in terms of the growth rate of morbidity. According to numerous studies, the growth rate of kidney tumour is on average 2.5 mm per year. However, it has been observed that when patients undergo surgical resection of a renal tumour, they are often found to have masses that are significantly larger than those predicted. The reasons and mechanisms for this dramatic increase in the size of renal masses remain unclear at this time. In this regard, the ‘explosive’ growth of renal tumours has been suggested. In this paper, haematoma fluid (HF) samples from different sites of renal tumour, obtained directly from the tumour during surgery to remove the mass, are analysed by infrared spectroscopy to study the changes occurring in blood clots from the time of haematoma formation in order to assess the ‘age’ of the tumour. It is assumed that in the case of ‘explosive growth’ of the tumour there is simultaneous formation of tumour hematomas located in different parts of the tumour. The IR spectra of HL samples from tumours of different patients, as well as HL from different tumour sites of the same patient were compared in terms of the height of intensity of transmittance peaks at selected wave numbers corresponding to fluctuations of proteins such as fibrinogen and haemoglobin, as well as lipids. The study of the peaks responsible for fluctuations in the deoxygenated state of haemoglobin, methemoglobin and other proteins, lipids and structural changes in these compounds revealed statistically significant differences in the peak area of fibrinogen fluctuations in the spectra of samples from different patients and controls. In addition, correlation analysis between tumour size and the intensity of the peak responsible for fibrinogen νPO oscillations indirectly confirmed the hypothesis of ‘explosive growth’ of renal tumour. Thus, the results obtained in this work confirm that the IR spectroscopy method can be used in tumour ‘age’ studies, and the causes and mechanisms of the abrupt increase in the size of renal masses can be explained by the hypothesis of tumour ‘explosive growth’.

Keywords: kidney tumour, haematoma fluid, tumour ‘explosive growth’, tumour ‘age’, IR spectroscopy, mid-IR range, transmission peak intensity, Kraskell-Wallace method, Mann-Whitney method, Spearman method.

For citation: Pavlov A. N., Maksimov A. V., Mamaeva S. N., Maximov G. V. Study of kidney tumour samples using IR-spectroscopy: testing the tumour ‘explosive growth’ hypothesis. *Vestnik of NEFU*. 2024, Vol. 21, No. 3. Pp. 59–74. DOI: 10.25587/2222-5404-2024-21-3-59-74

Введение

Молекулярный состав живых организмов является чувствительным индикатором их физиологического состояния. Даже кажущиеся простыми физиологические переходы часто связаны с многовариантными одновременными молекулярными изменениями. Таким образом, возможность одновременного наблюдения за изменениями концентраций различных молекул, входящих в состав сложных органических систем, вероятно, будет способствовать развитию систем биологии и медицинской диагностики.

Инфракрасная спектроскопия (ИК) – это абсорбционная спектроскопия, с помощью которой измеряют поглощение инфракрасного излучения химическими соединениями в веществе в диапазоне длин волн от 10^{-6} до 10^{-3} м [1]. Электромагнитная область спектра электромагнитных волн условно подразделяется на ближний (от 750 нм до 3 мкм), средний (от 3 до 8 мкм) и дальний диапазон (то есть от 8 мкм до 1 мм). Инфракрасное излучение, поглощаемое отдельной молекулой, заставляет определенные химические соединения колебаться подобно двухатомному осциллятору [2].

Спектроскопия в ближнем и среднем инфракрасном диапазонах находит активное применение в биологии, однако следует учитывать то, что оценка компонентов в биологических образцах только спектроскопическими методами затруднена из-за чрезвычайно сложного состава образца. Спектры гетерогенных биосистем, таких как клетки, ткани, биологические жидкости и т. д., состоящие из большого количества биомолекул, сложны в интерпретации. Кроме того, различия в спектрах от одного образца к другому при различных патологических состояниях очень малы и их трудно наблюдать в первичных спектрах. Поэтому для получения значимой информации и для более глубокого понимания необходимо обрабатывать и анализировать данные [3]. Несмотря на это, ИК-спектроскопия широко применяется в биологии и медицине, позволяя проводить неинвазивные и быстрые измерения, одновременную качественную и количественную характеристику сложных биологических образцов и их компонентов в нативных условиях, фундаментальные исследования структуры, физико-химических параметров и динамики отдельных биомолекул и систем более высоких порядков, которые обычно встречаются в биологических материалах [4].

ИК-спектроскопию часто используют при исследовании раковых заболеваний. Биохимические изменения предшествуют морфологическим изменениям в клетках и тканях, поэтому изучение изменения метаболизма раковых клеток является разумным подходом для проблемы ранней диагностики раковых заболеваний, прогноза и отслеживания хода лечения. Спектральные различия, возникающие в результате исследования биохимического состава раковых и нормальных клеток, указывают на разные метаболические профили, которые позволяют различать нормальные и малигнизированные клетки [5]. Материалами для исследования в диагностике рака обычно выступают биологические жидкости, такие как кровь, моча, слюна, цервикальная и спинномозговая жидкости, здоровые и злокачественные ткани, а также модельные системы [6].

Исследование крови было одним из первых применений ближней ИК-спектроскопии в медицинской диагностике. Так, ближнюю ИК-спектроскопию уже широко применяют для анализа крови, определения глюкозы в крови [7, 8]. Было установлено существование связанных с глюкозой длин волн в ближнем ИК-диапазоне, на длинах волн, 1040–1100 нм, 1280–1300 нм, при которых интенсивность света сильно коррелировала со значениями уровня глюкозы в крови. В области волновых чисел от 910 до 930 см^{-1} наблюдались обертоны колебаний группы СН, принадлежащие белкам и жирам, и, хотя колебания групп СН и CH_2 глюкозы и могли проявляться в данной области, авторы считают, что в спектрах они не наблюдались, так как были скрыты сильным поглощением других компонентов. Характерные пики пальцев наблюдались только в коротковолновом диапазоне [9]. Хотя пики колебаний молекулы глюкозы и были обнаружены, длины волн этих пиков колеблются ежедневно даже для одного и того же человека, что свидетельствует о сложности использования данного метода для определения и предсказания уровня глюкозы в крови.

Mehnati et al. [10] разработали метод мультиспектральной визуализации в ближней инфракрасной области спектра для оптической дифференциации сосудов, основываясь на разнице концентрации гемоглобина в области длин волн 600–800 нм, с целью использования данной методики для определения местоположения целевых сосудов для маммографии. Определялась разница в степени поглощения гемоглобина. Также

проводилось исследование пациентов с опухолью молочной железы для определения возможности использования уровня гипоксии клеток при ангиогенезе для выявления рака. Использовался специальный аппарат для спектроскопии в ближнем ИК-диапазоне *in vitro* для измерения объема крови и концентрации гемоглобина в крови [11]. Исследования показали, что при мониторинге показателей общего гемоглобина и гипоксии чувствительность и специфичность обнаружения рака могут достигать 60,3% и 85,3% соответственно для небольших непальпируемых опухолей, а для больших опухолей как чувствительность, так и специфичность превышали 90% [12].

Метод ближней ИК-спектроскопии также можно использовать для быстрого неразрушающего определения уровня гемоглобина в растворе гемоглобина [13] и в суспензиях эритроцитов в пакетах с кровью с ошибкой менее 3 г/л [14].

Средний ИК-диапазон (4000–400 см^{-1}) электромагнитного спектра содержит основные колебательные частоты многих представляющих интерес биомолекул и является крайне информативным. Наиболее важными спектральными областями являются область колебаний двойных связей (2000–500 см^{-1}) и область отпечатков пальцев (1500–600 см^{-1}); первая связана с растяжением С=C, С=N и С=O, тогда как вторая идентифицирует скелетные колебания, то есть колебания молекулы как целого [15]. Вклад в спектр вносят колебания функциональных групп белков, в частности пептидных связей на полосе 1650 см^{-1} , амид I, валентные колебания С=O связей), 1540 см^{-1} , амид II, валентные колебания N-H связей, липиды, 1740 см^{-1} , колебания С=O связей ненасыщенных жирных кислот, и колебания PO_2 ДНК обычно проявляются в области волновых чисел 1240 см^{-1} (асимметричные колебания). Положение и интенсивность полос поглощения определяются природой и концентрацией компонентов, а также их молекулярной конформацией [16]. Следовательно, спектральный анализ в средней ИК области определяет клеточную иерархию на основе белкового, липидного и углеводного состава и/или конформационных изменений ДНК [17].

ИК-спектроскопия в средней области уже используется для распознавания доброкачественных и злокачественных опухолей в образцах тканей молочной железы [18, 19], толстой кишки [20], легких [21], простаты [22] и шейки матки [23]. В работе Santosh Prabhakar et. al. было проведено исследование сухих мазков крови пациентов с лейкемией. Подготовка проб в данной работе очень проста и не требует использования антикоагулянта для сохранения образцов крови, что является одним из преимуществ метода. Изготавливались толстые мазки крови на предметном стекле и высушивались на воздухе. Высушивание необходимо ввиду сильного поглощения ИК-излучения в используемой области спектра [24]. Спектры пациентов с лейкемией и здоровых доноров были получены в области волновых чисел от 900 см^{-1} до 2000 см^{-1} . Полученные результаты показали отличие полос белков, липидов, углеводов и нуклеиновых кислот раковых образцов от нормальных. В спектре, как и ожидалось, преобладали две полосы поглощения в области 1643–1550 см^{-1} , известные как амид I и амид II, в основном отвечающие за колебания молекул белка – гемоглобина [25]. В исследованиях Ollesch, J. был проведен спектроскопический анализ сыворотки и плазмы крови пациентов с немелкоклеточным раком легких. Данные были проанализированы с использованием автоматической спектроскопической системы с алгоритмами распознавания образов, такими как перекрестная проверка Монте-Карло, линейный дискриминантный анализ. Анализ был ограничен пиком, которые авторы считают подходящими маркерами для определения рака, соответствующим растяжению С–Н в области 2800–3200 см^{-1} и областью отпечатков пальцев. Точность метода достигала 79% [26]. Другие авторы предлагают возможность раннего выявления лейкоза у детей только на основании анализа сыворотки крови. Было показано, что фазовый сдвиг в спектральном диапазоне 1050–1042 см^{-1} коррелирует с количеством лейкоцитов, а также с количеством бластных клеток у пациентов с лимфобластным лейкозом, в отличие от образцов, полученных

от здоровых доноров, возникающих из-за различия в сыворотке, имеющих aberrантные пути метаболизма, включая гликолиз, цикл трикарбоновых кислот, изменения липопротеинов, метаболизм холина и жирных кислот [27].

ИК-спектроскопия в средней области спектра также используется как система контроля качества при хранении препаратов крови. Так, было показано, что плазма, хранившаяся без эритроцитов, не показала изменений в течение 14-дневного периода хранения, что указывает на ограниченную деградацию образцов. Напротив, плазма, хранящаяся с другими компонентами крови, демонстрировала визуальные и спектроскопические признаки деградации, включая увеличение полос амидов I и II гемоглобина и полос, отвечающих за колебания функциональных групп липидов [28]. При помощи ИК-микроспектроскопии, проводимой на отдельных клетках крови, подвергнутых принудительной оксигенации (обработке кислородом) [29], выявляли изменения в составе крови, вызванные возрастными изменениями. Авторы говорят о возможности определения возраста с точностью ± 15 лет. Анализ показывает, что наибольшие спектральные изменения с возрастом связаны с изменениями полос гемоглобина [30]. Более того, при помощи ИК-спектроскопии возможно проводить исследования конформационных изменений в α и β структурах белка гемоглобина [31]. Судебно-медицинские исследования показали существенное влияние времени хранения и экспозиции на спектральные свойства образцов крови. Была выявлена зависимость интенсивности пика оксигемоглобина от времени, прошедшего со времени сбора крови [32].

Таким образом, ИК-спектроскопия является мощным инструментом для исследования биологических образцов, метод крайне эффективен при исследовании различных биологических жидкостей, в частности крови, и не требует сложной пробоподготовки. С ее помощью можно выявлять изменения, происходящие как в клетках, так и непосредственно в плазме крови, также выявлять конформационные изменения, возникающие в структуре белков.

Рак почки (почечно-клеточный рак (ПКР), гипернефрома) – гетерогенная группа злокачественных опухолей, которые развиваются из клеток проксимальных извитых канальцев почки (паренхимы почки). Ежегодно в мире регистрируют приблизительно 210–250 тыс. новых случаев заболевания ПКР, что составляет 2–3% в структуре злокачественных новообразований у взрослых. В России среди опухолей мочеполовой системы ПКР занимает 2-е место после злокачественных новообразований предстательной железы и 1–3-е место по темпам роста заболеваемости [33].

Согласно П. Л. Криспен и др., линейная скорость роста опухоли почки составляет в среднем 2,5 мм в год [34]. Однако было замечено, что при проведении хирургической резекции опухоли почки у пациентов нередко обнаруживаются образования, размеры которых значительно больше тех, которые были спрогнозированы. Например, опухоли стадии T2 размерами 7–10 см с такой скоростью должны расти в течение 25–40 лет, что противоречит анамнестическим данным [35].

Причины и механизмы такого резкого увеличения размеров почечных образований на данный момент остаются неясными. В связи с этим было выдвинуто предположение о «взрывном» росте опухоли почки. Предположительно, такому росту способствует повреждение почечной артерии, во время которого кровь под высоким давлением выбрасывается в паренхиму почки – возникает гематома, способствуя диссеминации малигнизированных клеток опухоли. Повреждение артерии происходит вследствие роста опухоли («первичной» опухоли) рядом с сосудом. Размер гематомы зависит от величины давления крови в сосуде в момент ее разрыва, а также от сопротивления окружающих тканей. Возникшая в результате разрыва артерии гематома содержит раковые клетки, хаотично разбросанные по всему ее объему. В условиях отсутствия кровотока в сформировавшейся гематоме и, следовательно, в отсутствие защитных иммунных сил организма, онкоциты, обладающие повышенным метаболическим потенциалом,

переключаются на анаэробный тип метаболизма. Вследствие чего за короткий промежуток времени формируется опухоль, размер которой соответствует размеру гематомы.

В данной работе проводится анализ образцов гематомной жидкости (ГЖ), полученных непосредственно из различных участков опухоли почки, методом ИК-спектроскопии в области волновых чисел 400–4000 см⁻¹ с целью изучения состава образцов, а также изменений, возникающих в сгустках крови с момента образования опухоли до получения образца для определения возможности оценки давности возникновения гематомы на разрезе опухоли почки.

Предполагается, что в случае «взрывного роста» опухоли происходит одновременное образование опухолевых гематом, расположенных в различных ее участках. Форменные элементы крови, такие как белки и клетки, содержащиеся в гематомах, будучи инкапсулированными в объеме опухоли и в отсутствие нормального кровотока, подвергаются структурным изменениям [35], которые можно было бы выявить при помощи метода ИК-спектроскопии. Учитывая то, что гематомные участки опухоли образовались одномоментно, можно предположить, что спектры ГЖ должны быть схожи и не содержать значимых отличий. Так, если срок образования гемосидерина во всех участках гематомы одинаков, это означает, что гематома почки возникла одномоментно – произошел «взрывной рост» опухоли. Кроме того, спектры образцов различных опухолей с различными размерами по модели «взрывного роста» могут содержать незначительные отличия, особенно в области пиков колебаний характеристических групп белков и липидов. Это может быть обусловлено тем, что гематома может иметь различные размеры в зависимости от силы «взрыва» сосуда, разрушенного «первичной» опухолью.

Материалы и методы

Объекты исследования – образцы ГЖ из 4-х различных участков опухоли почки пациентов больных раком почек, проходивших терапию в ГАУ Республики Саха (Якутия) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины им. М.Е. Николаева», г. Якутск. Было исследовано всего 20 образцов, в том числе 10 образцов ГЖ опухоли почек, полученных от 5 пациентов (по 4 образца от пациента) и 10 образцов крови контрольной группы (полученных от 10 здоровых доноров).

Взятая венозная кровь контрольной группы помещалась в вакуумную пробирку с ЭДТА в количестве 6–9 мл. Кровь хранилась при температуре 2–8 °С (холодильник 4 °С) в течение 24 часов. Образцы ГЖ, взятые из 4-х различных участков опухоли каждого пациента, помещались в пробирки без антикоагулянта сразу после резекции опухоли и также хранились в холодильнике при температуре 2–8 °С в течение 24 часов. Исследуемые образцы и образцы контрольной группы помещались на чистое, обезжиренное, сухое предметное стекло и высушивались на воздухе при комнатной температуре в течение 24 часов (тщательное высушивание образцов необходимо ввиду сильного поглощения воды в средней используемой области спектра), после чего растирались в агатовой ступке с добавлением КВг. КВг тщательно перемешивался с образцом, после чего при помощи гидравлического пресса изготавливалась таблетка для ИК-спектрометра. ИК-спектры были получены в режиме пропускания в средней ИК области спектра, в диапазоне волновых чисел от 1000 до 1750 см⁻¹ на ИК-спектрометре с Фурье преобразователем Spectrum Two (фирма Perkin Elmer (США), лаборатория биофизики и медицинской физики Физико-технического института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова). Полученные спектры обрабатывались при помощи программного обеспечения OriginPro 2018 (сглаживание, нормировка, вычитание базовой линии проводились по 10 точкам). Ввиду того, что не было возможности поддерживать единообразие в соотношениях между количеством КВг и количеством образца, для сравнения пиков спектров производилась нормировка по пику колебаний карбонильной группы (1650 см⁻¹).

Пол, возраст, диагноз и размеры опухолей пациентов указаны в табл. 1.

Таблица 1

Данные пациентов

Table 1

Patient data

№	Пациент	Пол	Возраст	Размер опухоли	Диагноз
1	Пациент № 1	Ж	68	4,3x4,4x4,8 см	Светлоклеточный рак
2	Пациент № 2	М	74	4,8x3,5x4,9 см	Гипернефрома (ПКР)
3	Пациент № 3	Ж	61	6,0x5,2x4,6 см	Светлоклеточный рак
4	Пациент № 4	Ж	49	3 см в диаметре	Ангиомиолипома
5	Пациент № 5	Ж	64	1,4x1,5x1,4см	-

Сравнение усредненных спектров контрольной группы и спектров ГЖ проводилось методом Манна–Уитни ввиду небольшой выборки. Для сравнения спектров ГЖ от разных пациентов использовали статистические методы Краскела–Уоллеса и Манна–Уитни. Для определения корреляции между размером опухоли и интенсивностью пика пропускания ν_{PO} колебаний фибриногена использовался метод Спирмена.

Результаты

Типичный спектр гематомной жидкости в сравнении со спектром контрольной группы показан на рис. 1. Спектр состоит из большого количества полос колебаний разных молекул. Отнесение ИК- колебательных полос с соответствующими литературными данными указано в таблице 2 [35–44].

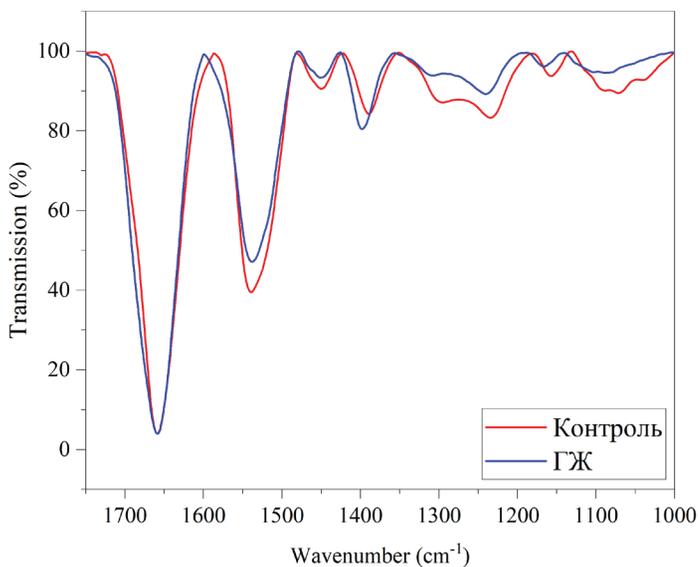


Рис. 1. Сравнение ИК-спектров ГЖ и образцов крови контрольной группы

Fig. 1. Comparison of IR spectra of DST and blood samples of the control group

Таблица 2

Характеристические частоты ИК-спектров гематомной жидкости

Table 2

Characteristic frequencies of IR-spectrum of the haematoma fluid

Волновое число (см ⁻¹)	Тип колебаний	Отнесение пиков ИК – спектра гематомной жидкости
1641–1660	$\nu\text{C}=\text{O}$	Амид I, гемоглобин (насыщенное кислородом состояние гемоглобина)
1539–1546	δNH , νCN	Амид II, триптофан, дезоксигенированное состояние гемоглобина, метгемоглобин
1452 (1460)	δCH_3	Липиды, белки
1380–1410	$\nu\text{C}-\text{H}$	Липиды, белки, карбоангидраты
1300–1320 (1300)	$\nu\text{C}-\text{N}$	Липиды, аденин
1243 (1260)	νPO	Фибрин
1155–1185	νCO , $\nu\text{C}-\text{C}$	Белки (также каротиноиды), гликоген
1070	νCN , νPO_2	Фосфолипиды и белки

ν – валентные колебания, δ – деформационные колебания

Так, на ИК-спектрах ГЖ были обнаружены полосы валентных колебаний жирных кислот, деформационные колебания углеродных связей белков и липидов, полосы амида I и II, отвечающие за колебания карбонильной группы и NH группы пептидной связи, полосы деформационных колебаний CO связей глюкозы и полосы колебаний холестерина, а также колебаний группы PO фосфолипидов и белков.

Для определения информативных пиков было проведено сравнение усредненных спектров ГЖ 5 пациентов с усредненным спектром образцов контрольной группы методами Краскела–Уоллеса и методом Манна–Уитни. Считалось, что гематомная часть опухоли возникает вследствие повреждения кровеносного сосуда и в основном состоит из крови. Сравнение спектров ГЖ и крови здоровых доноров проводилось для выявления изменений в составе крови содержащейся в гематомных участках опухоли. Заметные отличия в спектрах наблюдаются на полосах колебаний Амида I и Амида II. Так, наблюдается уширение указанных полос, что указывает на то, что исследуемые клетки являются уже неживыми. Сравнение состава образцов проводилось по интенсивности пиков спектров (рис. 2).

Было выявлено отличие в интенсивностях пиков в области волновых чисел выше трех тысяч обратных сантиметров, возникающее, скорее всего, из-за большого количества воды в образце, что говорит о недостаточно тщательном высушивании, вследствие чего пики выше трех тысяч не рассматривались в качестве информативных.

Статистически значимые отличия по интенсивности пиков ($p < 0,05$) были выявлены в области волновых чисел 1550, 1452 (1460) и 1300–1320 (1300) см⁻¹, отвечающих за колебания Амида II (деоксигенированного состояния гемоглобина, метгемоглобина) ($p = 0,019$), валентные колебания CN групп липидов ($p = 0,014$) и деформационные колебания CH₃ группы белков ($p = 0,017$) (рис. 2), что говорит об изменениях, возникающих в жидкости, полученной из опухоли почек, таких как изменения в состоянии гемоглобина, например, образование метгемоглобина и дезоксигенированного гемоглобина, а также дегградации клеточной мембраны.

Далее было проведено сравнение 4-х образцов ГЖ, полученных из различных участков опухоли почки одного пациента (рис. 3).

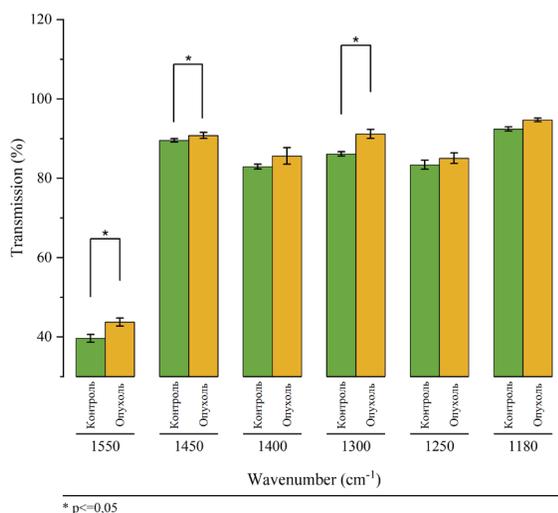


Рис. 2. Сравнение интенсивностей пропускания на определенных волновых числах
Fig. 2. Comparison of transmission intensities at specific wave numbers

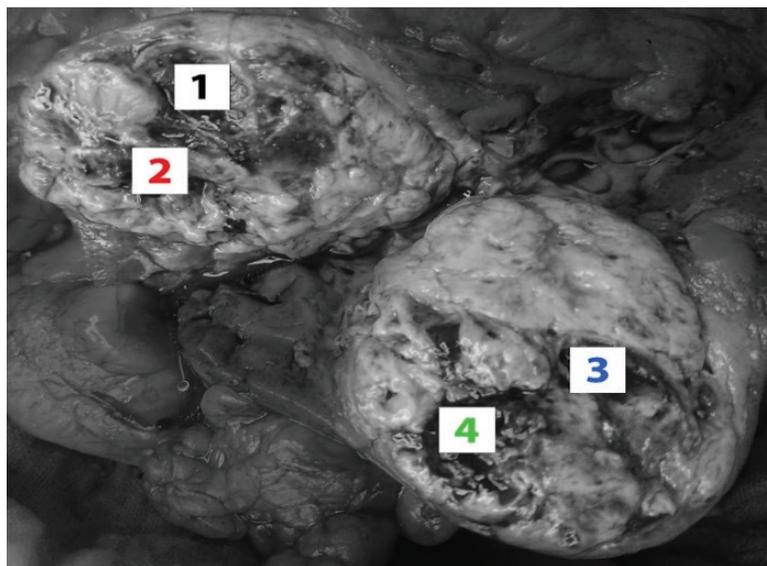


Рис. 3. Гематомные участки опухоли почки
Fig. 3. Haematoma areas of a kidney tumour

Предполагается, что, если образцы гематомы в опухоли возникли в одно и то же время, спектры из различных участков должны быть схожи, что и наблюдается между всеми участками отдельно взятых опухолей. Значимых отличий между образцами, полученными из одной опухоли, не было обнаружено, то есть, гематомные участки опухоли возникли в одно и то же время (рис. 4).

Сравнение усредненных спектров, полученных из опухолей разных пациентов, представлено в табл. 3. Как видно из таблицы, интенсивности усредненных пиков гематомной жидкости полученных у разных пациентов с различными диагнозами и различными размерами опухолей не имеют значимых отличий.

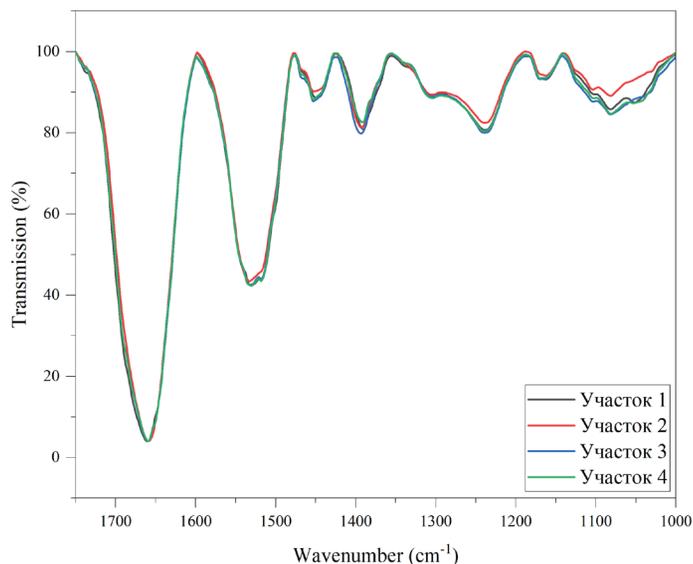


Рис. 4. Сравнение спектров ГЖ, полученных из 4-х участков опухоли
Fig. 4. Comparison of HF spectra obtained from 4 tumour sites

Таблица 3

Сравнение высот пиков спектров, полученных из ГЖ опухолей разных пациентов

Table 3

Comparison of peak heights of spectra obtained from HF of tumours from different patients

n	Волновое число	Тип колебаний	p
1	1452 (1460)	δCH_3	0,183
2	1380–1410	$\nu\text{C-H}$	0,37
3	1300–1320 (1300)	$\nu\text{C-N}$	0,06
4	1243 (1260)	νPO	0,041
5	1155–1185	$\nu\text{CO}, \nu\text{C-C}$	0,07

Отличия статистически значимы при $p < 0,05$

Статистически значимое отличие было обнаружено только на волновом числе 1243 cm^{-1} , отвечающем за валентные колебания соединения фосфора и кислорода, отвечающих за колебания νPO группы фибрина – высокомолекулярного белка, образующегося из фибриногена плазмы крови под действием фермента тромбина (рис. 5).

Был проведен корреляционный анализ методом Спирмена. Статистически значимой корреляции между размером опухоли и интенсивностью пика пропускания νPO колебаний фибриногена не было обнаружено ($p = 0,28$), хотя существует небольшая положительная корреляция (рис. 6).

Корреляционный анализ (рис. 6) между размером опухоли и интенсивностью пика пропускания νPO колебаний фибриногена не показал значительной положительной корреляции, что указывает на то, что размер опухоли не является критерием для определения «возраста» опухоли, который может быть определен значением пика пропускания νPO колебаний фибриногена.

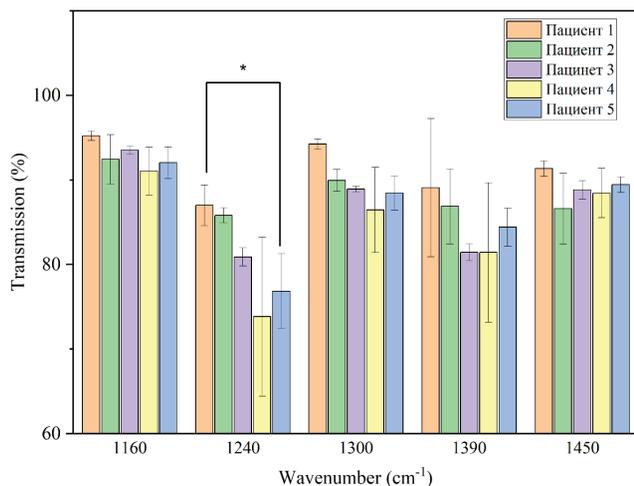


Рис. 5. Сравнение усредненных интенсивностей пиков спектров ГЖ опухолей разных пациентов
Fig. 5. Comparison of averaged peak intensities of HF spectra of tumours of different patients

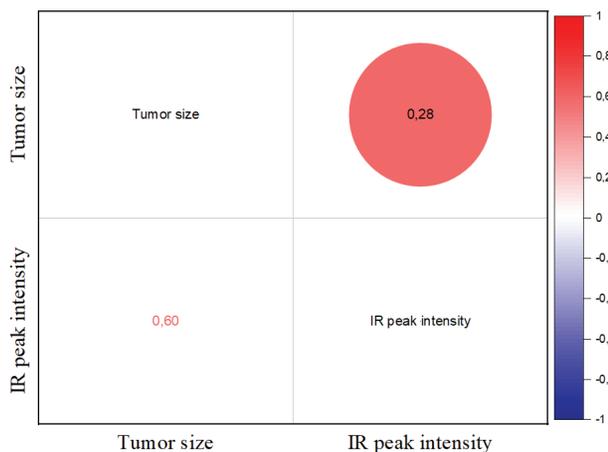


Рис. 6. Корреляционный анализ методом Спирмена между размером опухоли и интенсивностью пика пропускания ν_{PO} колебаний фибриногена.

В красном кружке указано значение p , слева снизу – значение коэффициента Спирмена

Fig. 6. Spearman correlation analysis between tumour size and peak transmission intensity of ν_{PO} fluctuations of fibrinogen. The p value is indicated in the red circle, and the Spearman coefficient value is shown at the bottom left

Закключение

Был проведен спектроскопический анализ в средней ИК-области спектра ГЖ пациентов с опухолью почки, полученных непосредственно из опухоли при проведении хирургической операции. Проведено сравнение по высоте интенсивности пиков пропускания на выбранных волновых числах (пики выбирались при сравнении спектров ГЖ и крови контрольной группы), в основном отвечающих колебаниям белков, таких как фибриноген и гемоглобин, а также липидов. Проведено сравнение спектров ГЖ различных пациентов, а также спектров ГЖ, полученной из различных участков опухоли одного и того же пациента.

При сравнении спектров крови контрольной группы и ГЖ статистически значимые отличия по интенсивности пиков были выявлены в области волновых чисел, отвечающих за колебания деоксигенированного состояния гемоглобина, метгемоглобина и других белков, а также липидов, что говорит об изменениях, возникающих в ГЖ, полученной из опухоли почек, таких как изменения в состоянии гемоглобина, например, образование метгемоглобина и дезоксигенированного гемоглобина, а также дегградации клеточной мембраны. Как и ожидалось, кровь, включая белки и мембраны клеток, будучи инкапсулированной в почечной опухоли, претерпевает значительные изменения белковых и липидных структур, что и вызывает изменения в спектрах. Следовательно, интенсивности пиков можно использовать в качестве анализа времени возникновения гематомного участка в почечной опухоли.

Спектры ГЖ, полученные из различных участков одной и той же опухоли, практически одинаковые, различия статистически не значимы, что может косвенно указывать на то, что гематомные участки возникли в одно и то же время. В случае, когда опухоль, разрастаясь, повреждала бы кровеносные сосуды в почке, постепенно создавая все новые участки гематомной жидкости, отличия в спектрах были бы заметны, чего в данном случае не наблюдается.

Сравнение спектров ГЖ различных пациентов выявило отличия только в области пика колебаний фибриногена, в связи с чем был проведен корреляционный анализ между размером опухоли и интенсивностью пика, отвечающего за колебания ν PO фибриногена, однако значимой корреляции не было выявлено. Это может указывать на то, что при повреждении кровеносного сосуда в почке опухолевой тканью образованная гематома может иметь различные размеры, возможно, в зависимости от размера поврежденного сосуда, артериального давления пациента, площади поврежденной ткани, а также с связи с другими факторами. В свою очередь кровь способствует распространению опухолевых клеток по объему почки, вызывая быстрый (намного быстрее спрогнозированного, в соответствии с предыдущими исследованиями роста почечных опухолей) рост опухоли. Следовательно, корреляции между размером опухоли и ее возрастом не будет, что мы и наблюдаем в данном случае.

Обсуждения

Все данные, полученные в ходе работы, косвенно подтверждают тезисы, выдвинутые при формировании гипотезы «взрывного роста опухоли». Но, в свою очередь, противоречащих гипотезе данных не было выявлено. Однако, ввиду небольшой выборки исследованных пациентов, а также учитывая косвенный характер полученных подтверждений, нельзя однозначно утверждать о легитимности выдвинутой гипотезы. Необходимы проведение дальнейших исследований и увеличение исследуемой выборки.

Литература

1. Ng LM, Simmons R. Infrared spectroscopy. *Analytical chemistry*, 1999;71(12):343-350.
2. Jamrógiewicz M. Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2012;66:1-10.
3. Gautam R, et al. Review of multidimensional data processing approaches for Raman and infrared spectroscopy. *EPJ Techniques and Instrumentation*, 2015;2:1-38.
4. Beć KB, Grabska J, Huck CW. Biomolecular and bioanalytical applications of infrared spectroscopy—A review. *Analytica Chimica Acta*, 2020;1133:150-177.
5. Santos F, et al. Spectroscopic features of cancer cells: FTIR spectroscopy as a tool for early diagnosis. *Current Metabolomics*, 2018;6(2):103-111.
6. Bel'Skaya LV. Use of IR spectroscopy in cancer diagnosis. A review. *Journal of Applied Spectroscopy*, 2019;86(2):187-205.

7. Uwadaira Y, et al. Development of a non-invasive blood glucose sensor using short-wavelength near-infrared spectroscopy and its application to glycemic index determination. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi= Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology*, 2011;58(3):97-104.
8. Uwadaira Y, et al. Identification of informative bands in the short-wavelength NIR region for non-invasive blood glucose measurement. *Biomedical optics express*, 2016;7(7):2729-2737.
9. Yang W, et al. Determination of NIR informative wavebands for transmission non-invasive blood glucose measurement using a Fourier transform spectrometer. *Aip Advances*, 2018;8(3):035216.
10. Mehnati P, et al. Near-infrared visual differentiation in normal and abnormal breast using hemoglobin concentrations. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2018;9(1):50.
11. Nioka S, et al. Breast cancer detection of large size to DCIS by hypoxia and angiogenesis using NIRS. *Oxygen Transport to Tissue XXXV*. Springer New York, 2013:211-219.
12. Chance B, et al. Breast cancer detection based on incremental biochemical and physiological properties of breast cancers: A six-year, two-site study1. *Academic radiology*, 2005;12(8):925-933.
13. Lazareva EN, Tuchin VV. Measurement of refractive index of hemoglobin in the visible/NIR spectral range. *Journal of biomedical optics*, 2018;23(3):035004-035004.
14. Zhang S, et al. Nondestructive measurement of hemoglobin in blood bags based on multi-pathlength VIS-NIR spectroscopy. *Scientific reports*, 2018;8(1):1-9.
15. Martin FL, et al. Distinguishing cell types or populations based on the computational analysis of their infrared spectra. *Nature protocols*, 2010;5(11):1748-1760.
16. Gajjar K, et al. Diagnostic segregation of human brain tumours using Fourier-transform infrared and/or Raman spectroscopy coupled with discriminant analysis. *Analytical Methods*, 2013;5(1):89-102.
17. Walsh MJ, et al. Tracking the cell hierarchy in the human intestine using biochemical signatures derived by mid-infrared microspectroscopy. *Stem cell research*, 2009;3(1):15-27.
18. Bird B, et al. Detection of breast micro-metastases in axillary lymph nodes by infrared micro-spectral imaging. *Analyst*, 2009;134(6):1067-1076.
19. Naumann D, Lasch P, Fabian H. Cells and biofluids analyzed in aqueous environment by infrared spectroscopy. *Biomedical vibrational spectroscopy III: Advances in research and industry*. SPIE, 2006;6093:609301.
20. Guleken Z, et al. Assessment of structural protein expression by FTIR and biochemical assays as biomarkers of metabolites response in gastric and colon cancer. *Talanta*, 2021;231:122353.
21. Bangaoil R, et al. ATR-FTIR spectroscopy as adjunct method to the microscopic examination of hematoxylin and eosin-stained tissues in diagnosing lung cancer. *PloS one*, 2020;15(5):e0233626.
22. Nsugbe E, et al. On an Affordable Approach towards the Diagnosis and Care for Prostate Cancer Patients Using Urine, FTIR and Prediction Machines. *Diagnostics*, 2022;12(9):2099.
23. Melo IMA, et al. PCR-RFLP and FTIR-based detection of high-risk human papilloma virus for cervical cancer screening and prevention. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2021;26:100993.
24. Martens H, et al. Pre-processing in biochemometrics: correction for path-length and temperature effects of water in FTIR bio-spectroscopy by EMSC. *Journal of Chemometrics: A Journal of the Chemometrics Society*, 2006;20(8-10):402-417.
25. Prabhakar S, Jain N, Singh RA. FT-IR Spectroscopy as a Bio-Diagnostic Tool for Detection of Leukemia. *Emerging Trends in Laser & Spectroscopy and Applications*, 2010th ed.; Allied Publishers: New Delhi, India, 2010:337-341.
26. Ollesch J, et al. An infrared spectroscopic blood test for non-small cell lung carcinoma and subtyping into pulmonary squamous cell carcinoma or adenocarcinoma. *Biomedical Spectroscopy and Imaging*, 2016;5(2):129-144.
27. Chaber R, et al. A preliminary study of FTIR spectroscopy as a potential non-invasive screening tool for pediatric precursor B lymphoblastic leukemia. *Molecules*, 2021;26(4):1174.
28. Martin M, Perez-Guaita D, Wood BR. ATR-FTIR spectroscopy as a quality control system for monitoring the storage of blood products. *Analytical Methods*, 2021;13(47):5756-5763.
29. Veettil TCP, et al. Characterization of freeze-dried oxidized human red blood cells for pre-transfusion testing by synchrotron FTIR microspectroscopy live-cell analysis. *Analyst.*, 2023;148(7):1595-1602.

30. Makhnii T, et al. Age-related changes in FTIR and Raman spectra of human blood. *Ukrainian Journal of Physics*, 2016;61(10):853-853.
31. Szczesny-Malysiak E, et al. Irreversible alterations in the hemoglobin structure affect oxygen binding in human packed red blood cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2020;1867(11):118803.
32. Boyd S, Bertino MF, Seashols SJ. Raman spectroscopy of blood samples for forensic applications. *Forensic science international*, 2011;208(1-3):124-128.
33. Современные подходы к иммунотерапии рака почки / Н. Е. Кушлинский, М. В. Фридман, А. А. Морозов [и др.] // *Онкоурология*. – 2018. – № 2. – С. 54–67.
34. Активное наблюдение опухолей почки, накапливающих рентгеноконтрастное вещество / П. Л. Криспен, Р. Е. Гринберг, Д. И. Чен, Р. Г. Уззо // *Онкоурология*. – 2007. – № 4. – С. 17–21.
35. Максимов, А. В. Канцерокинез – новое слово в онкологии // *Интеграция наук : междисциплинарность в медицине. ВКМиФ-2022 [Электронный ресурс] : сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 20–22 июня 2022 г. – Якутск : Издательский дом СВФУ, 2022 – 1 электрон.опт. диск. – С.125.*
36. Fomins S, et al. Photoinduced AsSeS thin film phase plates as adaptive optics mirrors for eye aberration correction. *Sixth International Conference on Advanced Optical Materials and Devices (AOMD-6). SPIE*, 2008;7142:361-366.
37. Wood BR, Stoddart PR, McNaughton D. Molecular imaging of red blood cells by raman spectroscopy. *Australian Journal of Chemistry*, 2011;64(5):593-599.
38. Kamemoto LE, et al. Near-infrared micro-Raman spectroscopy for in vitro detection of cervical cancer. *Applied spectroscopy*, 2010;64(3):255-261.
39. Stone N, et al. Raman spectroscopy for identification of epithelial cancers. *Faraday discussions*, 2004;126:141-157.
40. Petibois C, et al. Plasma protein contents determined by Fourier-transform infrared spectrometry. *Clinical Chemistry*, 2001;47(4):730-738.
41. Sheng D, et al. Comparison of serum from gastric cancer patients and from healthy persons using FTIR spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2013;116:365-369.
42. Mahadevan-Jansen A, Richards-Kortum RR. Raman spectroscopy for the detection of cancers and precancers. *Journal of biomedical optics*, 1996;1(1):31-70.
43. Zeller H, Novak P, Landgraf R. Blood glucose measurement by infrared spectroscopy. *The International journal of artificial organs*, 1989;12(2):129-135.

References

1. Ng LM, Simmons R. Infrared spectroscopy. *Analytical chemistry*, 1999;71(12):343-350.
2. Jamrógiewicz M. Application of the near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical technology. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2012;66:1-10.
3. Gautam R, et al. Review of multidimensional data processing approaches for Raman and infrared spectroscopy. *EPJ Techniques and Instrumentation*, 2015;2:1-38.
4. Beć KB, Grabska J, Huck CW. Biomolecular and bioanalytical applications of infrared spectroscopy—A review. *Analytica Chimica Acta*, 2020;1133:150-177.
5. Santos F, et al. Spectroscopic features of cancer cells: FTIR spectroscopy as a tool for early diagnosis. *Current Metabolomics*, 2018;6(2):103-111.
6. Bel'Skaya LV. Use of IR spectroscopy in cancer diagnosis. A review. *Journal of Applied Spectroscopy*, 2019;86(2):187-205.
7. Uwadaira Y, et al. Development of a non-invasive blood glucose sensor using short-wavelength near-infrared spectroscopy and its application to glycemic index determination. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi= Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology*, 2011;58(3):97-104.
8. Uwadaira Y, et al. Identification of informative bands in the short-wavelength NIR region for non-invasive blood glucose measurement. *Biomedical optics express*, 2016;7(7):2729-2737.

9. Yang W, et al. Determination of NIR informative wavebands for transmission non-invasive blood glucose measurement using a Fourier transform spectrometer. *Aip Advances*, 2018;8(3):035216.
10. Mehnati P, et al. Near-infrared visual differentiation in normal and abnormal breast using hemoglobin concentrations. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2018;9(1):50.
11. Nioka S, et al. Breast cancer detection of large size to DCIS by hypoxia and angiogenesis using NIRS. *Oxygen Transport to Tissue XXXV*. Springer New York, 2013:211-219.
12. Chance B, et al. Breast cancer detection based on incremental biochemical and physiological properties of breast cancers: A six-year, two-site study¹. *Academic radiology*, 2005;12(8):925-933.
13. Lazareva EN, Tuchin VV. Measurement of refractive index of hemoglobin in the visible/NIR spectral range. *Journal of biomedical optics*, 2018;23(3):035004-035004.
14. Zhang S, et al. Nondestructive measurement of hemoglobin in blood bags based on multi-pathlength VIS-NIR spectroscopy. *Scientific reports*, 2018;8(1):1-9.
15. Martin FL, et al. Distinguishing cell types or populations based on the computational analysis of their infrared spectra. *Nature protocols*, 2010;5(11):1748-1760.
16. Gajjar K, et al. Diagnostic segregation of human brain tumours using Fourier-transform infrared and/or Raman spectroscopy coupled with discriminant analysis. *Analytical Methods*, 2013;5(1):89-102.
17. Walsh MJ, et al. Tracking the cell hierarchy in the human intestine using biochemical signatures derived by mid-infrared microspectroscopy. *Stem cell research*, 2009;3(1):15-27.
18. Bird B, et al. Detection of breast micro-metastases in axillary lymph nodes by infrared micro-spectral imaging. *Analyst*, 2009;134(6):1067-1076.
19. Naumann D, Lasch P, Fabian H. Cells and biofluids analyzed in aqueous environment by infrared spectroscopy. *Biomedical vibrational spectroscopy III: Advances in research and industry*. SPIE, 2006;6093:609301.
20. Guleken Z, et al. Assessment of structural protein expression by FTIR and biochemical assays as biomarkers of metabolites response in gastric and colon cancer. *Talanta*, 2021;231:122353.
21. Bangaoil R, et al. ATR-FTIR spectroscopy as adjunct method to the microscopic examination of hematoxylin and eosin-stained tissues in diagnosing lung cancer. *PloS one*, 2020;15(5):e0233626.
22. Nsugbe E, et al. On an Affordable Approach towards the Diagnosis and Care for Prostate Cancer Patients Using Urine, FTIR and Prediction Machines. *Diagnostics*, 2022;12(9):2099.
23. Melo IMA, et al. PCR-RFLP and FTIR-based detection of high-risk human papilloma virus for cervical cancer screening and prevention. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 2021;26:100993.
24. Martens H, et al. Pre-processing in biochemometrics: correction for path-length and temperature effects of water in FTIR bio-spectroscopy by EMSC. *Journal of Chemometrics: A Journal of the Chemometrics Society*, 2006;20(8-10):402-417.
25. Prabhakar S, Jain N, Singh RA. FT-IR Spectroscopy as a Bio-Diagnostic Tool for Detection of Leukemia. *Emerging Trends in Laser & Spectroscopy and Applications*, 2010th ed.; Allied Publishers: New Delhi, India, 2010:337-341.
26. Ollesch J, et al. An infrared spectroscopic blood test for non-small cell lung carcinoma and subtyping into pulmonary squamous cell carcinoma or adenocarcinoma. *Biomedical Spectroscopy and Imaging*, 2016;5(2):129-144.
27. Chaber R, et al. A preliminary study of FTIR spectroscopy as a potential non-invasive screening tool for pediatric precursor B lymphoblastic leukemia. *Molecules*, 2021;26(4):1174.
28. Martin M, Perez-Guaita D, Wood BR. ATR-FTIR spectroscopy as a quality control system for monitoring the storage of blood products. *Analytical Methods*, 2021;13(47):5756-5763.
29. Veettil TCP, et al. Characterization of freeze-dried oxidized human red blood cells for pre-transfusion testing by synchrotron FTIR microspectroscopy live-cell analysis. *Analyst.*, 2023;148(7):1595-1602.
30. Makhnii T, et al. Age-related changes in FTIR and Raman spectra of human blood. *Ukrainian Journal of Physics*, 2016;61(10):853-853.
31. Szczesny-Malysiak E, et al. Irreversible alterations in the hemoglobin structure affect oxygen binding in human packed red blood cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 2020;1867(11):118803.

32. Boyd S, Bertino MF, Seashols SJ. Raman spectroscopy of blood samples for forensic applications. *Forensic science international*, 2011;208(1-3):124-128.
33. Kushlinskii NE, Fridman MV, Morozov AA, et al. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. *Onkourologiya = Cancer Urology*, 2018;14(2):54–67.
34. Crispin PL, Greenberg RE, Chen DYT, et al. Active surveillance of enhancing renal tumors. *Onkourologiya = Cancer Urology*, 2007;(4):17–21.
35. Maksimov AV. Carcokinesis – a new word in oncology. Integration of sciences: interdisciplinarity in medicine. VKMiF-2022 [Electronic resource]: collection of abstracts of the All-Russian scientific-practical conference with international participation. 20 -22 June 2022. Yakutsk: Publishing House NEFU, 2022:125.
36. Fomins S, et al. Photoinduced AsSeS thin film phase plates as adaptive optics mirrors for eye aberration correction. Sixth International Conference on Advanced Optical Materials and Devices (AOMD-6). SPIE, 2008;7142:361-366.
37. Wood BR, Stoddart PR, McNaughton D. Molecular imaging of red blood cells by raman spectroscopy. *Australian Journal of Chemistry*, 2011;64(5):593-599.
38. Kamemoto LE, et al. Near-infrared micro-Raman spectroscopy for in vitro detection of cervical cancer. *Applied spectroscopy*, 2010;64(3):255-261.
39. Stone N, et al. Raman spectroscopy for identification of epithelial cancers. *Faraday discussions*, 2004;126:141-157.
40. Petibois C, et al. Plasma protein contents determined by Fourier-transform infrared spectrometry. *Clinical Chemistry*, 2001;47(4):730-738.
41. Sheng D, et al. Comparison of serum from gastric cancer patients and from healthy persons using FTIR spectroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2013;116:365-369.
42. Mahadevan-Jansen A, Richards-Kortum RR. Raman spectroscopy for the detection of cancers and precancers. *Journal of biomedical optics*, 1996;1(1):31-70.
43. Zeller H, Novak P, Landgraf R. Blood glucose measurement by infrared spectroscopy. *The International journal of artificial organs*, 1989;12(2):129-135.

ПАВЛОВ Александр Николаевич – н. с. лаборатории «Радиационные технологии» ФТИ, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова».

E-mail: Alpavlov@mail.ru

Alexander N. PAVLOV – Researcher at the Laboratory of Radiation Technologies, Institute of Physics and Technology, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.

МАКСИМОВ Александр Васильевич – к. м. н., зав. урологическим отделением, ГАУ РС (Я) «Республиканская больница №1 – Национальный центр медицины имени М.Е. Николаева».

E-mail: maximov_alex1971@mail.ru

Alexander V. MAKSIMOV – Cand. Sci. (Medicine), Head of the Urological Department of the M.E. Nikolaev Republic Hospital No. 1 – the National Center of Medicine.

МАМАЕВА Саргылана Николаевна – к. ф.-м. н., доцент, зав. каф. общей и экспериментальной физики ФТИ, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова».

E-mail: sargylana_mamaeva@mail.ru

Sargylana N. МАМАЕВА – Cand. Sci. (Phys. & Math.), Assoc. Prof., Head of the Department of General and Experimental Physics, Institute of Physics and Technology, M.K. Ammosov North-Eastern Federal University.

МАКСИМОВ Георгий Владимирович – д. б. н., профессор кафедры биофизики Биологического факультета, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

E-mail: gmaksimov@mail.ru

Georgy V. MAXIMOV – Dr. Sci. (Biology), Prof. of the Department of Biophysics, Faculty of Biology, M.V. Lomonosov Moscow State University.