

УДК 543.4/ 519.237

ВЫЯВЛЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА II ТИПА МЕТОДАМИ ИНФРАКРАСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ И МУЛЬТИВАРИАНТНОГО АНАЛИЗА СЫВОРОТКИ КРОВИ

Т.Н. Носенко, В.Е. Ситникова, Р.О. Олехнович, М.В. Успенская

Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация
Адрес для переписки: tata-nostra@yandex.ru

Информация о статье

Поступила в редакцию 29.01.19, принята к печати 20.02.19

doi: 10.17586/2226-1494-2019-19-2-202-208

Язык статьи – русский

Ссылка для цитирования: Носенко Т.Н., Ситникова В.Е., Олехнович Р.О., Успенская М.В. Выявление сахарного диабета II типа методами инфракрасной спектроскопии и мультивариантного анализа сыворотки крови // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2019. Т. 19. № 2. С. 202–208. doi: 10.17586/2226-1494-2019-19-2-202-208

Аннотация

Предложен метод выявления сахарного диабета II типа. Для анализа сывороток крови применен метод инфракрасной спектроскопии с последующей обработкой методами мультивариантного анализа. Исследована сыворотка крови 44 больных сахарным диабетом и 30 здоровых доноров – в качестве контрольной группы. ИК-спектры образцов сыворотки регистрировались в диапазоне 4000–600 см⁻¹ на спектрометре Tensor 37 фирмы Bruker при помощи приставки для регистрации спектров нарушенного полного внутреннего отражения MIRacle фирмы Pike с кристаллом из селенида цинка и алмазным напылением. Спектры каждого образца регистрировались с разрешением 2 см⁻¹ и усреднялись по 32 накоплениям. Измерения проводились при постоянной температуре и влажности воздуха. Применены многомерные методы обработки больших массивов данных, такие как кластерный анализ, метод проекции на латентные структуры, метод главных компонент для дифференциации групп здоровых доноров и пациентов, больных сахарным диабетом. Каждый из трех представленных методов дает наилучшие результаты при рассмотрении первой производной спектров во всем измеренном диапазоне длин волн. Кластерный анализ обеспечивает чувствительность 100 % и специфичность 95,8 % для используемой выборки. Метод главных компонент позволяет разделить выборку по группам. Анализ по методу проекции на латентные структуры показал чувствительность 100 % и специфичность 96,6 %. Показана целесообразность применения методов мультивариантного анализа для определения принадлежности образца сыворотки крови к группе пациентов.

Ключевые слова

сахарный диабет, инфракрасная спектроскопия, мультивариантный анализ, сыворотка крови, кластерный анализ, метод главных компонент, метод проекций на латентные структуры

DETECTION OF DIABETES MELLITUS TYPE II BY INFRARED SPECTROSCOPY AND MULTIVARIATE ANALYSIS

T.N. Nosenko, V.E. Sitnikova, R.O. Olekhovich, M.V. Uspenskaya

ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation

Corresponding author: tata-nostra@yandex.ru

Article info

Received 29.01.19, accepted 20.02.19

doi: 10.17586/2226-1494-2019-19-2-202-208

Article in Russian

For citation: Nosenko T.N., Sitnikova V.E., Olekhovich R.O., Uspenskaya M.V. Detection of diabetes mellitus type II by infrared spectroscopy and multivariate analysis. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2019, vol. 19, no. 2, pp. 202–208 (in Russian). doi: 10.17586/2226-1494-2019-19-2-202-208

Abstract

The paper presents detection method for one of the most common diseases. Diabetes mellitus is a group of metabolic disorders in which blood sugar level rises over a long period. Type II diabetes begins with insulin resistance, a condition when cells do not respond properly to insulin. Type II diabetes accounts for about 90 % of all diagnosed diabetes cases. Therefore, the development of new methods for diagnosing is relevant. We applied the method of IR-spectroscopy combined with multivariate analysis for blood serum analysis. The research is based on serum samples from 44 patients with diabetes and an observational group of 30 healthy donors. Cluster analysis, projection on latent structures, principal component

analysis is used to differentiate groups of healthy donors and patients with diabetes. Each of the three presented methods gives the best results when the first derivative of the spectra is considered in the whole range of the spectrum. Cluster analysis, according to the procedure performed, gives the sensitivity of 100 % and the specificity of 95.8 % for the considered sample. Principal Component Analysis provides a visual separation of the sample into groups of healthy donors and patients with diabetes mellitus. When analyzing this sample, using the procedure, the sensitivity was 100 % and the specificity of the analysis was 96.6 %.

Keywords

diabetes mellitus, IR spectroscopy, multivariate analysis, serum, cluster analysis, PCA, PLS

Введение

Сахарный диабет II типа (СД) относится к метаболическим расстройствам, при которых в течение длительного периода повышается уровень сахара в крови. СД II типа начинается с инсулинорезистентности, состояния, при котором клетки не реагируют на инсулин должным образом. СД является социально значимым заболеванием [1–3], в связи с этим возрастает необходимость простого и быстрого метода обнаружения признаков данного заболевания на ранней стадии, когда здоровье пациента еще не имеет критических изменений. СД вызывается аномальным изменением баланса между глюкозой и инсулином. Это изменение хорошо заметно при исследовании крови пациента.

Состав крови является предпочтительным показателем патофизиологического состояния организма, поскольку кровь является главной транспортной средой. При заболевании в составе крови происходят значительные биохимические изменения. Эти изменения хорошо выражены у больных сахарным диабетом. Для исследования указанных изменений возможно применение инфракрасной (ИК) спектроскопии, так как биологические объекты (в том числе и кровь) состоят, как правило, из органических соединений, колебания связей которых хорошо регистрируются в ИК-области [4].

При исследовании сыворотки крови с помощью ИК-спектроскопии возможно зарегистрировать изменения ее химического состава вследствие различных заболеваний. Дальнейшая обработка ИК-спектра как многомерной величины может быть использована для скрининга заболевания.

Мультивариантные способы обработки большого объема информации успешно применяются в последнее время для обнаружения скрытых тенденций в анализируемых данных [5]. При этом возможно выявлять различные причины, вызывающие внешне схожие процессы. В настоящее время методами мультивариантного анализа (МВА) изучается множество процессов и явлений, на которые воздействует большое количество не учитываемых однозначно факторов. С помощью МВА можно определить, насколько каждый фактор влияет на результат протекания процесса [6].

Работы по диагностике и исследованию причин СД проводятся многими научными центрами, с этой целью в основном используются ткани животных и человека, а также биологические жидкости. В работе [7] методами МВА исследованы рамановские спектры гликированного гемоглобина крови с целью выявления заболевания диабетом. В работе [8] рассматривались ИК-спектры тромбоцитов крови пациентов с СД. Многие исследователи применяют методы МВА для обработки результатов ИК-микроскопии. Например, в работах [9, 10] проанализированы ткани поджелудочной железы пациентов с диагнозом «диабет I и II типа» и тканей желудка сердца лабораторных крыс, больных СД. В большинстве случаев в работах анализируются ткани или клеточные структуры больных СД.

С применением многомерного анализа в работе [11] исследовалась моча крыс с целью определения ожирения, связанного с СД. Ряд исследований посвящен влиянию лекарств, применяемых при терапии СД, на сыворотку крови больных [12].

В работе рассматривается возможность применения методов МВА (кластерный анализ, метод главных компонент – Principal Components Analysis, или PCA, метод проекций на латентные структуры – Partial least square, или PLS1) для анализа ИК-спектров сыворотки крови больных СД с целью дифференциации групп больных и здоровых. Мультивариантные способы обработки данных не требуют специальных химических или лабораторных исследований, удобны для использования в экспресс-диагностике заболеваний, поскольку для них характерно очень малое время получения результата. С помощью этих методов в работе исследовалось влияние заболевания сахарным диабетом на состав сыворотки крови больных и определялись статистические различия ИК-спектров больных СД и здоровых доноров (3).

Материалы и методы

Для получения образцов сыворотки крови использовались пробирки *VACUETTE® Z Serum Sep Clot Activator* со специальным покрытием на внутренней стенке пробирки, активирующим свертывание. Центрифугирование сыворотки проводилось в течение 10 минут на скорости 3000 оборотов в минуту.

Образцы выборки 30 З и 44 СД предоставлены Санкт-Петербургским государственным педиатрическим университетом.

Метод инфракрасной фурье-спектроскопии. ИК-спектры образцов сыворотки регистрировались в диапазоне $4000\text{--}600\text{ см}^{-1}$ на спектрометре Tensor 37 фирмы Bruker при помощи приставки для регист-

рации спектров нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) MIRacle фирмы Pike с кристаллом из селенида цинка и алмазным напылением. Спектры каждого образца регистрировались с разрешением 2 см^{-1} и усреднялись по 32 накоплениям. Измерения проводились при постоянной температуре и влажности воздуха. Сыворотка человека оттаивалась при комнатной температуре и осторожно несколько раз встряхивалась непосредственно перед измерением спектра. Образец (5 мкл) наносился на кристалл приставки НПВО. Далее каждые 30 секунд регистрировались спектры до полного испарения воды из пробы. Для анализа спектральной разницы между сыворотками З и СД использовались ИК-спектры высушенных сывороток.

Многовариантный анализ данных. Кластерный анализ – это статистическая процедура обработки некоторой выборки данных с целью разделения ее на относительно однородные группы. Он относится к группе методов обучения без учителя. Кластерный анализ применим и если не выполняются требования нормальности распределений случайных величин, и если количество данных невелико.

Анализ главных компонент основан на оценке общих дисперсий в наборе данных. PCA работает с набором данных, состоящим из независимых переменных, в качестве которых используются значения амплитуд, соответствующих одному волновому числу. Набор амплитуд включает величины по всем ИК-спектрам, участвующим в выборке, соответствующие данному волновому числу [13]. Он преобразует данные с большим количеством исходных переменных в набор с несколькими переменными, отражающими наиболее релевантную аналитическую информацию.

PLS1 является регрессионным методом. Процедура включает построение многомерной регрессионной модели и предсказание [13]. В соответствии с методом существует набор данных X и зависимая величина Y , объясняемая этим набором. Для метода PLS1 величина Y является одномерным вектором, в качестве которой бралась переменная «Наличие болезни», равная единице в случае принадлежности образца к СД и равная нулю в случае З. Объясненная дисперсия зависимой величины отражает меру качества регрессионной модели и долю ее учтенной дисперсии. Объясненная дисперсия может изменяться от 0 до 1. Величина объясненной дисперсии, близкая к единице, говорит о хорошей точности модели.

Для оценки процедур МВА рассчитывались чувствительность и специфичность результата. За положительный результат принималось наличие болезни, за отрицательный – отсутствие болезни. В этом случае количество правильно определенных образцов с СД обозначалось TP. Количество ложноположительных identifications FP соответствует больным, неверно отнесенным в группу здоровых. Количество правильно идентифицированных здоровых – TN, количество ложноотрицательных, т.е. здоровых, неверно отнесенных к группе больных, – FN. Чувствительность определялась по формуле $TP/(TP+FN) \cdot 100 \%$, специфичность – по формуле $TN/(TN+FP) \cdot 100 \%$.

Обработка методами мультивариантного анализа проводилась с помощью программы The Unscrambler и MATLAB.

Результаты и обсуждение

Типичные ИК-спектры сыворотки крови З и СД представлены на рис. 1. На основе анализа спектров можно отметить несоответствие во многих фрагментах ИК-спектров в двух группах сыворотки крови. Эти фрагменты равномерно распределены по спектрам, они обнаружены в каждой из областей I–V (рис. 1, а). Можно отметить, что в области IV (диапазон $1180\text{--}1080 \text{ см}^{-1}$) разница между З и СД более заметна, чем в III и V (рис. 1, б) [14].

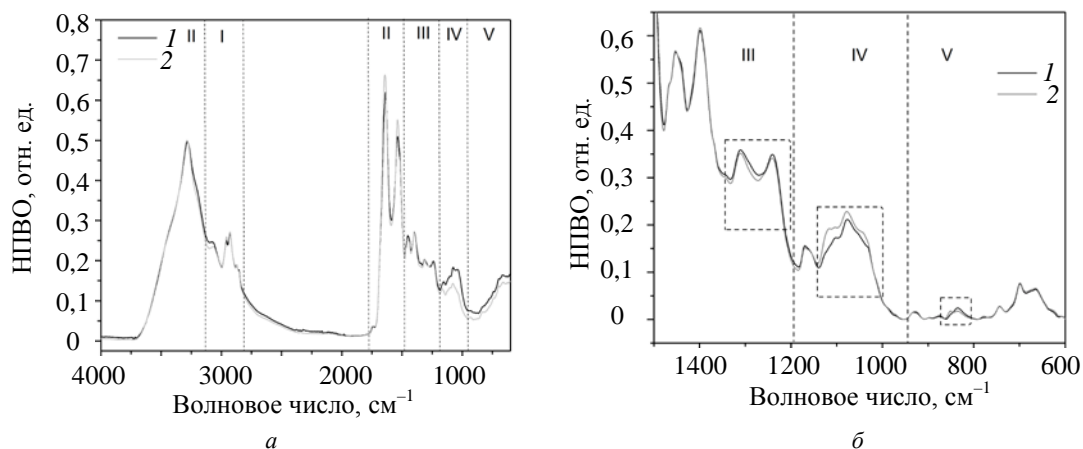


Рис. 1. Типичный спектр сыворотки З (1) и СД (2)

Спектры больных и здоровых изменяются каждая в своем диапазоне амплитуд, отражая особенности каждой группы. При этом отличия незначительны, и при увеличении числа образцов в выборке становится практически невозможно визуально отличить спектры, относящиеся к разным группам.

Для оценки различий в спектрах была вычислены первые производные. Они особенно отличаются в областях поглощений $1150\text{--}1050$ и $1300\text{--}1240$ см^{-1} (рис. 2, а) и $880\text{--}820$ и $1100\text{--}1050$ см^{-1} (рис. 2, б). Эти области отражают вклады углеводов и нуклеиновых кислот в характер спектра и их различия между группами более выражены. Эти области использовались для МВА.

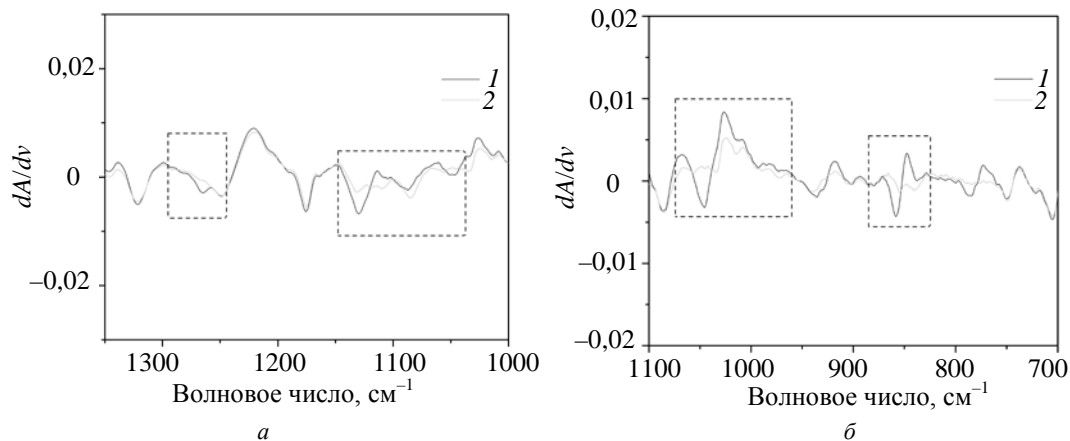


Рис. 2. Первые производные инфракрасных спектров СД (1) и З (2). Выделенные области указывают наибольшие отличия в производных ИК-спектров

Анализ, основанный на первой производной ИК-спектров, показал наличие двух разных кластеров (рис. 3). Дендрограмма рассчитана с использованием метода Уорда и манхэттенской длины. Кластерный анализ (рис. 1) дает в контрольной группе большее число неправильно классифицированных образцов. По этой причине для построения предсказательной математической модели (алгоритм ближайшего соседа K) для распознавания СД и З был использован весь диапазон ИК-спектров и первой производной.

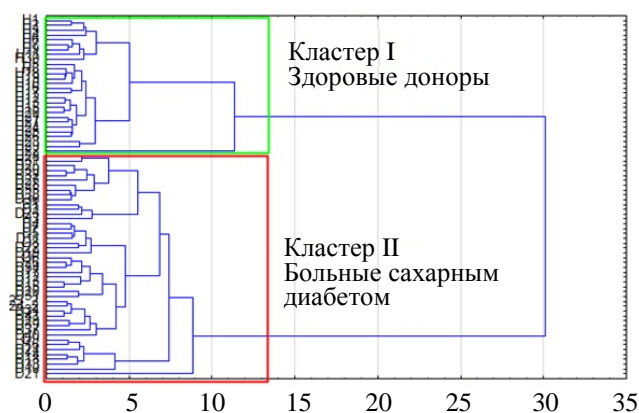


Рис. 3. Кластерный анализ, основанный на первой производной ИК-спектров

Кластер I содержит здоровых доноров крови, в то время как кластер II содержит СД и два образца З (рис. 3). Эта модель характеризуется высокой чувствительностью (100 %) и специфичностью (95,6 %), $TP=44$, $TN=28$, $FP=0$, $FN=2$.

При обработке выборки методом PCA получены совокупности точек, которые соответствуют группам З и СД. На рис. 4 представлен результат использования различных наборов главных компонент. Из рисунка видно, что учет 2-й, 3-й и 4-й главных компонент дает более четкое, по сравнению с 1-й, 2-й и 3-й, разделение выборки на две группы – СД и З. Переменные, формирующие 1-ю главную компоненту, вносят незначительный вклад в определение различий двух групп. Переменные, вносящие вклад в формирование 2-й, 3-й и 4-й главных компонент, более значимы для выделения групп.

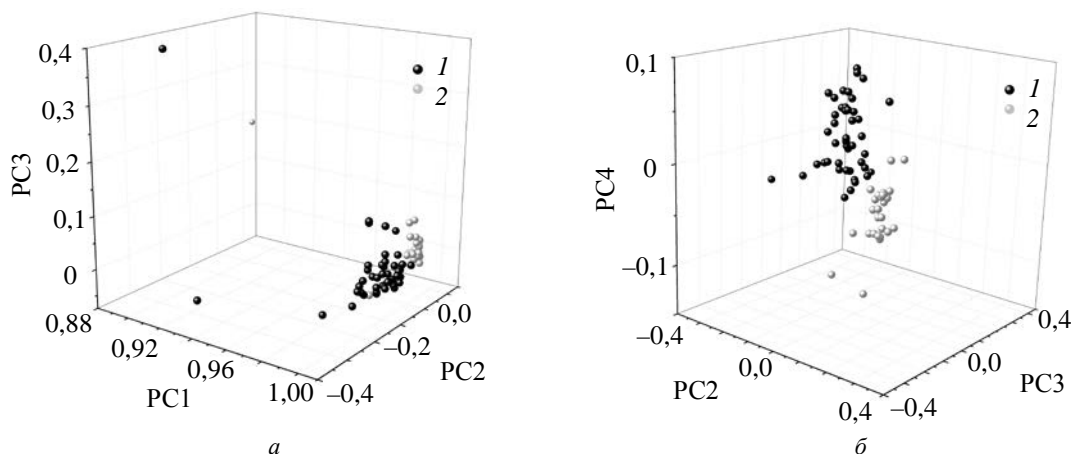


Рис. 4. Анализ ИК-спектров З (1) и СД (2): расположение образцов, составляющих выборку:
 а – 1-й (PC1), 2-й (PC2) и 3-й (PC3) главных компонент;
 б – 2-й (PC2), 3-й (PC3) и 4-й (PC4) главных компонент

На основе метода PCA и обучающих образцов ИК-спектров проведен регрессионный анализ с целью создания модели прогнозирования на основе метода PLS1. Для отнесения образца к одной из групп создавалась обучающая и тестовая выборка. В качестве обучающей выборки были отобраны 20 спектров З и 20 спектров СД (рис. 5). В качестве тестовой выборки было отобрано 22 спектра СД. Из рисунка видно, что обучающие спектры разбились на две группы – З (черные квадраты) и СД (серые точки).

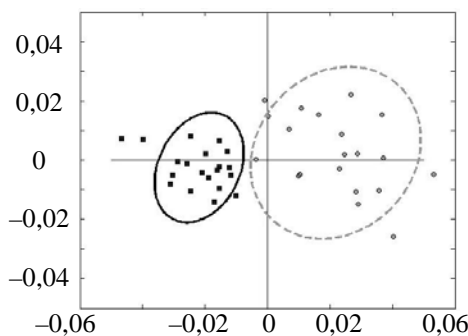


Рис. 5. Обучающая выборка (график счетов)

На основе многомерной модели определялась объясненная проверочная дисперсия для зависимой переменной «Наличие болезни», которая составила 0,988. Из рис. 5 видно, что группы хорошо разделены – на графике счетов вычислялись доверительные эллипсы Хотеллинга для 95 %-ного уровня доверия. Такое разделение и величина объясненной проверочной дисперсии говорят о хороших прогнозных свойствах модели.

На рис. 6 приведен результат применения полученной модели к тестовому набору ИК-спектров сывороток.

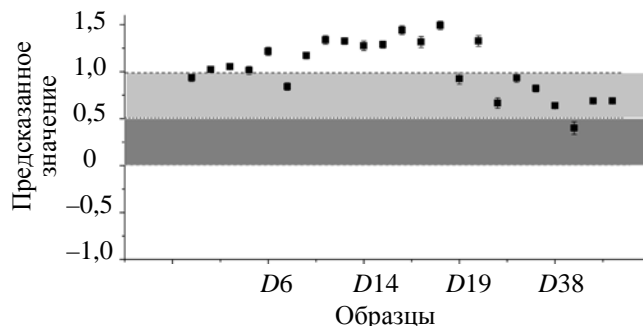


Рис. 6. Результаты предсказания, полученные с помощью модели PLS1 (образцы D6–D38 принадлежат к группе СД)

Если вероятность принадлежности к группе больных больше 0,5 (темно-серый), то считается, что образец относится к группе СД, если меньше (светло-серый) – к группе З. Из 22 тестовых образцов

(см. рис. 6) вероятность 21 образца близка к единице. По результатам медицинской диагностики все 22 образца представляют собой сыворотки СД.

Заключение

Сыворотка крови является одной из наиболее доступных для анализов биосред организма. Получение информации из нее методами инфракрасной спектроскопии и мультивариантного анализа является актуальной задачей, в связи с минимизацией временных затрат, и не требует проведения сложных химических процедур.

Кластерный анализ, согласно проведенной процедуре, дает чувствительность 100 % и специфичность 95,8 % для рассматриваемой выборки. Метод главных компонент дает наглядное представление расположения двух групп, составляющих выборку. При этом нетрудно визуально определить, к какой группе относится образец. Такое наглядное простое представление набора данных эффективно при скрининговых исследованиях. При анализе данной выборки с помощью метода проекций на латентные структуры объясненная дисперсия зависимой величины «Наличие болезни» составила 0,988. Только один образец тестовой выборки был классифицирован неправильно. Таким образом, прогнозные качества модели позволяют применить ее для дифференциации больных сахарным диабетом II типа от здоровых доноров.

Таким образом, в работе показана целесообразность применения методов мультивариантного анализа для определения принадлежности образца сыворотки крови к группе пациентов, больных сахарным диабетом II типа, или группе здоровых доноров.

Литература

- McNeill J.H., Rodrigues B. The diabetic heart: metabolic causes for the development of cardiomyopathy // *Cardiovascular Research*. 1996. V. 26. N 10. P. 913–922. doi: 10.1093/cvr/26.10.913
- Pyorla K., Laasko M., Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view // *Diabetes / Metabolism Reviews*. 1987. V. 3. N 2. P. 463–524. doi: 10.1002/dmr.5610030206
- Dhalla N.S., Pierce G.N., Innes I.R., Beamish R.E. Pathogenesis of cardiac dysfunction in diabetes mellitus // *Canadian Journal of Cardiology*. 1985. V. 1. P. 26.
- Barer R., Cole A.R., Thompson H.W. Infra-red spectroscopy with the reflecting microscope in physics, chemistry and biology // *Nature*. 1949. V. 163. N 4136. P. 198–201. doi: 10.1038/163198a0
- Petrich W., Staib A., Otto M., Somorjai R.L. Correlation between the state of health of blood donors and the corresponding mid-infrared spectra of the serum // *Vibrational Spectroscopy*. 2002. V. 28. P. 117–129. doi: 10.1016/s0924-2031(01)00151-5
- Худяков Е.С., Кочелаев Е.А., Волчек А.О., Кирсанов Д.О., Джагапанян И.Э. Применение методов хемометрики для анализа биоаэрозолей проточно-оптическим методом // *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики*. 2016. Т. 16. № 1. С. 30–38. doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-1-30-38
- Juqiang L., Zufang H., Jing W. Raman spectroscopy of human hemoglobin for diabetes detection // *Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 2014. V. 7. N 1. P. 1350051. doi: 10.1142/s179354581350051x
- Kan-Zhi L., Ratna B., Henry H. M. Infrared spectroscopic study of diabetic platelets // *Vibrational Spectroscopy*. 2002. V. 28. N 1. P. 131–136. doi: 10.1016/s0924-2031(01)00163-1
- Nord C., Eriksson M., Dicker A., Eriksson A., Grong E., Ilegems E., Marvik R., Kulseng B., Berggren P., Gorzsas A., Ahlgren U. Biochemical profiling of diabetes disease progression by multivariate vibrational microspectroscopy of the pancreas // *Scientific Reports*. 2017. V. 7. N 1. Art. 6646. doi: 10.1038/s41598-017-07015-z
- Feride S., Kaptan N., Turan B. Fourier transform infrared spectroscopic studies of diabetic rat heart crude membranes // *Spectroscopy*. 2003. V. 17. N 2-3. P. 569–577.
- Mediani A., Abas F., Maulidiani M., Abu Bakar Sajak A., Alfi Kh., Chin P.T., Intan Safinar I., Khozirah Sh., Amin I., Lajis N.H. Metabolomic analysis and biochemical changes in the urine and serum of streptozotocin-induced normal- and obese-diabetic rats // *Journal of Physiology and Biochemistry*.

References

- McNeill J.H., Rodrigues B. The diabetic heart: metabolic causes for the development of cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*, 1996, vol. 26, no. 10, pp. 913–922. doi: 10.1093/cvr/26.10.913
- Pyorla K., Laasko M., Uusitupa M. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiological view. *Diabetes / Metabolism Reviews*, 1987, vol. 3, no. 2, pp. 463–524. doi: 10.1002/dmr.5610030206
- Dhalla N.S., Pierce G.N., Innes I.R., Beamish R.E. Pathogenesis of cardiac dysfunction in diabetes mellitus. *Canadian Journal of Cardiology*, 1985, vol. 1, p. 26.
- Barer R., Cole A.R., Thompson H.W. Infra-red spectroscopy with the reflecting microscope in physics, chemistry and biology. *Nature*, 1949, vol. 163, no. 4136, pp. 198–201. doi: 10.1038/163198a0
- Petrich W., Staib A., Otto M., Somorjai R.L. Correlation between the state of health of blood donors and the corresponding mid-infrared spectra of the serum. *Vibrational Spectroscopy*, 2002, vol. 28, pp. 117–129. doi: 10.1016/s0924-2031(01)00151-5
- Khudyakov E.S., Kochelaev E.A., Volchek A.O., Kirsanov D.O., Jahatspanian I.E. Application of chemometrics for analysis of bioaerosols by flow-optical method. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2016, vol. 16, no. 1, pp. 30–38. doi: 10.17586/2226-1494-2016-16-1-30-38
- Juqiang L., Zufang H., Jing W. Raman spectroscopy of human hemoglobin for diabetes detection. *Journal of Innovative Optical Health Sciences*, 2014, vol. 7, no. 1, p. 1350051. doi: 10.1142/s179354581350051x
- Kan-Zhi L., Ratna B., Henry H. M. Infrared spectroscopic study of diabetic platelets. *Vibrational Spectroscopy*, 2002, vol. 28, no. 1, pp. 131–136. doi: 10.1016/s0924-2031(01)00163-1
- Nord C., Eriksson M., Dicker A., Eriksson A., Grong E., Ilegems E., Marvik R., Kulseng B., Berggren P., Gorzsas A., Ahlgren U. Biochemical profiling of diabetes disease progression by multivariate vibrational microspectroscopy of the pancreas. *Scientific Reports*, 2017, vol. 7, no. 1, art. 6646. doi: 10.1038/s41598-017-07015-z
- Feride S., Kaptan N., Turan B. Fourier transform infrared spectroscopic studies of diabetic rat heart crude membranes. *Spectroscopy*, 2003, vol. 17, no. 2-3, pp. 569–577.
- Mediani A., Abas F., Maulidiani M., Abu Bakar Sajak A., Alfi Kh., Chin P.T., Intan Safinar I., Khozirah Sh., Amin I., Lajis N.H. Metabolomic analysis and biochemical changes in the urine and serum of streptozotocin-induced normal- and obese-diabetic rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2018, vol. 74, no. 3, pp. 403–416. doi: 10.1007/s13105-018-0631-3
- Srividya P., Renuga Devi T.S., Gunasekaran S. FTIR spectral study on diabetic blood samples-monotherapy and combination

2018. V. 74. N 3. P. 403–416. doi: 10.1007/s13105-018-0631-3
12. Srividya P., Renuga Devi T.S., Gunasekaran S. FTIR spectral study on diabetic blood samples-monotherapy and combination therapy // *OJP*. 2012. V. 4(1). P. 17–26.
13. Эсбенсен К. Анализ многомерных данных. Избранные главы. Москва: ИПХВ РАН, 2005. 160 с.
14. Mitchell A.L., Gajjar K.B., Theophilou G., Martin F.L., Martin H. Vibrational spectroscopy of biofluids for disease screening or diagnosis: translation from the laboratory to a clinical setting // *Journal of Biophotonics*. 2014. V. 7. N 3–4. P. 153–165. doi: 10.1002/jbio.201400018
- therapy. *OJP*, 2012, vol. 4, pp. 17–26.
13. Esbensen K.H. *Multivariate Data Analysis in Practice*. 5th ed. CAMO Software AS: Oslo, Norway, 2001, 594 p.
14. Mitchell A.L., Gajjar K.B., Theophilou G., Martin F.L., Martin H. Vibrational spectroscopy of biofluids for disease screening or diagnosis: translation from the laboratory to a clinical setting. *Journal of Biophotonics*, 2014, vol. 7, no. 3–4, pp. 153–165. doi: 10.1002/jbio.201400018

Авторы

Носенко Татьяна Николаевна – тьютор, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 57190940294, ORCID ID: 0000-0003-4159-133X, tata-nostra@yandex.ru

Ситникова Вера Евгеньевна – кандидат химических наук, тьютор, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 55668895400, ORCID ID: 0000-0003-4753-976X, v.e.sitnikova@gmail.com

Олехнович Роман Олегович – кандидат технических наук, доцент, доцент, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 56572767000, ORCID ID: 0000-0002-2717-766, r.o.olekhnovich@mail.ru

Успенская Майя Валерьевна – доктор технических наук, профессор, профессор, заведующий кафедрой, Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101, Российская Федерация, Scopus ID: 6602189454, ORCID ID: 0000-0003-2510-2639, mv_uspenskaya@mail.ru

Authors

Tatiana N. Nosenko – tutor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 57190940294, ORCID ID: 0000-0003-4159-133X, tata-nostra@yandex.ru

Vera E. Sitnikova – PhD, tutor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 55668895400, ORCID ID: 0000-0003-4753-976X, v.e.sitnikova@gmail.com

Roman O. Olekhnovich – PhD, Associate Professor, Associate Professor, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 56572767000, ORCID ID: 0000-0002-2717-766, r.o.olekhnovich@mail.ru

Mayya V. Uspenskaya – D.Sc., Full Professor, Head of Chair, ITMO University, Saint Petersburg, 197101, Russian Federation, Scopus ID: 6602189454, ORCID ID: 0000-0003-2510-2639, mv_uspenskaya@mail.ru