

Новиков М.А., Титов Е.А., Вокина В.А., Соседова Л.М.

Математическая оценка результатов исследования экспрессии белков BCL-2 И CASPASE-3 при воздействии нанобиокомпозитов серебра на природной и синтетической матрицах

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»
(665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3, Россия)

Резюме

Использование многофакторного дискриминантного анализа позволяет определить наиболее информативные показатели, различающие морфофункциональное состояние нервной ткани в изучаемых группах, которое определялось по уровню экспрессии про- и антиапоптотических белков caspase-3 и bcl-2. Исходные данные для проведения дискриминантного анализа были получены в результате двухэтапного эксперимента. Введение различных доз нанобиокомпозитов на матрице природного полимера арабиногалактана и синтетического полимера поли-1-винил-1,2,4-триазола осуществлялось перорально в течение 9 дней. Установлено, что наиболее отличающимся по дифференцирующим признакам, характеризующим процентное содержание клеток с экспрессией или без экспрессии того или иного белка, являлись группы, которым осуществлялось введение наночастиц серебра на матрице арабиногалактана в дозе 100 и 500 мкг/кг соответственно. Группы сравнения (контроль, «чистый» арабиногалактан без добавления наночастиц серебра и группа, получавшая коллоидное серебро) дискриминированы между собой не столь отчетливо, имея небольшое поле перекрытия, в то время как при воздействии наночастиц серебра на матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола не выявлены выраженные отличия по дифференцирующим признакам. Группы не дискриминированы между собой и имели значительное поле перекрытия.

Ключевые слова: нанокompозиты, наносеребро, апоптоз, головной мозг, дискриминантный анализ

Для цитирования: Новиков М.А., Титов Е.А., Вокина В.А., Соседова Л.М. Математическая оценка результатов исследования экспрессии белков BCL-2 И CASPASE-3 при воздействии нанобиокомпозитов серебра на природной и синтетической матрицах. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 150-155, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.22.

Mathematical Assessment of Results of Investigation of the BCL-2 and Caspase-3 Protein Expression under the Influence of Nanobiocomposites of Silver on Natural and Synthetic Matrixes

Novikov M.A., Titov E.A., Vokina V.A., Sosedova L.M.

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research
(12a mikrorayon 3, Angarsk 665827, Russian Federation)

Abstract

The aim was to assess the effect of silver nanoparticles on the expression of pro- and anti-apoptotic proteins caspase-3 and bcl-2 by discriminant analysis.

Materials and methods. 120 sexually mature outbred male rats were divided into 8 groups (pure arabinogalactan (AG), pure poly-1-vinyl-1,2,4-triazol (PVT), nanobiocomposites on the AG and PVT matrix at a dose of 100 and 500 µg/kg. The administration was done orally for 9 days. The experimental study was carried out in two stages. The first stage included the examination of animals immediately after the end of the exposure of the studied substances (early period), the second stage – a survey 6 months after the end of the exposure (the long-term period).

Results. The most distinguished groups were the groups that were administered silver nanoparticles on the AG matrix at a dose of 100 and 500 µg/kg.

Conclusion. Comparison of the results of the discriminant analysis allowed to fully determine the effect of silver nanoparticles on the expression of pro- and anti-apoptotic proteins caspase-3 and bcl-2 when they were introduced on the AG and PVT matrix. In the AG groups and nanobiocomposites based on it, in the feature space, it was shown that the most remote by differentiating characteristics are the groups nAG100 and nAG500. In nanocomposites on the PVT matrix, a group of animals differing in differentiating features has not been identified.

Key words: nanocomposites, silver, nanoparticles, apoptosis, brain, discriminant analyses

For citation: Novikov M.A., Titov E.A., Vokina V.A., Sosedova L.M. Mathematical assessment of results of investigation of the bcl-2 and caspase-3 protein expression under the influence of nanobiocomposites of silver on natural and synthetic matrixes. Acta biomedica scientifica, 2018, 3 (6), 150-155, DOI 10.29413/ABS.2018-3.6.22.

Разработка и применение новых лекарственных средств адресной доставки, содержащих наночастицы металлов, в последние годы приобретает всё большее значение для фундаментальной и практической

медицины. Так, в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского были синтезированы нанокompозиты, содержащие наночастицы серебра на стабилизирующих матрицах природного (арабиногалактан

(АГ)) и синтетического (поли-1-винил-1,2,4-триазол (ПВТ)) происхождения [2, 4].

Проведёнными ранее исследованиями было выявлено, что наночастицы серебра на матрице арабиногалактана вызывают повышение экспрессии проапоптотического белка caspase-3 с одновременным изменением активности антиапоптотического белка bcl-2, что косвенно может свидетельствовать об усиленной гибели клеток по апоптотическому сценарию. В сравнении с арабиногалактаном, при введении нанокompозита на синтетической основе статистически значимых изменений в уровнях экспрессии про- и антиапоптотических белков отмечено не было [6].

Результаты, описанные выше, были получены при помощи методов параметрической и непараметрической статистики. В то же время некоторые авторы рекомендуют использовать методы многомерного статистического анализа, в частности дискриминантный анализ [8]. Применение данного метода позволит уточнить полученные ранее результаты, определить наиболее информативные показатели, которые следует брать во внимание в последующих экспериментах [9, 10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить влияние наночастиц серебра на экспрессию про- и антиапоптотических белков caspase-3 и bcl-2 при помощи дискриминантного анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные подбирались в соответствии с методическими рекомендациями Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «Оценка безопасности наноматериалов» и распределялись по группам методом рандомизации. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность по весу тела ($\pm 20\%$). Животные содержались в виварии ФГБНУ ВСИМЭИ на стандартном рационе вивария в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей. Все экспериментальные исследования были выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом. Всего в эксперименте использовались 120 половозрелых белых беспородных крыс-самцов массой 180–260 г.

Введение исследуемых нанобиокompозитов осуществлялось перорально (с помощью атравматического зонда) в течение 9 дней. Первую группу обследования (контроль) сформировали животные, которым вводили по 0,5 мл дистиллированной воды. Животные второй группы (КС) получали водную дисперсию коллоидного серебра (КС), стабилизированного казеином, с содержанием серебра 8%. Животным третьей группы (АГ) вводили «чистый»

АГ без добавления наночастиц серебра в дозе, эквивалентной введению нанокompозита. Животным четвертой группы (НАГ100) вводили водный раствор аргентумарабиногалактана (НАГ) из расчёта 100 мкг серебра на 1 кг массы в 0,5 мл дистиллированной воды. Животным пятой группы (НАГ500) вводили аналогичный водный раствор НАГ из расчёта 500 мкг серебра на 1 кг массы в 0,5 мл дистиллированной воды. Животные шестой группы (ПВТ) получали в эквивалентных количествах раствор ПВТ (без наночастиц серебра). Животным седьмой группы (нПВТ100) вводили водный раствор аргентум-поли-1-винил-1,2,4-триазола (нПВТ) из расчёта 100 мкг серебра на 1 кг массы в 0,5 мл дистиллированной воды. Животные восьмой группы (нПВТ500) получали водный раствор нПВТ из расчёта 500 мкг серебра на 1 кг массы в 0,5 мл дистиллированной воды. Количество животных в каждой группе – 15 особей.

Экспериментальное исследование было проведено в два этапа. Первый этап включал обследование животных сразу после окончания воздействия изучаемых субстанций (ранний период), второй этап – обследование через 6 месяцев после окончания воздействия (отдалённый период).

Для получения исходных данных для математического анализа было проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии белков caspase-3 и bcl-2 согласно методике, описанной в нашем раннем исследовании [7]. В качестве исследуемых показателей были выбраны тёмные нейроны, а также иммунопозитивные и иммунонегативные нормальные нейроны [1]. Многофакторный дискриминантный анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 for Windows (StatSoft Inc., США) с использованием описания метода [3, 5]. В качестве информативных показателей использовались показатели процентного содержания клеток в образцах нервной ткани, экспрессирующих про- и антиапоптотический белок (caspase-3 и bcl-2) в раннем и отдалённом периодах обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведения эксперимента в группах контроля, КС, АГ, НАГ100 и НАГ500 было проанализировано 12 переменных и выявлено 7 наиболее информативных показателей ($p < 0,02$), позволивших разграничить воздействие серебра в зависимости от дозы и периода обследования. Данные показатели представлены в таблице 1. Дополнительно представлены значения критерия Фишера с соответствующими уровнями значимости переменных.

Как видно из таблицы 1, наибольший вклад в дискриминацию вносит показатель a_1 – процентное содержание нормальных клеток с экспрессией белка bcl-2 в раннем периоде обследования.

Канонические линейные дискриминантные функции K_1 и K_2 (корень 1 и корень 2) с наиболее высокой степенью значимости ($p < 0,0001$) имели следующий вид:

$$K_1 = 0,67 + 0,60 \times a_1 + 0,65 \times a_2 + 0,39 \times a_3 + 0,78 \times a_4 - 0,49 \times a_5 - 0,56 \times a_6 - 0,53 \times a_7;$$

$$K_2 = 0,89 + 0,55 \times a_1 - 0,55 \times a_2 - 0,06 \times a_3 - 0,11 \times a_4 + 0,94 \times a_5 + 0,50 \times a_6 + 1,54 \times a_7,$$

где K_1 и K_2 – значения канонической дискриминантной функции; 0,67 и 0,89 – константы; $a_{1,2,...,7}$ – числовые значения показателей проведённого обследования; 0,60, 0,65, ..., 1,54 – коэффициенты, вычисленные с помощью дискриминантного анализа.

При проверке разбивки показателей процентного содержания точность группирования составила 92,15 %.

Кроме расчёта канонических линейных дискриминантных функций, дополнительно был построен график положения объектов пяти групп в координатах первой и второй канонических дискриминантных функций. Средние значения канонических величин для каждой группы в корнях 1 и 2 представлены в таблице 2

Таблица 2
Средние значения канонических величин для групп контроля, КС, АГ, НАГ100, НАГ500 (корень 1 и корень 2)

Table 2
The mean values of canonical values for control groups, CS, AG, nAH100, nAH500 (root 1 and root 2)

Группа	Корень 1	Корень 2
Контроль	2,3	1,2
КС	2,5	1,6
АГ	2,2	-0,9
НАГ100	-1,1	-2,7
НАГ500	-5,4	1,5

На рисунке 1 представлено графическое изображение на плоскости центроидов канонических

Таблица 1
Показатели информативности признаков, включённых в канонические дискриминантные функции для групп контроля, КС, АГ НАГ100 и НАГ500

Table 1
Indicators of informative character of features included in canonical discriminant functions for control groups, CS, AG nAH100 and nAG500

№	Показатели	Критерий Фишера	p
a_1	Процентное содержание нормальных клеток с экспрессией bcl-2 в раннем периоде обследования	8,21	< 0,0001
a_2	Процентное содержание тёмных нейронов в раннем периоде обследования	8,14	< 0,0001
a_3	Процентное содержание нормальных клеток без экспрессии bcl-2 в раннем периоде обследования	8,13	< 0,0001
a_4	Процентное содержание нормальных клеток без экспрессии bcl-2 в отдалённом периоде обследования	5,66	< 0,001
a_5	Процентное содержание нормальных клеток с экспрессией caspase-3 в отдалённом периоде обследования	3,66	< 0,01
a_6	Процентное содержание тёмных нейронов в отдалённом периоде обследования	3,57	< 0,01
a_7	Процентное содержание нормальных клеток без экспрессии caspase-3 в отдалённом периоде обследования	3,55	< 0,01

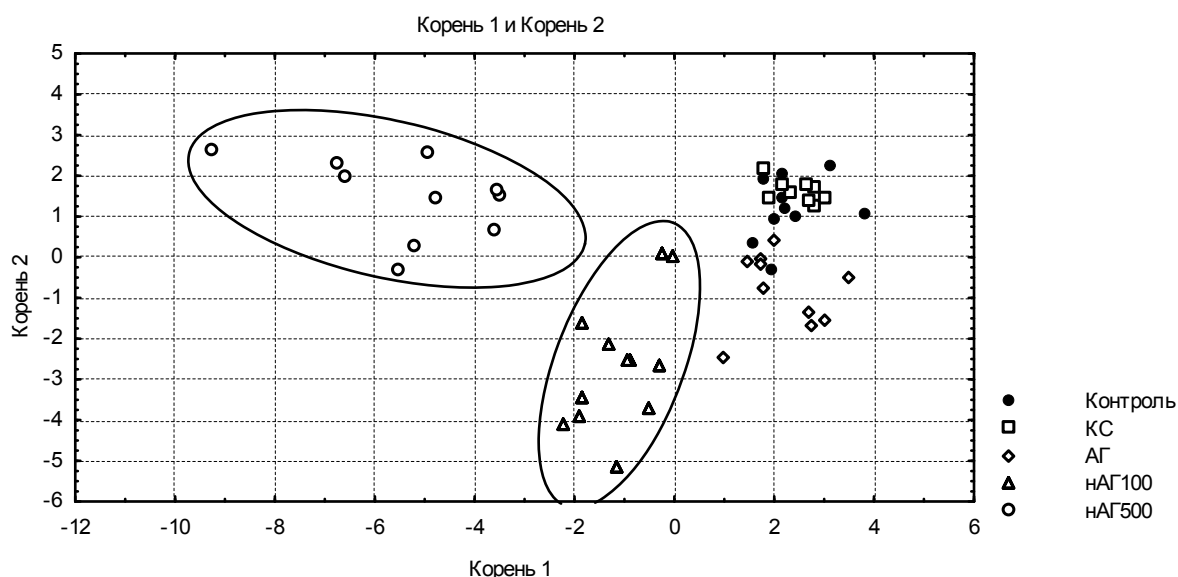


Рис. 1. Распределение групп контроля, КС, АГ, НАГ 100 и НАГ500 по показателям процентного содержания клеток.
Fig. 1. Distribution of control groups, CS, AG, NAH100 and NAG500 by the percentage of cells.

величин групп контроля, КС, АГ, нАГ100, нАГ500, по которому проанализировано относительное расположение групп в признаковом пространстве и выявлены наиболее удалённые и близко расположенные группы.

Как видно из рисунка, каждая каноническая дискриминантная функция вносит различный вклад в дискриминацию между группами. В корне 1 наблюдалась высокая степень дискриминации нАГ100 и нАГ500, имеющих отрицательные значения координат центроида в данном корне, относительно других групп. В дискриминацию между группами контроля, КС и АГ корень 1 вносил незначительный вклад, координаты этих групп располагались в положительной зоне. Вторая каноническая дискриминантная функция (корень 2) вносила более высокий вклад в дискриминацию между группами нАГ100 и нАГ500 как между собой, так и по отношению к другим группам.

Расстояние Махаланобиса между групповыми центроидами контрольной группы, КС и АГ не превышало 13,3 ($F=4,82; p<0,001$), в то время как между группами контроля и нАГ100 и нАГ500 расстояние составляет, соответственно, 32,1 ($F=12,79; p<0,0001$) и 69,7 ($F=25,23; p<0,0001$). Между группами нАГ100 и нАГ500 расстояние Махаланобиса составляло 40,9 ($F=16,3, p<0,001$). Таким образом, анализ относительного расположения групп, связанных с АГ и нанобиокомпозитами на его основе, в признаковом пространстве показал, что наиболее удалёнными по дифференцирующим признакам являются группы нАГ100 и нАГ500, находящиеся, согласно координатам центроидов, в отрицательной области оси координат.

По результатам проведения эксперимента в группах контроля, КС, ПВТ, нПВТ100 и нПВТ500 были выявлены три наиболее информативных показателя, представленные в таблице 3 вместе со значениями критерия Фишера и соответствующими уровнями значимости переменных.

Канонические линейные дискриминантные функции K_1 и K_3 (корень 1 и корень 3) имели следующий вид:

$$K_1 = 0,73 + 0,83 \times a_1 + 0,18 \times a_2 + 0,51 \times a_3;$$

$$K_3 = 0,95 + 0,39 \times a_1 + 1,02 \times a_2 - 0,05 \times a_3,$$

где K_1 и K_3 – значения канонической дискриминантной функции; 0,73 и 0,95 – константы; $a_{1,2,3}$ – числовые значения показателей проведённого обследования; 0,83, 0,18, ..., 0,05 – коэффициенты, вычисленные с помощью дискриминантного анализа.

При проверке разбивки показателей процентного содержания точность группирования составила 97,87 %.

Кроме расчёта канонических линейных дискриминантных функций, построен график положения объектов пяти групп в координатах первой и третьей канонических дискриминантных функций (они имеют наиболее высокую степень значимости ($p < 0,0001$)). Средние значения канонических величин для каждой группы в корне 1 и корне 3 представлены в таблице 4.

Таблица 4
Средние значения канонических величин для групп контроля, КС, ПВТ, нПВТ100 и нПВТ500 (корень 1 и корень 3)

Группа	Корень 1	Корень 3
Контроль	2,4	0,007
КС	3,0	-0,4
ПВТ	-2,2	2,6
нПВТ100	-3,8	-1,9
нПВТ500	0,9	-0,3

На рисунке 2 представлено графическое изображение на плоскости центроидов канонических величин групп контроля, КС, ПВТ, нПВТ100, нПВТ500, по которому проанализировано относительное расположение групп в признаковом пространстве и выявлены наиболее удалённые и близко расположенные группы.

Как видно из рисунка 2, ни одна каноническая дискриминантная функция не вносит существенный вклад в дискриминацию между группами. В корне 1 (горизонтальная ось) наблюдалась смешанная картина. Значения групп ПВТ и нПВТ100 близки друг к другу и располагались в отрицательной зоне с координатами, соответственно, «-2,2» и «-3,8». Значения данных групп имели высокую степень дискриминации по отношению к группе контроля и группе КС. Значения групп КС и контроля расположены в положительной зоне, с координатами, соответственно, «2,4» и «3,0». Значения группы нПВТ500 расположены в обеих зонах, о чём свидетельствовала координата её центральной точки («0,9»). При этом в исследуемых группах не наблюдалось такой высокой степени дис-

Таблица 3
Показатели информативности признаков, включённых в канонические дискриминантные функции для групп контроля, КС, ПВТ, нПВТ100, нПВТ500

Table 3
Indicators of informative character of the signs included in the canonical discriminant functions for control groups, КS, PVT, nPVT100, nPVT500

№	Показатели	Критерий Фишера	p
a_1	Процентное содержание нормальных клеток с экспрессией bcl-2 в отдалённом периоде обследования	18,34752	< 0,0001
a_2	Процентное содержание тёмных клеток с экспрессией caspase-3 в раннем периоде обследования	17,79697	< 0,0001
a_3	Процентное содержание нормальных клеток без экспрессии caspase-3 в раннем периоде обследования	5,070566	< 0,01

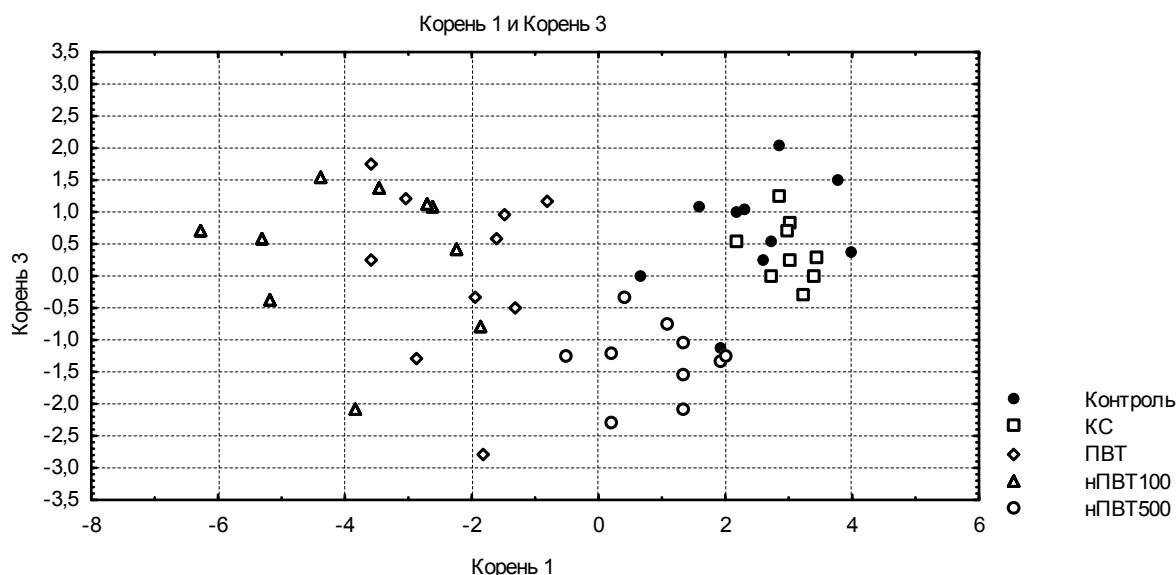


Рис. 2. Распределение групп контроля, КС, ПВТ, нПВТ100 и нПВТ500 по показателям процентного содержания клеток.
Fig. 2. Distribution of control groups, CS, HTV, nPVT100 and nPVT500 according to the percentage of cells.

криминации, которая выявлялась в группах нАГ100 и нАГ500. В корне 3 (вертикальная ось) также не наблюдалось высокой степени дискриминации, значения групп ПВТ и нПВТ100 расположены в положительной и отрицательной зонах с координатами, соответственно, «2,6» и «-1,9». Единственной группой, значения которой располагались исключительно в отрицательной зоне, была группа нПВТ500 («-0,3»). Значения остальных групп находились в околонулевой зоне, координаты их центральных точек подтверждали данную локацию («0,07» в группе контроля, «-0,4» в группе КС). Расстояние Махаланобиса между групповыми центроидами группы контроля, ПВТ и нПВТ100 составляет 31,6 ($F = 26,06; p < 0,0001$) и 47,5 ($F = 38,89; p < 0,0001$) соответственно. Между группами нПВТ100 и нПВТ500 расстояние Махаланобиса составляло 30,7 ($F = 25,15; p < 0,001$).

Таким образом, дискриминантный анализ ответной реакции клеток, экспрессирующих про- и антиапоптотические белки, при воздействии наносеребра на матрице ПВТ не позволил выделить какую-либо группу животных, отличающуюся по дифференцирующим признакам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение результатов дискриминантного анализа позволило в полной мере определить влияние наночастиц серебра на экспрессию про- и антиапоптотических белков caspase-3 и bcl-2 при введении их на матрице АГ и ПВТ. Установлено, что наиболее отличающимися по дифференцирующим признакам, характеризующим процентное содержание клеток с экспрессией или без экспрессии того или иного белка, являлись группы нАГ100 и нАГ500, в то время как при воздействии нПВТ100, нПВТ500 и ПВТ не выявлены выраженные отличия по дифференцирующим признакам.

Статья подготовлена по результатам исследований, финансируемых в рамках государственного задания.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайкова О.Н. Морфологические проявления общепатологических процессов в нервной системе. – СПб.: Изд-во «ВЕСЬ», 2015. – 157 с.
2. Грищенко Л.А. Окислительно-восстановительные реакции арабиногалактана с ионами серебра и формирование нанокмозитов // Журнал общей химии. – 2006. – Т. 76, № 7. – С. 1159–1165.
3. Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П., Жиров И.В., Наконечников С.Н., Терещенко С.Н. Методы статистической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.
4. Прозорова Г.Ф., Коржова С.А., Конькова Т.В., Ермакова Т.Г., Поздняков А.С., Сапожников А.Н., Пройдакова О.А., Сухов Б.Г., Арсентьев К.Ю., Лихошвай Е.В., Трофимов Б.А. Синтез и свойства нанокмозитов серебра и золота на матрице поли-1-винил-1,2,4-триазола // Журнал структурной химии. – 2010. – Т. 51. – С. 109–112.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
6. Рукавишников В.С., Соседова Л.М., Вокина В.А., Титов Е.А., Новиков М.А., Якимова Н.Л. Оценка нейротоксичности нанометаллов, инкапсулированных на матрице арабиногалактана // Медицина труда и промышленная экология. – 2017. – № 10. – С. 25–29.
7. Соседова Л.М., Новиков М.А., Титов Е.А. Особенности экспрессии апоптоз-регулирующих белков в нейронах белых крыс при воздействии наносеребра, инкапсулированного в полимерную матрицу // Токсикологический вестник. – 2016. – № 6. – С. 48–53.
8. Шварцман М.М. Применение дискриминантного анализа в диагностике онкозаболевания // Известия

высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. – 2004. – № 2. – С. 35–37.

9. Hutchings JC, Kendall CA, Shepherd N, Barr H, Stone N. (2010). Evaluation of linear discriminant analysis for automated Raman histological mapping of esophageal high-grade dysplasia. *J Biomed Optics*, 15 (6), 066015. doi: 10.1117/1.3512244.

10. Makinde OS, Bodunwa OK. (2016). On linear and quadratic discriminant rules. *FUTA Journal of Research in Sciences*, 12 (2), 299-306.

11. Urrechaga E, Aguirre U, Izquierdo S. (2013). Multivariable discriminant analysis for the differential diagnosis of microcytic anemia. *Anemia*, 457834. doi 10.1155/2013/457834.

REFERENCES

1. Gaikova ON. (2015). Morphological manifestations of general pathological processes in nervous system [*Morfologicheskie proyavleniya obshchepatologicheskikh protsessov v nervnoy sisteme*]. Sankt-Peterburg, 157 p. (In Russ.)

2. Grischenko LA. (2006). Oxidation-reduction reactions of arabinogalactan with silver ions and formation of nanocomposites [Okislitel'no-vosstanovitel'nye reaktsii arabinogalaktana sionami serebra i formirovanie nanokompozitov]. *Zhurnal obshchey khimii*, 76 (7), 1159-1165. (In Russ.)

3. Kochetov AG, Lyang OV, Masenko VP, Zhirov IV, Nakonechnikov SN, Tereshchenko SN. (2012). Methods of statistical processing of medical data: Methodological recommendations for residents and graduate students of medical schools, researchers [*Metody statisticheskoy obrabotki meditsinskikh dannykh: Metodicheskie rekomendatsii dlya ordinatov i aspirantov meditsinskikh uchebnykh zavedeniy, nauchnykh rabotnikov*]. Moskva, 42 p. (In Russ.)

4. Prozorova GF, Korzhova SA, Konkova TV, Ermakova TG, Pozdnyakov AS, Sapozhnikov AN, Proydakova OA, Sukhov BG, Arsentyev KYu, Likhoshvay EV, Trofimov BA.

(2010). Synthesis and properties of nanocomposites of silver and gold on the matrix of poly-1-vinyl-1,2,4-triazole [Sintez i svoystva nanokompozitov serebra i zolota na matritse poli-1-vinil-1,2,4-triazola]. *Zhurnal strukturnoy khimii*, (51), 109-112. (In Russ.)

5. Rebrova OYu. (2002). Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package [*Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primeniye paketa prikladnykh programm STATISTICA*]. Moskva, 312 p. (In Russ.)

6. Rukavishnikov VS, Sosedova LM, Vokina VA, Titov EA, Novikov MA, Yakimova NL. (2017). Evaluation of the neurotoxicity of nanometals encapsulated on arabinogalactan matrix [Otsenka neyrotoksichnosti nanometallov, inkapsulirovannykh na matritse arabinogalaktana]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*, (10), 25-29. (In Russ.)

7. Sosedova LM, Novikov MA, Titov EA. (2016). Peculiarities of the expression of apoptosis-regulating proteins in neurons of white rats upon exposure to a nanosilver encapsulated in a polymer matrix [Osobennosti ekspressii apoptoz-reguliruyushchikh belkov v neyronakh belykh krysov pri vozdeystvii nanoserebra, inkapsulirovannogo v polimernuyu matritsu]. *Toksikologicheskiiy vestnik*, (6), 48-53. (In Russ.)

8. Shvartsman MM. (2004). Use of discriminant analysis in the diagnosis of cancer [Primeneniye diskriminantnogo analiza v diagnostike onkozabolevaniya]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Estestvennye nauki*, (2), 35-37. (In Russ.)

9. Hutchings JC, Kendall CA, Shepherd N, Barr H, Stone N. (2010). Evaluation of linear discriminant analysis for automated Raman histological mapping of esophageal high-grade dysplasia. *J Biomed Optics*, 15 (6), 066015. doi: 10.1117/1.3512244.

10. Makinde OS, Bodunwa OK. (2016). On linear and quadratic discriminant rules. *FUTA Journal of Research in Sciences*, 12 (2), 299-306.

11. Urrechaga E, Aguirre U, Izquierdo S. (2013). Multivariable discriminant analysis for the differential diagnosis of microcytic anemia. *Anemia*, 457834. doi 10.1155/2013/457834.

Сведения об авторах

Новиков Михаил Александрович – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел. (3955) 55-40-79; e-mail: novik-imt@mail.ru)

Титов Евгений Алексеевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел. (3955) 55-40-79; e-mail: g57097@yandex.ru)

Вокина Вера Александровна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170; тел. (3955) 55-40-79; e-mail: vokina.vera@gmail.com)

Соседова Лариса Михайловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биомоделирования и трансляционной медицины, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (665827, г. Ангарск, а/я 1170; e-mail: sosedlar@mail.ru)

Information about the authors

Mikhail A. Novikov – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Biological Modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, P.O.B. 1170; tel. (3955) 55-40-79; e-mail: novik-imt@mail.ru)

Evgeny A. Titov – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer at the Laboratory of Biological Modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, P.O.B. 1170; tel. (3955) 55-40-79; e-mail: g57097@yandex.ru)

Vera A. Vokina – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Biological Modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, P.O.B. 1170; tel. (3955) 55-40-79; e-mail: vokina.vera@gmail.com)

Larisa M. Sosedova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Biological Modeling and Translational Medicine, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research (665827, Angarsk, P.O.B. 1170; tel. (3955) 55-40-79; e-mail: sosedlar@mail.ru)