

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

АВТОМАТИЗИРОВАННЫЕ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН КАК ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЫ

Груздева О.С.¹,
Груздев Р.В.²,
Рыльский И.А.³,
Шаповалов К.Г.¹

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

² ООО «НН Технические сервисы» (672014, г. Чита, ул. Тракторная, 35б, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Груздева Ольга Сергеевна,
e-mail: lolgas18@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Холодовая травма является одной из наиболее значимых проблем для северных регионов нашей страны. Отморожения определяются как комплекс изменений, возникающих вследствие действия низких температур, которые приводят к морфологическим сдвигам в повреждённых тканевых структурах. В результате повреждаются кожа с подлежащими тканями и межклеточный матрикс, компонентами которого являются коллагеновые волокна, что в конечном итоге приводит к ремоделированию и затяжному течению раневого процесса. Морфометрические исследования в комплексе с количественным анализом микрофотографий (гистологических препаратов) с помощью ГИС-технологий позволяют отличить изменённые коллагеновые волокна под действием низких температур от относительно здоровых тканей.

Цель исследования. Оценить возможность применения компьютерного анализа микрофотографий в комплексе морфометрических исследований коллагеновых волокон при местной холодовой травме.

Материалы и методы. В исследование включены 84 больных с отморожениями нижних конечностей III и IV степени тяжести. Морфологическое изучение тканей и микрофотосъёмка выполнялись на микроскопе Leica DM2500 (Leica, Германия). Измерение толщины коллагеновых волокон выполнено на основе визуальных измерений характерных участков микрофотографии. Компьютерный анализ микрофотографий тканей зоны криповреждения выполнен в программе ArcINFO (Esri, США). Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS Statistics (IBM Corp., США). Построение графиков и диаграмм выполнено с помощью пакета MS Office Excel (Microsoft Corp., США).

Результаты. При отморожениях происходит выраженное повреждение тканей, сопровождающееся деструктивными процессами компонентов внеклеточного матрикса. Низкие температуры способствуют изменению ширины и ориентации коллагеновых волокон в зоне повреждения. В этой связи изменение текстуры изображения гистологического препарата приводит к изменению численных характеристик стандартного отклонения коэффициента кривизны в исследуемой области микрофотографии. Таким образом, в позднем реактивном периоде описанный комплекс морфометрических исследований позволяет отнести ту или иную микрофотографию к числу имеющих патологические признаки либо к образцу здоровых тканей.

Ключевые слова: морфометрия, коллагеновые волокна, криотравма, отморожения, стандартное отклонение, коэффициент кривизны, растровое изображение

Для цитирования: Груздева О.С., Груздев Р.В., Рыльский И.А., Шаповалов К.Г. Автоматизированные морфометрические исследования коллагеновых волокон как вспомогательный способ диагностики холодовой травмы. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 147-154. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.16

Статья поступила: 15.12.2022

Статья принята: 08.09.2023

Статья опубликована: 28.09.2023

AUTOMATED MORPHOMETRIC STUDIES OF COLLAGEN FIBERS AS AN AUXILIARY METHOD FOR DIAGNOSING COLD INJURY

Gruzdeva O.S.¹,
Gruzdev R.V.²,
Rylskiy I.A.³,
Shapovalov K.G.¹

¹ Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

² NN Technical Services LLC
(Traktovaya str. 35B, Chita 672014,
Russian Federation)

³ Lomonosov Moscow State University
(Leninskie Gory 1, Moscow 119991,
Russian Federation)

Corresponding author:
Olga S. Gruzdeva,
e-mail: lolgas18@gmail.com

ABSTRACT

Background. Cold injury is one of the most significant problems for the northern regions of the Russian Federation. Frostbite is defined as a complex of changes caused by the action of low temperatures, which lead to morphological changes in damaged tissue structures. As a result, the skin with underlying tissues and the intercellular matrix, the components of which are collagen fibers, are damaged, which eventually leads to remodeling and a protracted course of the wound process. Morphometric studies in combination with quantitative analysis of microphotographs (histological specimens) using GIS technologies make it possible to distinguish altered collagen fibers under the influence of low temperatures from relatively healthy tissues.

The aim of the study. To assess the possibility of using computer analysis of microphotographs in a complex of morphometric studies of collagen fibers in local cold injury.

Materials and methods. The study included 84 patients with III and IV degree frostbite of the lower extremities. Morphological study of tissues and microphotography were performed using Leica DM2500 microscope (Leica, Germany). The thickness of collagen fibers was measured based on visual measurements of characteristic areas of the microphotograph. Computer analysis of tissue microphotographs of the zone of cryoinjury was performed using the ArcINFO software (Esri, USA). Statistical processing of the study results was carried out using the SPSS Statistics software package (IBM Corp., USA). Graphs and diagrams were constructed using MS Office Excel (Microsoft Corp., USA).

Results. With frostbite, severe tissue damage occurs, accompanied by the destructive processes of the extracellular matrix components. Low temperatures contribute to changes in the width and orientation of collagen fibers in the damaged area. In this regard, a change in the texture of the histological specimen image leads to a change in the numerical characteristics of the standard deviation of the curvature coefficient in the studied area of the microphotograph. Thus, in the late reactive period, the described complex of morphometric studies makes it possible to classify particular microphotograph as having pathological signs or as a sample of healthy tissue.

Key words: morphometry, collagen fibers, cryoinjury, frostbite, standard deviation, curvature coefficient, raster image

Received: 15.12.2022
Accepted: 08.09.2023
Published: 28.09.2023

For citation: Gruzdeva O.S., Gruzdev R.V., Rylskiy I.A., Shapovalov K.G. Automated morphometric studies of collagen fibers as an auxiliary method for diagnosing cold injury. *Acta biomedica scientifica*. 2023; 8(4): 147-154. doi: 10.29413/ABS.2023-8.4.16

ВВЕДЕНИЕ

Отморожения являются одними из тяжёлых видов холодовой травмы и зачастую приводят к высокому уровню инвалидизации и летальному исходу пострадавших [1]. При холодовой альтерации после отогревания тканей развиваются тяжёлые дистрофические, воспалительные, некротические изменения, которые способствуют повреждению клеток, межклеточного вещества, соединительной ткани [2, 3].

Одним из наиболее характерных признаков развития патологических процессов в тканях является изменение структуры коллагеновых волокон. В общем случае изменения включают в себя изменение толщины волокон и переход от мелкодисперсной тонковолокнистой структуры к крупнодисперсной, с утолщёнными линейными структурами. Перечисленные изменения коллагеновых волокон визуально фиксируются при проведении морфометрических исследований.

С целью снижения субъективной составляющей при оценке образцов тканей представляется целесообразным применить некоторые численные оценки микрофотографий, в частности исследование текстуры образца. Данный подход позволил бы снизить время при массовой оценке образцов и устранить особенности, вносимые уровнем подготовки специалиста, производящего диагностику. Общей целью данного подхода является разработка комплекса численных характеристик, позволяющих отнести тот или иной образец к числу имеющих патологические признаки либо к образцу здоровых тканей. Подобные исследования известны в работе по оценке структуры и состояния коллагена по сигналу генерации второй гармоники, где приводятся результаты численной характеристики волокон коллагена в пучке и взаимной организации пучков коллагеновых волокон [4]. Также следует отметить, что универсального метода количественной оценки микрофотографий, подходящих для любой структуры коллагена, не существует [4].

Любое растровое изображение, в частности микрофотографию коллагеновых волокон, можно представить в виде поверхности, высота которой соответствует численной характеристике яркости [5]. В этом случае чёрному пикселу (яркость 0) будет соответствовать высота 0 м, а белому (яркость 255) – высота 255 м. Приняв размер пиксела за некую фиксированную пространственную величину (например, также за 1 м), получим трёхмерную поверхность. Следует отметить, что непосредственная оценка спектральных характеристик образцов (цвет) не является надёжным источником классифицирующих признаков. Цвет может меняться в зависимости от использованных реактивов и характеристик подсветки. Поэтому оценка именно текстуры является наиболее надёжным и перспективным подходом.

Для анализа поверхностей существует довольно большой инструментарий геоинформационных технологий [6–8], традиционно применяемых при пространственном анализе (вне зависимости от пространственного охвата). Оправданным является использование та-

кой характеристики поверхности, как коэффициент кривизны в данной точке.

Изменение организации пучков коллагеновых волокон, их ширины и протяжённости сопровождается большим количеством яркостных изменений, то есть (в представлении, описанном выше) локальных перегибов поверхности в пределах некоторой исследуемой площади. Чем больше перегибов имеет подобная поверхность, тем выше будет суммарное и среднее значение величин коэффициента кривизны (КК). Ожидается, что для изображения гистологического препарата (преобразованного в поверхность) с большим числом тонких контрастных волокон значение КК будет значимо выше, чем для изображения с меньшим числом более толстых волокон. В связи с этим авторами статьи предложен алгоритм, позволяющий использовать значение КК в качестве надёжного численного критерия отнесения образца к классу имеющих патологии либо свободного от таковых.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить возможность применения компьютерного анализа микрофотографий в комплексе морфометрических исследований коллагеновых волокон при холодовой травме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 84 больных с отморожениями нижних конечностей III и IV степени тяжести в периоде гранулирования и эпителизации (30-е сутки). Возраст пострадавших находился в пределах от 25 до 45 лет. Мужчины составляли большую часть группы больных – 78 %, женщины – 22 %. Всем пострадавшим с местной холодовой травмой дистальных сегментов стоп выполнялось хирургическое лечение в краевом центре термической травмы на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» (Чита) в период с 2016 по 2020 г. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали на это письменное добровольное информированное согласие. Фрагменты ткани размером 1 × 1 × 0,5 см забирались скальпелем под местной анестезией при проведении хирургической обработки в зоне поражения на границе повреждённых и здоровых тканей (в зоне демаркации). Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в ред. 2013 г.)

В качестве контроля использовался аутопсийный материал. Забор тканей с нижних конечностей производился не позднее 24 часов с момента биологической смерти пациентов. Контрольную группу составили 50 пациентов, умерших от острой травмы, без тяжёлых сопутствующих заболеваний, аналогичной возрастной категории.

Критерии исключения: возраст менее 18 лет и более 50 лет; туберкулёз; кахексия различной этиологии; сепсис; хроническая обструктивная болезнь лёгких; са-

харный диабет; заболевания сосудов и нервов конечностей; ревматизм; преморбидные нарушения сердечного ритма; острые воспалительные заболевания; атеросклероз; острое нарушение мозгового кровообращения.

Гистологические препараты изготавливались по общепринятой методике. Срезы толщиной 5–10 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван Гизону. Исследование гистологических микропрепаратов тканей пациентов с местной холодовой травмой и тканей пациентов контрольной группы проводилось на микроскопе Olympus CX21 (Olympus, Япония), микрофотосъёмка – на микроскопе Leica DM2500 (Leica, Германия), на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Морфометрические исследования по определению толщины коллагеновых волокон выполнены для группы контроля и пациентов с отморожениями на 30-е сутки при местной холодовой травме. Измерение толщины коллагеновых волокон выполнено на основе визуальных измерений характерных участков микрофотографии, участки для измерений выбраны исходя из диагностического опыта. Для каждой микрофотографии при одинаковом увеличении микроскопа ($\times 5$) выполнялось не менее 10 измерений толщины коллагеновых волокон. В комплекс морфометрических исследований включён компьютерный анализ изображений коллагеновых волокон, в котором предлагается авторская методика оценки микрофотографии в поле зрения. Для обработки микрофотографий была принята следующая последовательность действий:

Шаг 1. Создание поверхностей. Для этого RGB-изображение в формате JPG подвергалось преобразованию в градации серого методом поканального осреднения (численные значения яркостей каждого пиксела в каналах R, G, B складываются и делятся на 3). Операции контрастирования, коррекции гаммы, гистограммы и прочие цифровые способы коррекции яркостей не применялись с целью обеспечения максимально однородных, не зависящих от содержимого изображений спектральных яркостей образцов. Полученное серое изображение преобразовано в поверхность типа ArcINFO GRID (матрица со значениями высоты), где каждой ячейке сопоставлена высота, численно равная яркости серого изображения по шкале от 0 до 255.

Шаг 2. Фильтрация поверхности. Полученное изображение может содержать в себе дефекты оцифровки (технические особенности микроскопа) и сжатия (дефекты алгоритма JPG). Образцы разных исследователей могут иметь различные виды артефактов. С этой целью итоговая поверхность была подвергнута фильтрации. Для фильтрации использован метод скользящего окна с радиусом 2 пиксела, форма окна – круг. Суть алгоритма фильтрации – вокруг текущей ячейки поверхности строится круг радиусом 2 пиксела, яркости всех пикселей внутри круга складываются и делятся на число ячеек. Полученное среднее значение присваивается текущей ячейке. Далее окно анализа смещается на один пиксел в сторону.

Шаг 3. Расчёт поверхности кривизны. Поверхность рассчитывается с использованием пакета ArcGIS с использованием функции Curvature. Расчёт численной характеристики кривизны идёт по участку размером 3×3 ячейки, итоговые результаты присваиваются центральной ячейке. Рассчитанный коэффициент кривизны для удобства использования умножается на 100 – это позволяет работать с целыми, а не дробными числами. Результат – поверхность значений КК, диапазон значений – от 0 до 1800.

Шаг 4. Расчёт статистики Curvature. Для каждого изображения была сформирована блочная структура в виде квадратов размером 100×100 пикселей (что соответствует ячейке матрицы 64×64 мкм). Размер блока обусловлен размерами цифрового изображения поля зрения и размерами коллагеновых волокон. Необходимо соблюдение принципа, когда размер блока хотя бы на порядок больше средней толщины волокна и когда поле зрения хотя бы на порядок больше блока. Размер 100×100 пикселей удовлетворяет этим условиям.

Для каждого изображения и для каждого блока была рассчитана статистика значений КК. Значение величины «Среднее» не является репрезентативным, так как у всех блоков и изображений оно близко к 0 – это следствие особенностей работы самого алгоритма. Однако значение стандартного отклонения для величин КК показывает наличие двух хорошо выраженных классов, коррелирующих с наличием или отсутствием патологий на изображениях. Расчёт значений стандартных отклонений не для изображений целиком, а для блоков (с их последующей фильтрацией) позволяет исключить из рассмотрения образцы тканей и структур, присутствующие на образцах тканей, но не являющиеся предметом анализа (фон, посторонние включения, сопутствующие ткани и прочее).

Шаг 5. Отображение результатов. Результаты компьютерного анализа микрофотографий представляются в виде классифицированных изображений по классам: Контроль → Переходный класс → Больные.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ SPSS Statistics v. 25.0 (IBM Corp., США). Результаты исследования представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей – Me (Q1; Q3). Учитывая численность исследуемых групп, оценка нормальности распределения количественных признаков проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Оценка статистической значимости различий показателей проводилась за счёт сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела – Уоллиса с последующим определением уровня значимости p .

Оформление результатов выполнено в виде боксплотов толщины коллагеновых волокон и значений стандартных отклонений КК в исследуемой области микрофотографии для групп (Контроль, Больные) на рисунках. Изображение результатов компьютерного анализа микрофотографий представлено в формате классифицированных изображений по классам: Контроль → Переходный класс → Больные на рисунках.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено значительное увеличение толщины коллагеновых волокон у группы больных с холодовой травмой в поздние сроки криоповреждения относительно группы контроля. На рисунке 1 показан пример результатов определения толщины коллагеновых волокон для микрофотографий из группы контроля и группы больных.

В поле зрения микрофотографии наблюдаются существенные различия в виде изменения толщины и ориентации коллагеновых волокон зоны криповреждения. Этот факт подтверждает значительное повреждение тканей зоны отморожения в поздние сроки (на 30-е сутки). Деструктивные процессы в коллагеновых волокнах проявляются в виде изменения их толщины и ориентации. Происходит так называемая дезорганизация тканей зоны криповреждения.

В позднем реактивном периоде у пациентов с криповреждением толщина волокон в 2,8 раза выше относительно группы контроля ($p < 0,001$).

Дезорганизация коллагена имеет ферментативные и неферментативные механизмы. Ферментативные механизмы осуществляются взаимодействием коллагеназ и их ингибиторов, обеспечивающих регуляцию интенсивности катаболических процессов. Неферментативные механизмы связаны с образованием дополнительных межмолекулярных связей под действием конечных продуктов гликирования ультрафиолетового облучения или механического давления (отёк), а также в результа-

те канцерогенеза. Различные регуляторные пути и механизмы деградации пересекаются друг с другом на разных этапах, а не работают независимо друг от друга [9–11].

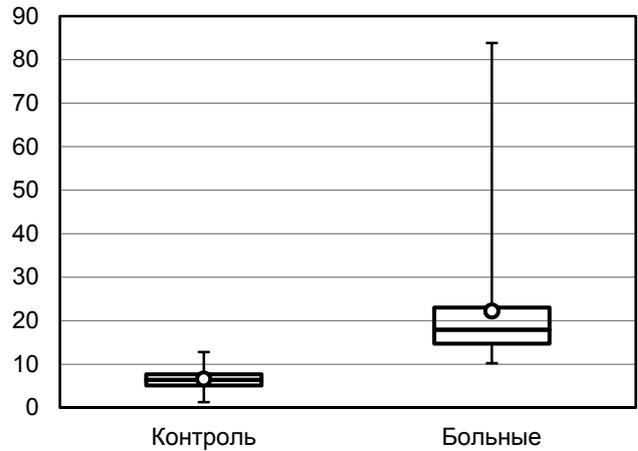


РИС. 2. Толщина волокон (мкм) у группы контроля и больных при местной холодовой травме

FIG. 2. Fiber thickness (microns) in control group and patients with local cold injury

Таким образом, вторичные дистрофические и воспалительные изменения в тканях при действии низких температур приводят к повреждению коллагена и его де-

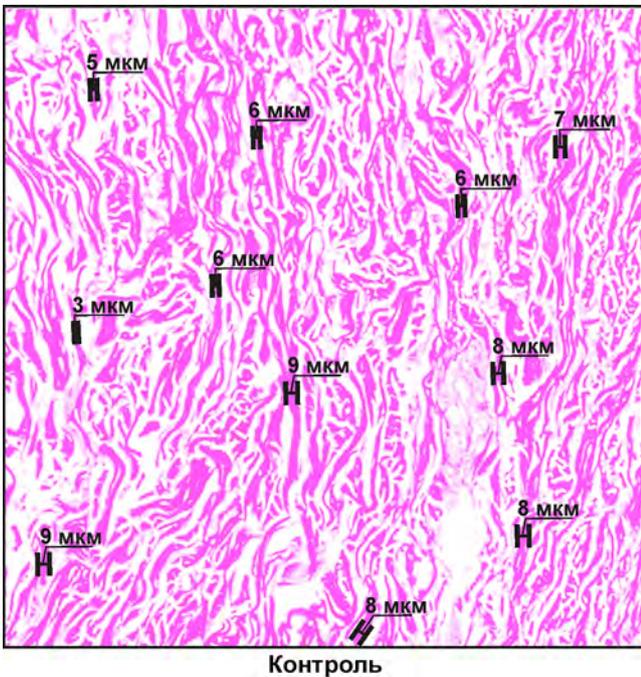


РИС. 1. Толщина коллагеновых волокон у группы контроля и больных при отморожениях. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение для окуляра при микрофотосъемке $\times 5$. Фото автора

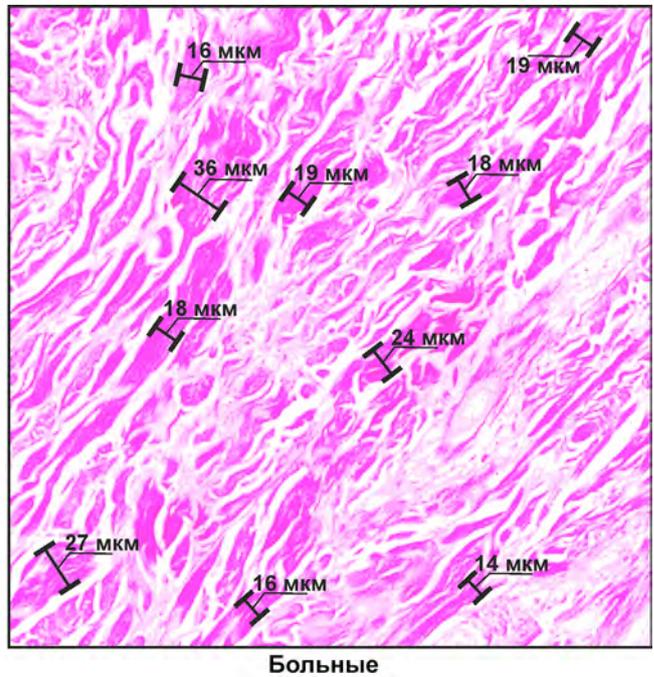


FIG. 1. Thickness of collagen fibers in the control group and in the group of patients with frostbite. Van Gieson picrofuxin staining. Magnification during microphotography $\times 5$. Photo made by the author

организации. Данный феномен патогенетически объясняет большое количество поздних осложнений у пациентов с отморожениями и характерное затяжное течение репаративных процессов.

В результате компьютерного анализа снимков коллагеновых волокон для группы контроля и группы больных определено стандартное отклонение коэффициента кривизны в исследуемой области микрофотографии.

В позднем реактивном периоде у пациентов с криповреждением стандартное отклонение КК в исследуемой области микрофотографии в 1,8 раза ниже относительно группы контроля ($p < 0,001$).

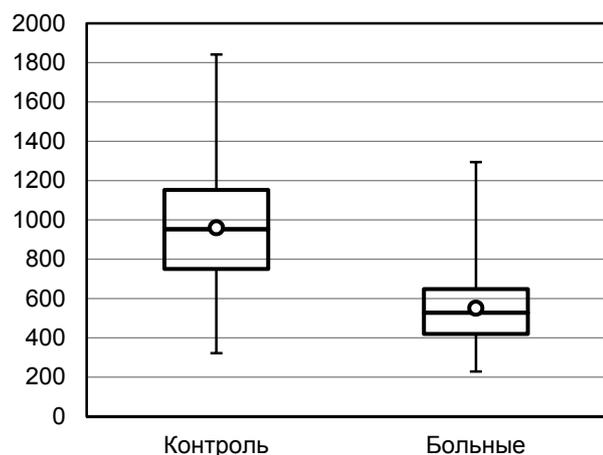


РИС. 3.
Стандартное отклонение КК (усл. ед.) в исследуемой области микрофотографии

FIG. 3.
Standard deviation of the curvature coefficient (standard units) in the studied area of microphotograph

При значительном криповреждении тканей происходят изменения толщины и ориентации коллагеновых волокон, что хорошо сопоставляется в поле зрения микрофотографии. В этой связи изменение текстуры микрофотографии приводит к изменению численных характеристик стандартного отклонения КК в исследуемой области. Это подтверждается сильной обратной корреляционной связью между измеренной толщиной коллагеновых волокон и показателем стандартного отклонения КК в исследуемой области микрофотографии ($r_s = -0,75$; $p < 0,001$).

Таким образом, характеристика стандартного отклонения КК позволяет отнести ту или иную микрофотографию к числу имеющих патологические признаки либо к образцу здоровых тканей. Этот факт позволяет на основе полученных статистических показателей стандартного отклонения КК классифицировать область исследования микрофотографии по классам: Контроль → Переходный класс → Больные (рис. 4).

На основе полученной классификации наглядно продемонстрировано отличие микрофотографии тканей

пациентов с отморожением III–IV степени на 30-е сутки от контрольной группы (рис. 4).

Количество окрашенных блоков в каждом классе характеризует площадь повреждения коллагеновых волокон в поле зрения микрофотографии.

ВЫВОДЫ

Низкие температуры приводят к качественным изменениям коллагеновых волокон и способствуют изменению их ширины и ориентации в зоне повреждения. При отморожениях происходят выраженные изменения структуры тканей, сопровождающиеся деструктивными процессами компонентов внеклеточного матрикса. Изменения структуры волокон и их организации имеют значение для морфологической характеристики тканей при различных физиологических состояниях и патологии, включая холодовую травму.

Компьютерный анализ микрофотографий позволяет по значению КК классифицировать изображение гистологического препарата и отнести ту или иную микрофотографию к числу имеющих патологические признаки либо к образцу здоровых тканей. Таким образом, характерные изменения коллагеновых волокон при местной холодовой травме в позднем реактивном периоде являются фактором, позволяющим выполнить автоматизированную компьютерную диагностику микрофотографий с помощью ГИС-технологий.

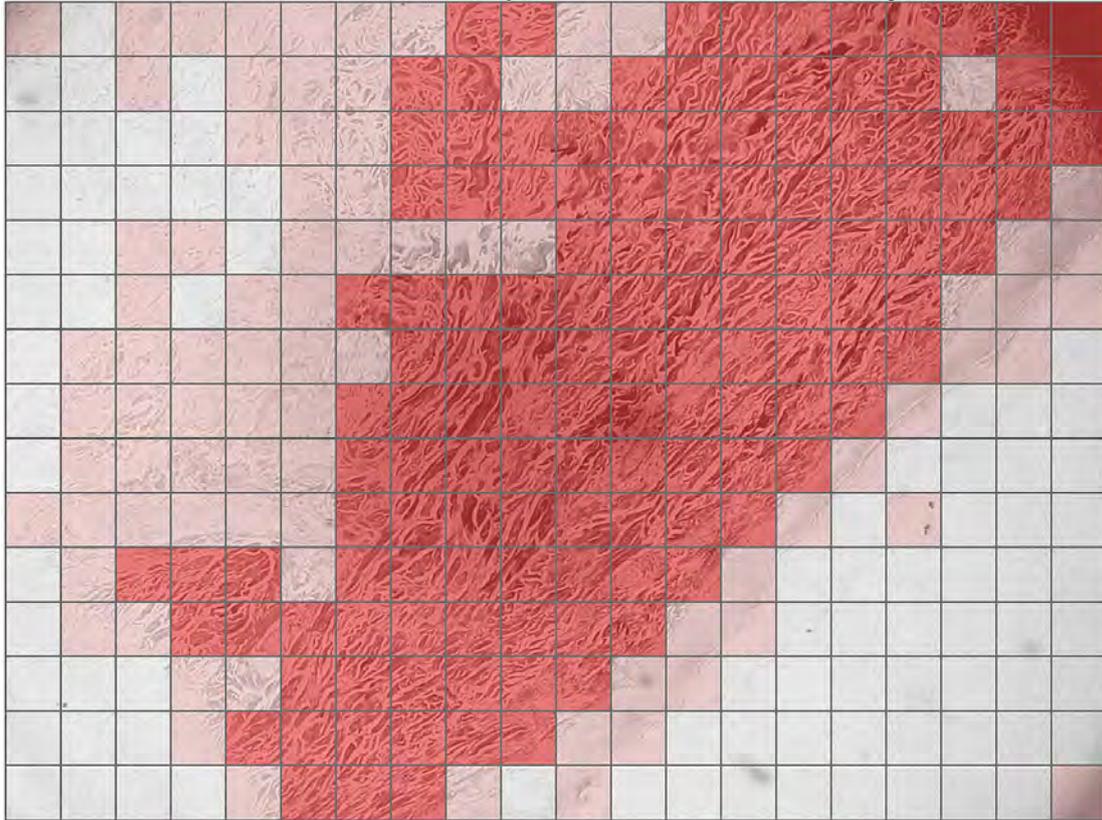
Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алексеев Р.З., Томский М.И., Гольдерова А.С., Потопов А.Ф., Алексеев Ю.Р., Семенова С.В., и др. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; (8-1): 35-41. [Alekseev RZ, Tomsky MI, Golderova AS, Potapov AF, Alekseev YuR, Semenova SV, et al. Prevention of necrosis in frostbite with tissue glaciation. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2015; (8-1): 35-41. (In Russ.)].
2. Груздева О.С., Михайличенко М.И., Шаповалов К.Г. Морфологические особенности изменения тканей при отморожениях конечностей. *Забайкальский медицинский вестник*. 2022; (1): 104-113. [Gruzdeva OS, Mikhailichenko MI, Shapovalov KG. Morphological features of tissue changes during limb frostbite. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2022; (1): 104-113. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2022_1_104
3. Груздева О.С. Патологическая анатомия отморожений. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020; (4): 137-144. [Gruzdeva OS. Pathological anatomy of frostbite. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020; (4): 137-144. (In Russ.)]. doi: 10.52485/19986173_2020_4_137
4. Дуденкова В.В., Ширманова М.В., Лукина М.М., Фельдштейн Ф.И., Виткин А., Загайнова Е.В. Оценка структуры и со-

Ткани пациента с отморожением III–IV степени, 30-е сутки



Ткани пациента из контрольной группы

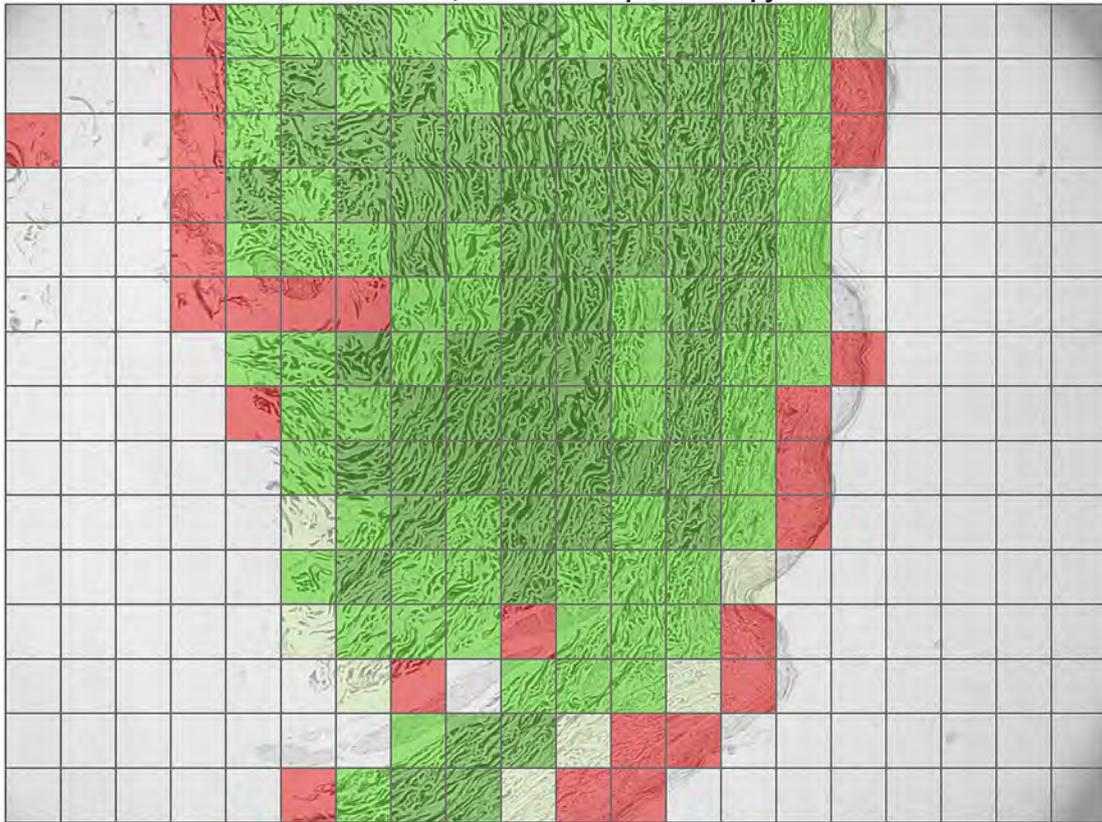


РИС. 4.
Классификация микрофотографий по значениям стандартного отклонения КК. Фото автора

FIG. 4.
Classification of microphotographs according to the values of the standard deviation of the curvature coefficient. Photo made by the author

стояния коллагена по сигналу генерации второй гармоники. *Успехи биологической химии*. 2019; (59): 181-218. [Dudenkova VV, Shirmanova MV, Lukina MM, Fedelstein FI, Vitkin A, Zagainova EV. Evaluation of the structure and condition of collagen by the second harmonic generation signal. *Biological Chemistry Reviews*. 2019; (59): 181-218. (In Russ.)].

5. Капралов Е.Г., Кошкарёв А.В., Тикунов В.С. *Основы геоинформатики*: учебное пособие для студентов вузов; в 2 кн. М.: Академия; 2004. [Kaprалov EG, Koshkarev AV, Tikunov VS. *Fundamentals of geoinformatics*: textbook for university students; in 2 books. Moscow: Akademia; 2004. (In Russ.)].

6. Курлович Д.М. *ГИС-анализ и моделирование*. Минск; 2016. [Kurlovich DM. *GIS analysis and modeling*. Minsk; 2016. (In Russ.)].

7. Савельев А.А., Мухарамова С.С., Чижикова Н.А. *Основы пространственного анализа в растровых ГИС*: учебно-методическое пособие. Казань; 2015. [Savelyev AA, Mukharamova SS, Chizhikova NA. *Fundamentals of spatial analysis in raster GIS*: study guide. Kazan; 2015. (In Russ.)].

8. Шихов А.Н., Черепанова Е.С., Пьянков С.В. *Геоинформационные системы: методы пространственного анализа*.

Пермь, Издательство ПГНИ; 2017. [Shikhov AN, Cherepanova ES, Pyankov SV. *Geoinformation systems: Methods of spatial analysis*. Perm: Izdatelstvo PGNI; 2017. (In Russ.)].

9. Кистенев Ю.В., Вражнов Д.А., Николаев В.В., Сандыкова Е.А., Кривова Н.А. Исследование пространственной структуры коллагена с применением методов многофотонной микроскопии и машинного обучения. *Успехи биологической химии*. 2019; (59): 219-252. [Kistenev YuV, Vrazhnov DA, Nikolaev VV, Sandykova EA, Krivova NA. Investigation of the spatial structure of collagen using methods of multiphoton microscopy and machine learning. *Biological Chemistry Reviews*. 2019; (59): 219-252. (In Russ.)].

10. Потехина Ю.П. Структура и функции коллагена. *Российский остеопатический журнал*. 2016; 1-2(32-33): 87-99. [Potekhina YuP. Structure and functions of collagen. *Russian Osteopathic Journal*. 2016; 1-2(32-33): 87-99. (In Russ.)].

11. Aziz J, Shezali HA, Radzi Z, Yahya NA, Abu Kassim NH, Czernuszka J, et al. Molecular mechanisms of stressresponsive changes in collagen and elastin networks in skin. *Skin Pharmacol. Physiol*. 2016; (29): 190-203. doi: 10.1159/000447017

Сведения об авторах

Груздева Ольга Сергеевна – заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: lolgas18@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1738-0850>

Груздев Роман Викторович – кандидат геолого-минералогических наук, старший геофизик, ООО «НН Технические сервисы», e-mail: rogruzdev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-864X>

Рылский Илья Аркадьевич – кандидат географических наук, старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: rilskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7675-4621>

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Information about the authors

Olga S. Gruzdeva – Head of the Department of Pathological Anatomy, Chita State Medical Academy, e-mail: lolgas18@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1738-0850>

Roman V. Gruzdev – Cand. Sc. (Geol. Mineral.), Senior Geophysicist, NN Technical Services LLC, e-mail: rogruzdev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1748-864X>

Ilya A. Rylskiy – Cand. Sc. (Geog.), Senior Research Officer, Lomonosov Moscow State University, e-mail: rilskiy@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7675-4621>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Chita State Medical Academy, e-mail: shkg26@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>