

Сопоставление результатов математического моделирования зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением, основанного на экспериментальных и клинических данных

Г.С. Валова¹, А.Е. Акулов^{1,2,3}, О.Б. Богомякова^{1,2}, А.А. Тулупов^{1,2}, А.А. Черевко¹

¹ Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 15

² Институт «Международный томографический центр» СО РАН

630090, г. Новосибирск, ул. Институтская, 3а

³ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 10

Резюме

Цель исследования – сопоставить результаты математического моделирования зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением у людей и животных на основе уравнений многокомпонентной пороупругой фильтрации для паренхимы головного мозга. **Материал и методы.** Рассмотрены две группы животных по четыре самца мышей инбредных линий C57Bl/6 и BALB/c в возрасте 12 недель и группа из четырех человек – здоровых добровольцев. Изображения головного мозга и ликворной системы мышей получены с помощью горизонтального МР-томографа 11,7 Тл, обследование группы людей выполнено на МР-томографе Ingenia 3,0 Тл. В качестве геометрии для математического моделирования выбран аксиальный срез на уровне –0,5 мм от брегмы в группах мышей и фронтальный срез на уровне середины тел боковых и третьего желудочков, кзади от отверстий Монро, у людей. Моделирование выполнено на основе стационарной математической модели многокомпонентной пороупругой фильтрации. Для сопоставления полученных результатов построена множественная линейная регрессия среднего смещения стенки желудочков на параметры взаимодействия жидких сред. Сравнение коэффициентов регрессии проведено с применением непараметрического дисперсионного анализа на основе критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна с поправкой Холма. **Результаты.** Продемонстрировано качественное совпадение поведения капиллярного давления и среднего смещения стенки желудочков для группы людей и групп мышей. Достоверных различий между двумя линиями животных не обнаружено. Для животных, характеризующихся малыми размерами желудочков (BALB/c), наблюдается большее сходство с людьми, чем для генетической линии с гипертрофированными желудочками (C57Bl/6). Значительное отличие между людьми и мышами наблюдается только для капиллярно-венозного взаимодействия. **Заключение.** Низкая дисперсия внутри групп и имеющееся незначительное расхождение между ними указывают на возможность при дальнейшем накоплении эмпирических данных установления поправочных коэффициентов модели для животных, что приведет ее в большее соответствие с моделью для людей. Проанализированные модели в достаточной мере сопоставимы между собой.

Ключевые слова: многофазная пороупругость, МРТ, лабораторные животные, патологии церебральной циркуляции, численное моделирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-11-00264.

Автор для переписки: Валова Г.С., galinayankova2703@gmail.com

Для цитирования: Валова Г.С., Акулов А.Е., Богомякова О.Б., Тулупов А.А., Черевко А.А. Сопоставление результатов математического моделирования зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением, основанного на экспериментальных и клинических данных. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):15–22. doi: 10.18699/SSMJ20240102

Comparison of the mathematical modelling results of the relationship between cerebral ventricular size and capillary pressure based on experimental and clinical data

G.S. Valova¹, A.E. Akulov^{1, 2, 3}, O.B. Bogomyakova^{1, 2}, A.A. Tulupov^{1, 2}, A.A. Cherevko¹

¹ Lavrentyev Institute of Hydrodynamics of SB RAS

630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 15

² International Tomography Center of SB RAS

630090, Novosibirsk, Institutskaya st., 3a

³ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS

630090, Novosibirsk, Akademika Lavrentieva ave., 10

Abstract

Aim of the study was to compare the results of mathematical modelling of the dependence between brain ventricle size and capillary pressure for humans and animals based on the equations of multicomponent poroelastic filtration for brain parenchyma. **Material and methods.** The study included two groups of animals - 4 male mice of each inbred line C57Bl/6 and BALB/C at the age of 12 weeks – and 4 healthy volunteers. The brain and cerebrospinal fluid system images of mice were obtained using an 11.7 T horizontal MR scanner, group of humans were examined using the Ingenia 3.0 T MRI scanner. An axial section at the level of –0.5 mm from bregma in the mouse groups and a frontal slice at the level of the middle of the bodies of the lateral and third ventricles, posterior to the foramen of Monroe in the human group were chosen as the geometry for mathematical modelling. Mathematical modelling is based on the stationary mathematical model of multicomponent poroelastic filtration. Multiple linear regression of mean ventricular wall displacement on fluid media interaction parameters was constructed to compare results obtained. Regression coefficients were compared using nonparametric analysis of variance based on the Kraskel–Wallis criterion and post-hoc Dunn's criterion with Hill's correction. **Results.** A qualitative coincidence in the behavior of capillary pressure and mean ventricular wall displacement was demonstrated for the human and mouse groups. No significant differences were found between the two animal lines. For the animals characterized by small ventricular size (BALB/c), greater similarity to humans is observed than for the genetic line with hypertrophied ventricles (C57Bl/6). A significant difference between humans and mice is observed only for capillary-venous interaction. **Conclusions.** The low variance within groups and insignificant discrepancy between groups indicate the possibility of further accumulation of empirical data to establish correction coefficients of the animal model, which will bring it more in line with the model for humans. Thus, the analyzed models are sufficiently comparable with each other.

Key words: multicomponent poroelasticity, MRI, laboratory animals, pathologies of cerebral circulation, numerical modelling.

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

Financing: The research was supported by the grants the Russian Science Foundation, No 22-11-00264.

Correspondence author: Valova G.S., galinayankova2703@gmail.com

Citation: Valova G.S., Akulov A.E., Bogomyakova O.B., Tulupov A.A., Cherevko A.A. Comparison of the mathematical modelling results of the relationship between cerebral ventricular size and capillary pressure based on experimental and clinical data. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):1522. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240102

Введение

Сердечно-сосудистые и неврологические заболевания входят в пятерку лидирующих факторов человеческой смертности на планете [1]. Нарушения во взаимодействии кровеносной и ликворной систем приводят к возникновению большого числа патологических состояний головного мозга, таких как нормотензивная гидроцефалия, посттравматическая гидроцефалия, внутричерепная гипертензия, заместительная вентрикуломегалия. В диагностике патологий го-

ловного мозга приоритетное значение отведено методам компьютерной и магнитно-резонансной томографии. А при выявлении вариаций гидроцефалии чаще всего используют измерение размеров ликворных пространств, изменение их конфигурации [2, 3] и индексы Эванса и ALVI (anteroposterior diameter of the lateral ventricle index) [4, 5]. В связи с активным развитием технологий искусственного интеллекта в обозримом будущем может развиваться направление с внедрением в медицинскую практику методов

математического моделирования как дополнительного критерия оценки – так, искусственный интеллект может быстро проводить математическое моделирование патологии и представлять к суждению врача дополнительную информацию или «альтернативное мнение». Определение размеров и морфологии желудочков головного мозга и их взаимосвязи с капиллярным давлением – один из частных случаев такого развития.

На этапе развития математическое моделирование нуждается в эмпирических данных, которые могут быть получены как на пациентах, так и на животных модельных объектах. Томограммы пациентов разных когорт по здоровью являются удобной исходной точкой для моделирования нормы и патологии. Данный подход многим притягателен, поскольку перспективен для прямого практического внедрения, вместе с тем он все же имеет и ограничения: невозможны полноценная валидация и прямое экспериментальное манипулирование. В связи с этим возрастает роль построения математических моделей на животных. Наиболее востребованными модельными организмами по соотношению цены и соответствия физиологии человека на данный момент являются лабораторные мыши [6]. Существует большое разнообразие генетических линий мышей, различающихся по многим физиологическим параметрам, в том числе по размеру желудочков головного мозга. В работе выбраны две контрастные по этому показателю инбредные линии: C57Bl/6 и BALB/c.

Топологии головного мозга лабораторной мыши и человека имеют различия: мозг мыши более вытянут в рострально-окципитальном направлении, нежели в дорсовентральном, различается также положение тела в пространстве, приводящее к менее выраженным ортостатическим перепадам по сравнению с человеком. В связи с этим основной целью настоящей работы стало сопоставление результатов модельных математических расчетов для людей и животных, описывающих зависимости между размерами желудочков головного мозга и капиллярным давлением на основе уравнений многокомпонентной поропругой фильтрации для паренхимы головного мозга [7].

Материал и методы

В качестве объекта исследования использованы по четыре самца мышей инбредных линий C57Bl/6 и BALB/c в возрасте 12 недель. Рождение, содержание и все виды манипуляций с животными выполнены в SPF-виварии «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН в со-

ответствии с биоэтическими нормами Директивы Евросоюза (ECC Directive 86/609/EEC) для экспериментов на животных, а также одобрены биоэтической комиссией Института цитологии и генетики СО РАН (протокол № 138 от 30.11.2022).

Изображения головного мозга и ликворной системы получены с помощью горизонтального МР-томографа с напряженностью магнитного поля 11,7 Тл BioSpec 117/16 USR (Bruker, Германия). Сканирование животных выполнено под наркозом (1,5 % примеси изофлюрана в смеси атмосферного воздуха при скорости потока 280–300 мл/мин) при мониторинге с использованием датчиков Stony Brook (SA Instruments, США) основных показателей организма (температура тела ≈ 36 °C, частота сердечных сокращений ≈ 320 ударов в минуту, чистота дыхания ≈ 90 движений в минуту). Все изображения были T2-взвешенными и получены на объемной ^1H радиочастотной катушке (500,3 МГц, диаметр 23 мм, Bruker), с использованием импульсной последовательности RARE (Rapid Imaging with Refocused Echoes – быстрая визуализация с перефокусированными эхосигналами) с параметрами: TE – 8 мс; TE_{eff} – 24 мс; TR – 2500 мс; RARE factor – 8. Изображения получены в аксиальной проекции с параметрами: толщина среза – 0,5 мм; поле зрения – 2×2 см; матрица изображения – 256×256 пикселей; количество срезов в пакете – 32, число усреднений – 5. Продолжительность сканирования составила 6 мин 40 с. При работе с изображениями головного мозга мышей использовали программный пакет ParaVision 5.1 (Bruker), руководствуясь атласом мозга мыши [8].

Для построения геометрии ликворных пространств людей к исследованию были привлечены четыре здоровых добровольца с соблюдением международных требований, включающих информированность, добровольное согласие и конфиденциальность. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266, одобрено этическим комитетом ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН.

Критериями включения в группу добровольцев являлось отсутствие неврологических жалоб и симптоматики на момент опроса, неосложненный неврологический анамнез и отсутствие объемно-очаговых изменений головного мозга по данным МРТ. Изображения головного мозга и ликворной системы получены на МР-томографе Ingenia 3,0 Тл (Philips, США). Для

обследования использовалась головная SENSE-катушка. Протокол рутинного МР-исследования включал T2-взвешенное изображение (T2-TSE), T1-взвешенное изображение (T1W_3D_TFE), 3D_FLAIR, DWI-EPI, МР-ангиографию. Для получения геометрии ликворных пространств использовалась изовоксельная последовательность T1W_3D_TFE с параметрами: TE = 2,96 мс; TR = 6,58 мс; толщина среза – 1 мм; матрица изображения – 256×256 пикселей; количество срезов в пакете – 310. Изображения были получены во фронтальной плоскости.

В качестве области интереса (ROI) на МР-изображениях, полученных в группах мышей, выбран аксиальный срез на уровне $-0,5$ мм от брегмы, у людей – фронтальный срез на уровне середины тел боковых и третьего желудочков, кзади от отверстий Монро. Выбор срезов для людей и мышей обусловлен оптимальным отображением размеров боковых и третьего желудочков головного мозга и их повышенной вариабельностью при патологических изменениях, что также позволило сопоставить анатомию у людей и мышей.

В работе использовали стационарную математическую модель многокомпонентной пороупругой фильтрации, которая содержит уравнение для вектора перемещения мозгового вещества (u) и четыре уравнения для давления (p) четырех жидкостей: артериальная, венозная, капиллярная кровь и интерстициальная жидкость (величины с соответствующими индексами a , v , c и e). Течение всех жидкостей усредняется по пространству и моделируется как фильтрация через мозговое вещество. Предполагается, что через каждую точку паренхимы одновременно фильтруются все четыре жидкости. Фильтрация жидкостей и перемещение мозгового вещества происходят под действием пространственного перепада давления в жидкостях. В модели учитываются взаимодействия между рассматриваемыми четырьмя жидкостями, их транспорт между бассейнами пропорционален перепаду давления между бассейнами с коэффициентом пропорциональности, индивидуальным для каждого перетока (рис. 1);

параметры взаимодействия жидких сред головного мозга γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} являются коэффициентами пропорциональности для перетоков. Уравнения модели подробно описаны в статье [7]. Путем выбора числовых значений коэффициентов в уравнениях и краевых условиях модель адаптируется для описания клинических и экспериментальных данных.

Для каждого исследуемого организма проведено 50 625 расчетов значений среднего смещения стенки желудочков и капиллярного давления. С целью приведения размера желудочков к безразмерному виду величина среднего смещения стенки желудочков $\bar{u}$ нормирована на корень квадратный из площади сечения головного мозга, полученная величина обозначена $\bar{u}$. Для сопоставления математических моделей построена линейная множественная регрессия среднего смещения стенки желудочков на параметры взаимодействия жидких сред γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} и проведено статистическое сравнение коэффициентов регрессии. Модель регрессии имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \bar{u} = & \widehat{\beta}_0 + \widehat{\beta}_{ac} \cdot \psi_{ac} + \widehat{\beta}_{ce} \cdot \psi_{ce} + \widehat{\beta}_{ev} \cdot \psi_{ev} + \widehat{\beta}_{cv} \cdot \psi_{cv} + \\ & + \widehat{\beta}_{ac\ ce} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ce} + \widehat{\beta}_{ac\ ev} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{ev} + \widehat{\beta}_{ac\ cv} \cdot \psi_{ac} \cdot \psi_{cv} + \\ & + \widehat{\beta}_{ce\ cv} \cdot \psi_{ce} \cdot \psi_{cv}, \end{aligned}$$

где $\bar{u}$ – среднее смещение стенки желудочков; $\widehat{\beta}_{ij}$ – коэффициенты регрессии; ψ_{ij} – регрессоры, полученные путем преобразования параметров взаимодействия жидких сред γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} по формуле:

$$\psi_{ij} = \log \left(\frac{\gamma_{ij} - \min \gamma_{ij}}{\max \gamma_{ij} - \min \gamma_{ij}} + b \right), (i, j = \{a, c, ev\}, i \neq j).$$

Для приведения коэффициентов регрессии $\widehat{\beta}_{ij}$ к безразмерному виду каждый из них делится на сумму модулей всех коэффициентов:

$$\tilde{\beta}_i = \frac{\widehat{\beta}_i}{\sum_{j=1}^8 |\widehat{\beta}_j|}.$$

Нормированные коэффициенты $\widehat{\beta}_{ij}$ имели распределение, отличное от нормального, поэтому в статистическом анализе для сравнения трех групп (мыши линий BALB/c и C57Bl/6, люди) проводи-



Рис. 1. Схема транспорта крови и интерстициальной жидкости через вещество головного мозга

Fig. 1. The scheme of blood and interstitial fluid transport through the brain parenchyma

ли непараметрический дисперсионный анализ на основе критерия Краскела – Уоллиса и апостериорного критерия Данна с поправкой Холма. Все статистические расчеты выполнены с использованием языка статистических вычислений R [9].

Результаты и их обсуждение

Значения, полученные в ходе расчетов, отображены в виде двумерной зависимости на рис. 2, из которого видна схожая качественная картина взаимосвязи капиллярного давления и среднего смещения стенки желудочков для всех трех групп.

Результаты сопоставления всех коэффициентов регрессии между группами представлены на рис. 3. Достоверных различий между двумя линиями животных не наблюдается. Для линии BALB/c, характеризующейся малыми размерами желудочков, наблюдаются статистически значимые отличия по величине двух из восьми регрессионных коэффициентов от группы людей с нормальными размерами желудочков, для мышей линии C57Bl/6, имеющих большие размеры желудочков, – пяти из восьми.

Для оценки количественного совпадения коэффициентов регрессии рассчитана величина по-

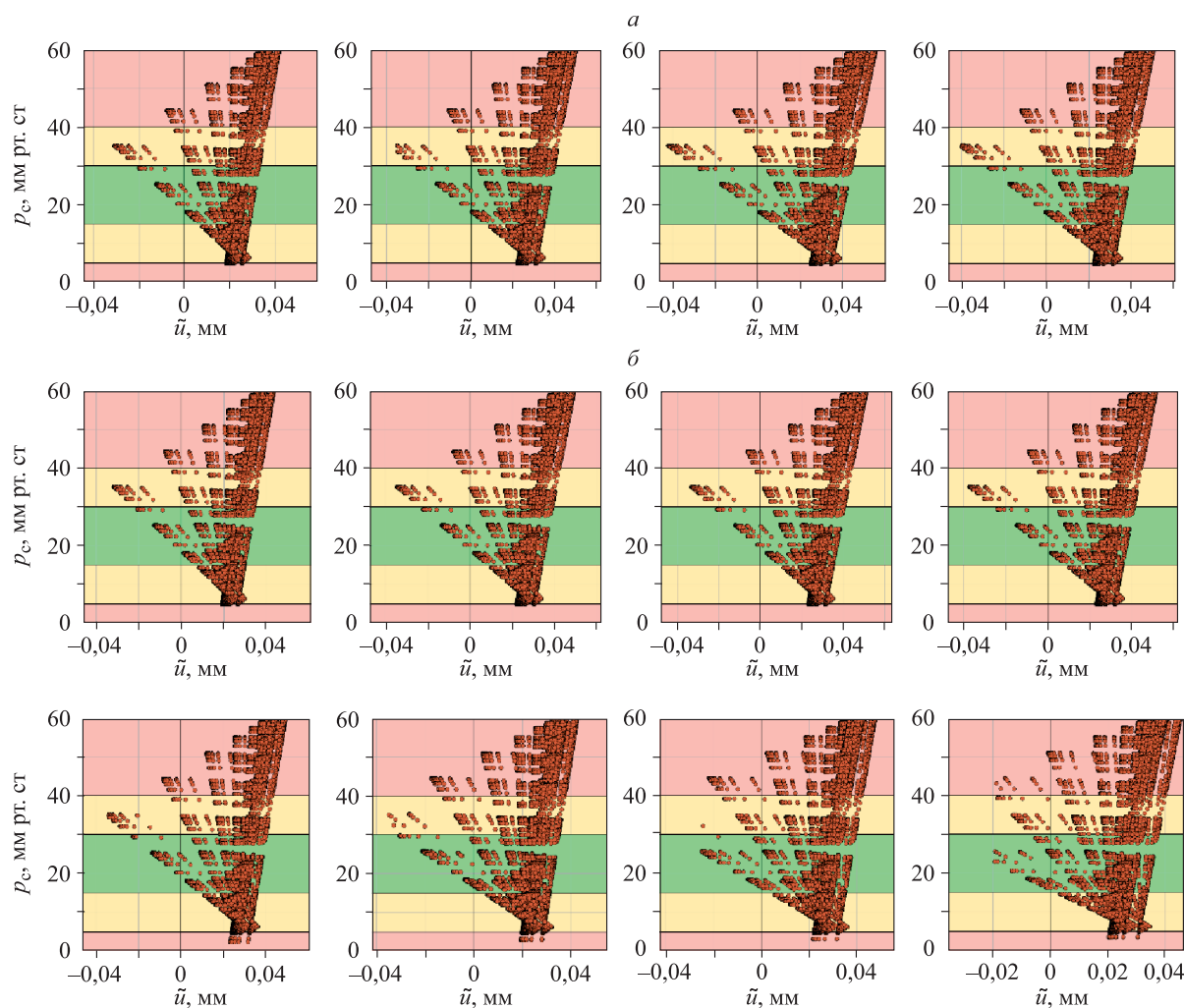


Рис. 2. Индивидуальные наборы точек, соответствующие всем выбранным значениям параметров γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} в системе координат безразмерного среднего смещения стенки желудочков $\tilde{u}$ и капиллярного давления p_c (мм рт. ст.): четырех мышей линии BALB/c (а), четырех мышей линии C57Bl/6 (б) и четырех добровольцев (в). Плоскость $(\tilde{u}, p_c)$ разделена на зоны в соответствии со значениями капиллярного давления: нормальное – зеленая зона, патологическое – желтая зона, не физиологическое – красная зона

Fig. 2. Individual point sets corresponding to all selected values of the parameters γ_{ac} , γ_{cv} , γ_{ce} , γ_{ev} in the coordinate system of the dimensionless ventricular wall mean displacement $\tilde{u}$ and capillary pressure p_c (mm Hg): 4 mice of BALB/c strain (а), 4 mice of C57Bl/6 strain (б) and 4 volunteers (в). The plane $(\tilde{u}, p_c)$ is divided into zones according to the capillary pressure values: normal – green zone, pathological – yellow zone, non-physiological – red zone

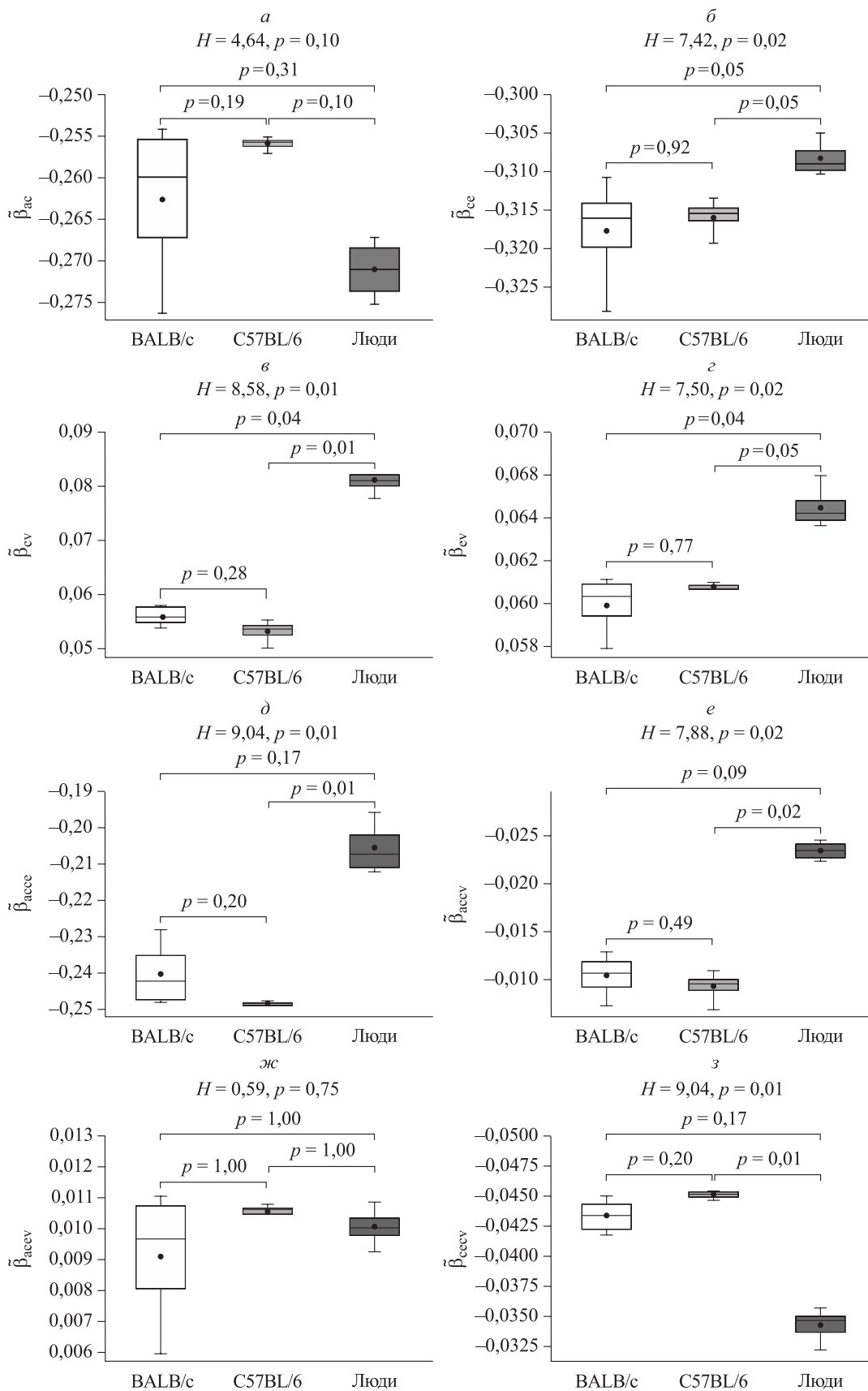


Рис. 3. Диаграммы для нормированных коэффициентов регрессии $\tilde{\beta}_{ac}$ (а), $\tilde{\beta}_{ce}$ (б), $\tilde{\beta}_{ce}$ (в), $\tilde{\beta}_{cv}$ (г), $\tilde{\beta}_{acce}$ (д), $\tilde{\beta}_{acev}$ (е), $\tilde{\beta}_{accv}$ (ж), $\tilde{\beta}_{cecv}$ (з). Отображены средние значения (жирные точки), медианы (черные линии внутри прямоугольников), интерквартильный размах (границы прямоугольника), значения, достижимые в пределах полутора интерквартильных размахов (усы). Межгрупповые попарные сравнения с помощью апостериорного критерия Данна с поправкой Холма отображены как p . В заголовках диаграмм приведены значения критерия Краскела – Уоллиса и уровень его статистической значимости p

Fig. 3. Diagrams for normalized regression coefficients $\tilde{\beta}_{ac}$ (a), $\tilde{\beta}_{ce}$ (б), $\tilde{\beta}_{ce}$ (в), $\tilde{\beta}_{cv}$ (г), $\tilde{\beta}_{acce}$ (д), $\tilde{\beta}_{acev}$ (е), $\tilde{\beta}_{accv}$ (ж), $\tilde{\beta}_{cecv}$ (з). The average values (bold dots), medians (bold black lines), interquartile range (rectangle boundaries), data achievable within one and a half interquartile ranges (whiskers) are shown. Intergroup pairwise comparisons using the post-hoc Dunn criterion with the Hill correction are displayed as p . The headings of the diagrams show the Kruskal–Wallis criterion value and its statistical significance level p

парных отличий коэффициентов между группами (таблица). В ячейках таблицы приведены величины различий между средними значениями μ_1 и μ_2 , полученные по формуле:

$$\frac{|\mu_1 - \mu_2|}{\bar{\mu}} \times 100 \%, \bar{\mu} = \frac{\mu_1 + \mu_2}{2}.$$

Из таблицы можно сделать вывод, что генетические линии мышей мало отличаются между собой по величине коэффициентов – от 0,3 до 7,3 %. При сравнении линий мышей с людьми для большинства коэффициентов различия также являются незначительными – от 1,2 до 9,4 %. В то же время коэффициенты, описывающие капиллярно-венозное взаимодействие, различаются в диапазоне от 11,6 до 43,8 %, что может указывать на различные особенности его влияния на смещение стенки желудочков у людей и мышей.

Закключение

Сопоставление результатов модельных математических расчетов для людей и животных продемонстрировало их качественное и в большинстве случаев значимое количественное совпадение. Низкая дисперсия внутри групп и имеющееся незначительное расхождение между группами указывают на возможность при дальнейшем накоплении эмпирических данных установления поправочных коэффициентов модели для животных, что приведет ее в большее соответствие с моделью для людей. Таким образом, математическая модель для мышей имеет достаточный трансляционный потенциал.

Список литературы / References

1. World Health Organization. World health statistics 2022: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>
2. Rekate H.L., Raybaud C. Radiology of Hydrocephalus: From Morphology to Hydrodynamics and Pathogenesis. In: *Pediatric Hydrocephalus*. Springer-Link, 2018. 390–449, 480–482.
3. Miskin N., Patel H., Franceschi A.M., Ades-Aron B., Le A., Damadian B.E., Stanton C., Serulle Y., Golomb J., Gonen O., Rusinek H., George A.E. Diagnosis of normal-pressure hydrocephalus: Use of traditional measures in the era of volumetric MR imaging. *Radiology*. 2017;285(1):197–205. doi: 10.1148/radiol.2017161216
4. Zhou X., Xia J. Application of Evans index in normal pressure hydrocephalus patients: a mini review. *Front. Aging Neurosci*. 2022;13:783092. doi: 10.3389/fnagi.2021.783092
5. He W., Fang X., Wang X., Gao P., Gao X., Zhou X., Mao R., Hu J., Hua Y., Xia J. A new index for assessing cerebral ventricular volume in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a comparison with Evans' index. *Neuroradiology*. 2020;62(6):661–667. doi: 10.1007/s00234-020-02361-8
6. Ye W., Chen Q. Potential applications and perspectives of humanized mouse models. *Annu. Rev. Anim. Biosci*. 2022;10:395–417. doi: 10.1146/annurev-animal-020420-033029
7. Valova G., Bogomyakova O., Tulupov A., Cherevko A. Influence of interaction of cerebral fluids on ventricular deformation: A mathematical approach. *PLoS One*. 2022;17(2):e0264395. doi: 10.1371/journal.pone.0264395

Величина попарных отличий коэффициентов регрессии между группами, %

The magnitude of pairwise differences of regression coefficients between groups, %

Группа	$\tilde{\beta}_{ac}$	$\tilde{\beta}_{ce}$	$\tilde{\beta}_{ev}$	$\tilde{\beta}_{cv}$	$\tilde{\beta}_{acce}$	$\tilde{\beta}_{acev}$	$\tilde{\beta}_{accv}$	$\tilde{\beta}_{cecv}$
BALB/c – C57Bl/6	1,3	0,3	0,8	2,6	1,7	7,3	5,8	2,1
BALB/c – Люди	1,6	1,5	4,4	18,3	7,8	5,0	38,9	11,6
C57Bl/6 – Люди	2,9	1,2	3,6	20,8	9,4	2,3	43,8	13,6

8. Ma Y., Hof P.R., Grant S.C., Blackband S.J., Bennett R., Slate L., McGuigan M.D., Benveniste H. A three-dimensional digital atlas database of the adult C57BL/6J mouse brain by magnetic resonance microscopy. *Neuroscience*. 2005;135(4):1203–1215. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.07.014
9. The R Project for Statistical Computing. Available at: <http://www.R-project.org>

Сведения об авторах:

Валова Галина Сергеевна, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0002-0782-1819, e-mail: galinayankova2703@gmail.com

Акулов Андрей Евгеньевич, к.б.н., ORCID: 0000-0001-8499-5313, e-mail: akulov_ae@ngs.ru

Богомякова Ольга Борисовна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru

Тулупов Андрей Александрович, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Черевко Александр Александрович, к.ф.-м.н., ORCID: 0000-0003-2014-854X, e-mail: cherevko@mail.ru

Information about the authors:

Galina S. Valova, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0002-0782-1819, e-mail: galinayankova2703@gmail.com

Andrey E. Akulov, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0001-8499-5313, e-mail: akulov_ae@ngs.ru

Olga B. Bogomyakova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8880-100X, e-mail: bogom_o@tomo.nsc.ru

Andrey A. Tulupov, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0002-1277-4113, e-mail: taa@tomo.nsc.ru

Alexander A. Cherevko, candidate of physical and mathematical sciences, ORCID: 0000-0003-2014-854X, e-mail: cherevko@mail.ru

Поступила в редакцию 15.09.2023

После доработки 13.11.2023

Принята к публикации 22.11.2023

Received 15.09.2023

Revision received 13.11.2023

Accepted 22.11.2023