

## НОВЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД ДЛЯ ОЦЕНКИ ТКАНЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2 У МЫШЕЙ С ПОМОЩЬЮ ПРИБОРА «ЛАЗМА СТ»

О.И. Степанова\*, Р.А. Клёсов, Х.Х. Семёнов, И.А. Помыткин, В.Н. Каркищенко

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»  
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

Аппарат лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ» был изучен и впервые адаптирован для доклинических исследований на лабораторных грызунах (мыши db/db с генетической моделью сахарного диабета 2-го типа). Новый метод исследования тканевых изменений при сахарном диабете заключается в одновременном контроле компартментов микроциркуляции: кровотока и лимфотока и окислительных коферментов. Преимуществом такого подхода является не только высокая информативность, но и безопасность, возможность динамического наблюдения, объективность и получение данных в реальном времени о тканевом метаболизме (восстановленном никотинамидадениндинуклеотиде (НАДН) и окисленном флавинадениндинуклеотиде (ФАД)).

**Ключевые слова:** НАДН, ФАД, мыши db/db, аппарат лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ», сахарный диабет 2-го типа

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Степанова О.И., Клёсов Р.А., Семёнов Х.Х., Помыткин И.А., Каркищенко В.Н. Новый диагностический подход для оценки тканевых изменений при сахарном диабете типа 2 у мышей с помощью прибора «ЛАЗМА СТ». *Биомедицина*. 2022;18(3):37–44. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-37-44>

Поступила 01.04.2022

Принята после доработки 11.04.2022

Опубликована 10.09.2022

## A NEW DIAGNOSTIC APPROACH TO ASSESSING TISSUE CHANGES IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN MICE USING “LASMA ST” DEVICE

Olga I. Stepanova\*, Roman A. Klesov, Khyzyr Kh. Semenov, Igor A. Pomytkin,  
Vladislav N. Karkischenko

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia  
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

For the first time, LASMA ST, a device for laser diagnostic, was adapted for preclinical studies on laboratory db/db mouse genetic models of type 2 diabetes. The proposed method for studying of tissue changes during diabetes mellitus consists in a simultaneous control of microcirculation compartments: blood and lymph flow and oxidative coenzymes. The presented approach is characterized by a high informational value, safety and objectivity, as well as by the possibility of dynamic monitoring and obtaining online data on tissue metabolism (reduced nicotinamide adenine dinucleotide – NADH and oxidized flavin adenine dinucleotide – FAD).

**Keywords:** NADH, FAD, db/db mice, laser diagnostic device LASMA ST, type 2 diabetes

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Stepanova O.I., Klesov R.A., Semenov Kh.Kh., Pomytkin I.A., Karkischenko V.N. A New Diagnostic Approach to Assessing Tissue Changes in Type 2 Diabetes Mellitus in Mice Using "LASMA ST" Device. *Journal Biomed.* 2022;18(3):37–44. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-3-37-44>

Submitted 01.04.2022

Revised 11.04.2022

Published 10.09.2022

## Введение

Сахарный диабет (СД) — тяжёлое хроническое заболевание, характеризующееся нарушением всех видов обмена веществ и, в первую очередь, углеводного [5, 7, 9]. Инсулинорезистентность признана одной из главных причин развития эндотелиальной дисфункции, приводящей к развитию сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений [3, 5, 11]. Микрососудистые нарушения у пациентов с СД ассоциированы с более высокой заболеваемостью и смертностью [16]. В результате метаанализа [10] исследователи показали очевидную взаимосвязь между СД и дисфункцией кожной микроциркуляции [13]. Относительно недавно для оценки состояния микроциркуляторного русла были предложены методы высокочастотной ультразвуковой доплерографии (ВЧУД) и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) [2, 6].

Метод ЛДФ в настоящее время активно используется в диагностике диабетической микроангиопатии [8, 9, 12]. С помощью этого метода исследуются колебательные процессы сосудистой стенки в микроциркуляторном русле. Принцип метода базируется на спектральном анализе ЛДФ-грамм и выявлении характерных осцилляций в определённых диапазонах частот. Метод ЛДФ позволяет неинвазивно измерять перфузию в коже и слизистых, показатель перфузии регистрируется прибором в режиме «реального времени», что важно для динамического мониторинга.

Аппарат лазерный диагностический «ЛАЗМА СТ» позволяет определять тяжесть заболевания: субкомпенсированные

нарушения; декомпенсированные нарушения; признаки диабетической стопы и оценивать эффективность лекарственной терапии при индивидуальном подборе фармпрепаратов. Область диагностики у людей — лицо, конечности, палец стопы, наиболее чувствительная область к диабетическим осложнениям.

В ходе одной диагностической процедуры одновременно контролируются активность окислительных коферментов способом флуоресцентной диагностики и состояние микроциркуляции кровотока и лимфотока методом лазерной доплеровской флоуметрии, а эффективность лекарственной терапии оценивается путём сравнения с контрольными значениями диагностических показателей. Отсутствие литературных данных по использованию аппарата лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ» в доклинических исследованиях на лабораторных животных с моделью СД позволило нам сформулировать цели и задачи настоящего исследования.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение целесообразности использования аппарата лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ» на мутантных мышах линии C57BL/KsJYLepr<sup>db/+</sup> (db/db) в качестве нового диагностического подхода для оценки тканевых изменений при сахарном диабете 2-го типа.

Для достижения указанной цели нами были поставлены следующие задачи: изучить аппарат лазерный диагностический «ЛАЗМА СТ» и адаптировать его для доклинических исследований на лабораторных

грызунах; оценить эффективность и безопасность аппарата лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ» на лабораторных мышах с СД 2-го типа.

## Материалы и методы

Лазерный диагностический аппарат «ЛАЗМА СТ» включает анализаторы периферического кровотока, лимфотока и коферментов ткани ЛАЗМА-Д [2, 4].

Если области диагностики у людей — лицо, конечности, пальцы стопы, то у лабораторных животных (мелких грызунов) наиболее доступная область диагностики — это хвост, который хорошо снабжён восьмью хвостовыми венами и капиллярами и участвует в теплообмене животного.

Нами была проведена диагностика окислительного метаболизма и микроциркуляции кровотока и лимфотока в ткани хвоста у мышей линии db/db с генетической моделью СД 2-го типа. На аппарате «ЛАЗМА СТ» изучали патофизиологические изменения в организме при СД 2-го типа на мутантных мышах C57BL/KsJYLepr<sup>db</sup>/(B/Ks-Lepr<sup>db</sup>/+), которые несут рецессивный ген *leptin receptor-Lepr<sup>db</sup>* – (db) (8-я группа сцепления, 4-я хромосома). Ген *db* в гомозиготном состоянии вызывает диабет, сходный с *diabetes mellitus*, с дегрануляцией β-клеток в островках поджелудочной железы (ПЖ), но без дефицита инсулина. Мыши-диабетики B/Ks-Lepr<sup>db</sup>/Lepr<sup>db</sup> (db/db) обоих полов бесплодны.

Для контроля динамики развития СД 2-го типа использовали группу здоровых мышей: фенотипически здоровые гетерозиготные мыши той же линии B/Ks-Lepr<sup>db</sup>/(db/+m).

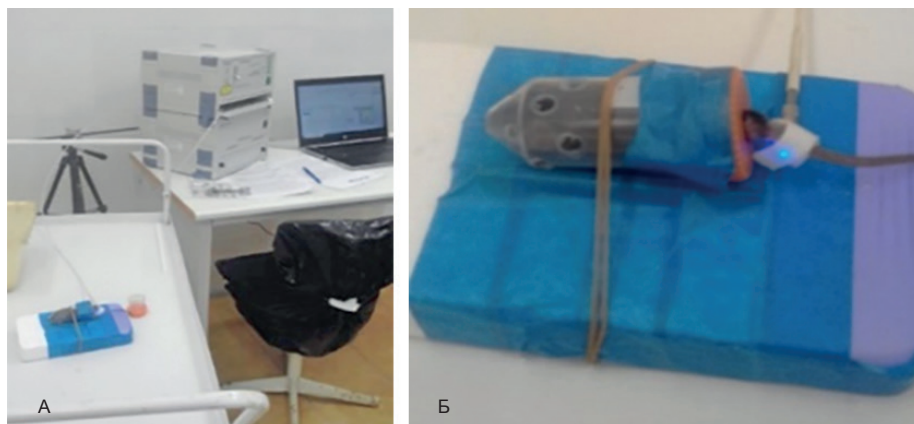
## Результаты и их обсуждение

Новый метод исследования тканевых изменений при СД заключается в одновременном контроле компарментов микроциркуляции: кровотока и лимфотока и окислительных коферментов.

Метаболические процессы клеточных структур ткани энергозависимы. Изменение энергетического обмена лежит в основе большинства функциональных и энергетических нарушений в тканях. Все энергетические нарушения реализуются на молекулярном уровне [1]. Развитие СД связано с энергетическим дисбалансом, с нарушением тканевого адекватного энергообразования в результате дефицита аэробного окисления глюкозы. Диагностика основана на одновременной оценке активности тканевых коферментов: восстановленного никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и окисленного флавинадениндинуклеотида (ФАД) способом флуоресцентной спектроскопии [14, 15] и показателей микроциркуляции кровотока и лимфотока методом лазерной доплеровской флуометрии. Аппарат (рис. 1А) в реальном времени определяет состояние микроциркуляции (периферического кровотока, лимфотока) и обменных процессов коферментов ткани: НАДН — восстановленный никотинамидадениндинуклеотид, а ФАД — окисленный флавинадениндинуклеотид). Коферменты -НАДН и -ФАД — биомаркеры состояния окислительного метаболизма в ткани. В аппарате применяются источники двух длин волн: УФ — 365 нм (для НАДН — в диапазоне 460 нм) и Син — 450 нм (для ФАД — в диапазоне 515 нм).

Показатели кровотока и лимфотока определяются косвенным образом по оптическим характеристикам области зондирования в относительных единицах как функции времени, а нормативные амплитуды флуоресценции в ткани — в безмерных единицах.

В ходе работы нами была адаптирована неинвазивная платформа для животных, ограничивающая их движения (в состоянии покоя) (рис. 1Б) для снятий показаний микроциркуляции (периферического кровотока, лимфотока) и обменных процессов коферментов в ткани. Платформа подо-



**Рис. 1.** Определение состояния микроциркуляции кровотока, лимфотока и окислительных коферментов -НАДН и -ФАД с помощью лазерной доплеровской флоуметрии: А — аппарат «ЛАЗМА СТ» в работе; Б — камера для мышей в состоянии покоя (масса тела 25–35 г).

**Fig. 1.** Determination of the microcirculation of blood flow, lymph flow and oxidative coenzymes -NADH and -FAD using laser Doppler flowmetry: А – LASMA ST in operation; Б – chamber for mice at rest (body weight 25–35 g).

брана по массе тела мышей db/db 20–70 г, для этого использовали съёмные камеры и фиксатор для зонда на хвосте мышей db/db на уровне сердца. В работе с мышами db/db с моделью СД 2-го типа были рассмотрены и адаптированы в наших условиях показатели: нормированная амплитуда флуоресценции кофермента НАДН (АНАДН), нормированная амплитуда флуоресценции кофермента ФАД (АФАД), комплексный диагностический показатель окислительного метаболизма (ПОМ) и параметр обследования функционального состояния микроциркуляторно-тканевой системы, объединяющий микроциркуляцию кровотока и окислительный метаболизм (ФС МТС).

С помощью прибора «ЛАЗМА СТ» (рис. 2) выявлены различия у мышей db/db по параметру ФС МТС: а) с декомпенсацией (n=10); б) с повышенной активностью (n=14), из них с субкомпенсацией (n=8), с компенсацией (n=6); в) норма (фенотипически здоровые гетерозиготы) db/+m (n=6). Из рис. 2 видно, что в группе с декомпенсацией амплитуды были высокими: -НАДН=4,37±1,85; -ФАД=1,45±0,36. Их показатель окислительного метаболизма

(ПОМ) был низким и составлял 1,78±0,52, разница достоверна по сравнению с нормой и другими группами исследования.

Новый диагностический подход для оценки тканевых изменений при СД 2-го типа у мышей db/db исследовался нами в динамике в течение 220 дней, начиная с возраста 1–1,5 мес. до 6,5 мес. Использовались мыши db/db (n=40) и db/+m (n=16). На рис. 3 отражено, что в возрасте 1,5 мес. организм мыши db/db активно адаптируется (компенсируется) к нарастающей гликемии — 10,3±2,4 ммоль/л (норма db/+m — 5,4±0,5 ммоль/л). Одновременно мы оценивали активности тканевых коферментов на аппарате «ЛАЗМА СТ»: амплитуды восстановленного НАДН — 0,77±0,21 (норма — 0,54±0,15), окисленного ФАД — 1,27±0,45 (норма — 0,77±0,13) и ПОМ — 9,42±3,15 (норма — 13,95±7,98). Аппаратом «ЛАЗМА СТ» формирование первых пиков липофусцина было отмечено в возрасте 1,5 мес. у 25–30% животных, однако состояние декомпенсации не было выявлено.

Формирование в организме животных первых декомпенсаций наблюдается в возрасте 2–2,5 мес. у 12–14% особей, в период

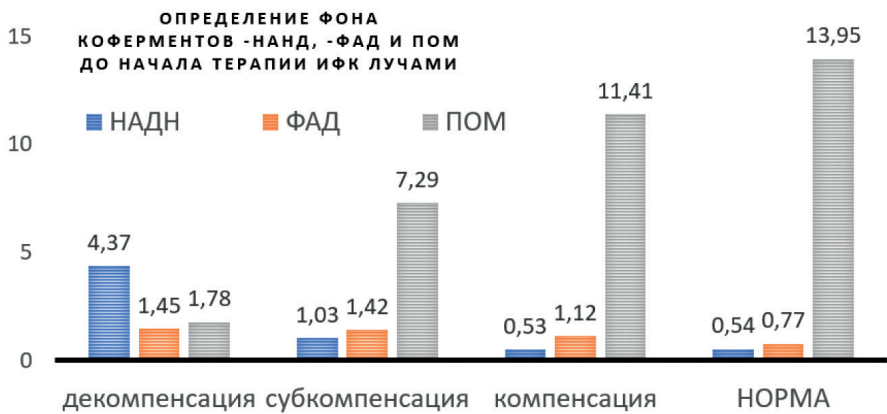


Рис. 2. Определение прибором «ЛАЗМА СТ» состояния коферментов НАДН, ФАД и ПОМ в разных группах мышей db/db.

Fig. 2. Determination of the state of NADH and FAD coenzymes and the index of oxidized metabolism in different groups of db/db mice using LASMA ST.

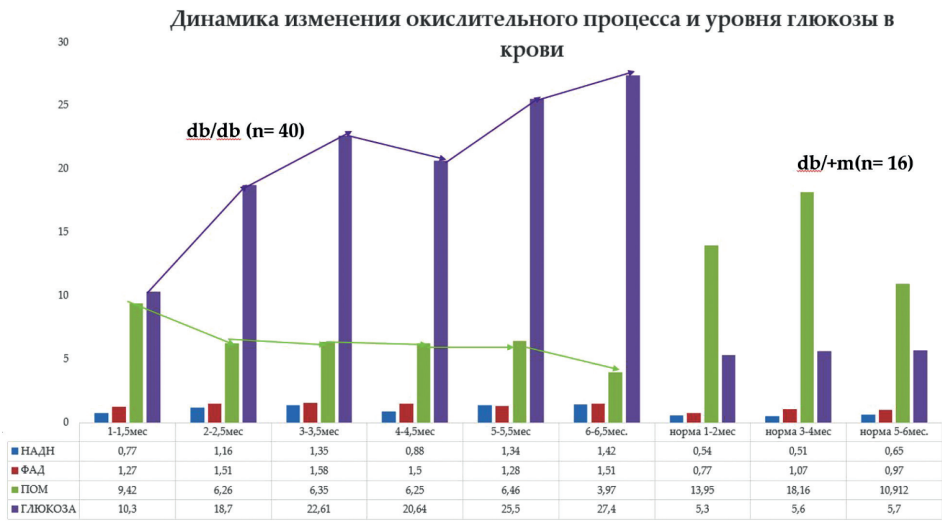


Рис. 3. Динамика изменения гликемии, окислительного процесса и активности трофики микроциркуляции мышей с СД (db/db) и без (db/+m, норма) в разном возрасте.

Fig. 3. Dynamics of changes in glycaemia, oxidative process, and microcirculation trophic activity in mice with diabetes (db/db) and without diabetes (db/+m, normal) at different ages.

активного набора веса и роста уровня гликемии ( $18,7 \pm 3,83$  ммоль/л) появляются выраженные клинические признаки полиурии, а микроциркуляция (активность трофики) медленно снижается, амплитуды коферментов повышаются ( $-НАДН=1,16 \pm 0,47$ ;

$-ФАД=1,51 \pm 0,44$ ), понижается уровень ПОМ ( $6,26 \pm 2,36$ ) и наблюдается снижение окислительного процесса и развитие гипоксий в организме.

С увеличением возраста у животных повышаются: инсулинорезистентность (глю-



козотоксичность), полиурия, полифагия, что ведёт к снижению адаптивных процессов, а также к снижению резистентности организма и усилению тяжести патофизиологических признаков болезни. С помощью аппарата «ЛАЗМА СТ» была проведена диагностика метаболизма и микроциркуляции кровотока и лимфотока в хвостовой ткани мыши. В ходе одной диагностической процедуры одновременно контролировались активность окислительных коферментов способом флуоресцентной диагностики и состояние микроциркуляции кровотока и лимфотока методом лазерной доплеровской флоуметрии, в сочетании с анализом биохимических показателей (уровень глюкозы в крови) и клиническими признаками (полиурии и полифагии), т. е. проводилась полная комплексная диагностика состояния животных. Прибор «ЛАЗМА СТ» можно использовать как новый диагностический подход для оценки тканевых изменений при сахарном диабете 2-го типа у мышей db/db.

## Выводы

Аппарат лазерной диагностики «ЛАЗМА СТ» был изучен и адаптирован для доклинических исследований на лабораторных грызунах (мыши db/db с генетической моделью СД 2-го типа):

- созданы съёмные камеры для животных разной массы тела с целью достижения состояния покоя;

- для зонда прибора подобран фиксатор хвоста мыши на уровне сердца;

- адаптированы показатели: АНАДН — нормированные амплитуды флуоресценции кофермента НАДН; АФАД — нормированные амплитуды флуоресценции кофермента ФАД; ПОМ — комплексный диагностический показатель окислительного метаболизма, характеризующий состояние связанных между собой компартментов микроциркуляторно-тканевой системы кожи, микроциркуляции крови и биомаркеров окислительного метаболизма — коферментов НАДН и ФАД и параметр ФС МТС, объединяющий микроциркуляцию кровотока и окислительный метаболизм.

Результаты, полученные в ходе диагностики на приборе «ЛАЗМА СТ», подтверждаются результатами биохимических анализов крови и клиническими признаками.

Аппарат лазерный диагностический «ЛАЗМА СТ» — это новый информативный метод оценки нарушения функции микроциркуляторно-тканевой системы, включая микроциркуляцию кровотока и окислительный метаболизм. Преимуществом такого подхода является не только высокая информативность, но и безопасность, возможность динамического наблюдения, объективность и получение данных в реальном времени о тканевом метаболизме (восстановленном никотинамидадениндинуклеотиде — НАДН и окисленном флавинадениндинуклеотиде — ФАД).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. *Биологическая химия*: учеб., 3-е изд., стереотипное. М.: Медицина, 2008. [Berezov T.T., Korovkin B.F. *Biologicheskaya khimiya* [Biological chemistry]. Moscow: Medicina Publ., 2008. (In Russian)].
2. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: рук-во для врачей*. Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. М.: Медицина, 2005. [Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrot-sirkulyatsii krovi: ruk-vo dlya vrachey [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation: a guide for doctors]. Ed. by A.I. Krupatkin, V.V. Sidorov. Moscow: Medicina Publ., 2005. (In Russian)].
3. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Субетта — новый активатор рецептора инсулина. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(12):12–17. [Mkrtumyan A.M., Egshatyan L.V. Subetta — novyy aktivator retseptora insulina [Subetta is a novel insulin receptor activator]. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(12):12–17. (In Russian)].
4. *Оптическая биомедицинская диагностика*. Пер. с англ. под ред. В.В. Тучина. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007;2:158. [Opticheskaya biomeditsinskaya diag-]

- nostika [Optical biomedical diagnostics]. Moscow: FIZMATLIT Publ., 2007;2:158. (In Russian)].
5. Осложнения сахарного диабета: лечение и профилактика. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: МИА, 2017. [Oslozheniya sakharного diabeta: lechenie i profilaktika [Complications of diabetes mellitus: treatment and prevention]. Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Moscow: MIA Publ, 2017. (In Russian)].
  6. Петрищев Н.Н., Васина Е.Ю. Медицинская технология. Способ определения реактивности сосудов микроциркуляторного русла и вазомоторной функции эндотелия с использованием высокочастотной доплерографии. СПб., 2009. [Petrishchev N.N., Vasina E.Yu. Meditsinskaya tekhnologiya. Sposob opredeleniya reaktivnosti сосудов mikrotsirkulyatorного русла i vazomotornoy funktsii endoteliya s ispol'zovaniem vysokochastotnoy doplerografii [Medical technology. A method for determining the reactivity of the vessels of the microvasculature and the vasomotor function of the endothelium using high-frequency dopplerography]. St. Petersburg, 2009. (In Russian)].
  7. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В., Титаренко М.Н., Пастухова О.Р. Нарушения микроциркуляции кожи у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология*. 2015;19(5): 57–63. [Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V., Titarenko M.N., Pastukhova O.R. Narusheniya mikrotsirkulyatsii kozhi u bol'nykh s arterial'noy gipertenziei i sakharным диабетом 2-go tipa v zavisimosti ot stadii khronicheskoy bolezni pochek [Skin microcirculation disorders in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes depending on the stage of chronic kidney disease]. *Nephrology*. 2015;19(5): 57–63. (In Russian)].
  8. Bruno R.M., Reesink K.D., Ghiadoni L. Advances in the non-invasive assessment of vascular dysfunction in metabolic syndrome and diabetes: Focus on endothelium, carotid mechanics and renal vessels. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2017;27(2):121–128. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.09.004.
  9. Clark M.G. Impaired microvascular perfusion: A consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;295(4): 732–750. DOI: 10.1152/ajpendo.90477.2008.
  10. Fuchs D., Dupon P.P., Schaap L.A., Draijer R. The association between diabetes and dermal microvascular dysfunction noninvasively assessed by laser Doppler with local thermal hyperemia: A systematic review with meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 2017;16(1):11. DOI: 10.1186/s12933-016-0487-1.
  11. Greenman R.L., Panasyuk S., Wang X., Lyons T.E., Dinh T., Longoria L., Giurini J.M., Freeman J., Khaothiar L., Veves A. Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot. *Lancet*. 2005;366(9498):1711–1717.
  12. Hsui H., Hu H.F., Tsai H.C. Differences in laser-Doppler indices between skin-surface measurement sites in subjects with diabetes. *Microvasc. Res.* 2018;115: 1–7. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.07.004.
  13. Jöreskog G., Kalani M., Kuhl J., Båvenholm P., Katz A., Allerstrand G., Alvarsson M., Efendic S., Ostenson C.G., Pernow J., Wahren J., Brismar K. Early microvascular dysfunction in healthy normal-weight males with heredity for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(6):1495–1497.
  14. Mayevsky A., Rogatsky G.G. Mitochondrial function *in vivo* evaluated by NADH fluorescence: From animal models to human studies. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2007;292(2):C615–C640. DOI: 10.1152/ajpcell.00249.2006.
  15. Mokry M., Gál P., Harakalová M., Hutnanová Z., Kusnir J., Mozes S., Sabo J. Experimental study on predicting skin flap necrosis by fluorescence in the FAD and NADH bands during surgery. *Photochem. Photobiol.* 2007;83(5):1193–1196. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2007.00132.x.
  16. Roglic G., Unwin N., Bennett P.H., Mathers C., Tuomilehto J., Nag S., Connolly V., King H. The burden of mortality attributable to diabetes: Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2130–2135. DOI: 10.2337/diacare.28.9.2130.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Степанова Ольга Ивановна\***, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
e-mail: [olgsima50@mail.ru](mailto:olgsima50@mail.ru)

**Клёсов Роман Алексеевич**, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;  
e-mail: [klesrom@mail.ru](mailto:klesrom@mail.ru)

**Olga I. Stepanova\***, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [olgsima50@mail.ru](mailto:olgsima50@mail.ru)

**Roman A. Klesov**, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;  
e-mail: [klesrom@mail.ru](mailto:klesrom@mail.ru)

**Семёнов Хызыр Хыйсаевич**, к.б.н., ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
ФМБА России»

**Khyzyr Kh. Semenov**, Cand. Sci. (Biol.), Scientific  
Center of Biomedical Technologies of the Federal  
Medical and Biological Agency of Russia

**Помыткин Игорь Анатольевич**, к.х.н., ФГБУН  
«Научный центр биомедицинских технологий  
ФМБА России»;  
**e-mail:** [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Igor A. Pomytkin**, Cand. Sci. (Chem.), Scientific  
Center of Biomedical Technologies of the Federal  
Medical and Biological Agency of Russia;  
**e-mail:** [ipomytkin@mail.ru](mailto:ipomytkin@mail.ru)

**Каркищенко Владислав Николаевич**, д.м.н.,  
проф., ФГБУН «Научный центр биомедицин-  
ских технологий ФМБА России»;  
**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

**Vladislav N. Karkischenko**, Dr. Sci. (Med.), Prof.,  
Scientific Center of Biomedical Technologies  
of the Federal Medical and Biological Agency  
of Russia;  
**e-mail:** [scbmt@yandex.ru](mailto:scbmt@yandex.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author