

# Алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва

А. И. Николаев, к.х.н.<sup>1</sup>, И. Н. Антонова, д.м.н.<sup>2</sup>, О. С. Донская, к.м.н.<sup>2</sup>, Л. Г. Владимирова, к.х.н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область, г.п. Кузьмоловский

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

## LC-spectra analysis algorithm for non-invasive diagnostics by oropharyngeal washout samples

A. I. Nikolaev, I. N. Antonova, O. S. Donskaya, L. G. Vladimirova

Research Institute for Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningrad Region, Kuzmolovsky, First Saint Petersburg State Medical University n.a. I. P. Pavlov, Saint Petersburg; Russia

### Резюме

**Цель исследования.** Предложить альтернативный алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва. **Материалы и методы.** В исследование были включены 23 пациента с желчекаменной болезнью, 22 с мочекаменной болезнью, 22 с слюнокаменной болезнью, 4 с обильными зубными отложениями и 13 лиц контрольной группы. **Материал для исследования:** сыворотка крови и ротоглоточный смыв. **Исследования проводили методом лазерной корреляционной спектроскопии на спектрометре лазерном корреляционном компьютеризированном ЛКС-03-«ИНТОКС».** **Результаты.** При исследовании систем с несимметричными анизотропными наночастицами следует приводить светорассеяние не к площади частицы, а к ее линейным размерам — показатели светорассеяния каждого канала, спектра делятся на радиус частиц, соответствующий этому каналу, и в дальнейшем весь вновь полученный спектр приводится к 1. Для сокращения размерности данных был осуществлен анализ всего массива ЛК-спектров СК и РГС методом главных компонент (ГК) с варимаксным вращением (ВВ). В обоих видах спектра первые 12 ГК объясняли более 96% дисперсии, оставшиеся 4% были приняты за шумовую компоненту. На основе выделения наибольших значений величин факторных нагрузок ГК был составлен алгоритм преобразования первичных 32-канальных спектров ЛКС в 12-диапазонные путем расчета суммарных показателей светорассеяния в каждом диапазоне и нормировки их относительно суммарного показателя светорассеяния по всем 12 фиксированному диапазонам, принимаемого за 1 (100%). С помощью нескольких последовательных этапов ЛДА с пошаговым включением переменных в применении к спектрам ЛКС СК и РГС пациентов с биоминералопатиями можно провести эффективную дискриминацию заболеваний как от здоровых лиц, так и между собой. **Заключение.** Разработанный алгоритм обработки ЛК-спектров СК и РГС, включающий нормирование спектров по количеству светорассеивающих частиц, редукцию размерности спектра с 32 до 12 и последовательную классификацию заболеваний методами линейного дискриминантного анализа. Выработанные правила классификации позволяют проводить диагностику заболевания по вновь полученным образцам сыворотки крови и (или) РГС. Поскольку ЛДА сыворотки крови и РГС дает сходные результаты классификации по признаку «заболевание», для целей диагностики можно обойтись только анализом РГС без забора образцов крови, однако ЛДА совокупности данных по сыворотке крови и РГС позволяет повысить мощность классификации по признаку «заболевание» по сравнению с анализом этих же данных по отдельности.

**Ключевые слова:** лазерная корреляционная спектроскопия, алгоритм анализа ЛК-спектров, диагностика.

### Summary

**The purpose of the study was to offer an alternative algorithm for analysis of LC-spectra for non-invasive diagnosis of oropharyngeal samples flushing. Materials and methods.** The study included 23 patients with gallstone disease, 22 patients with urolithiasis, 22 patients with salivary stone disease, 4 patients with abundant dental sediments and 13 persons in the control group. **Materials for research were serum and oropharyngeal washout. Research conducted by laser correlation spectroscopy in laser spectroscopy correlation computerized LCS-03-“INTOX”.** **The results.** In the study of systems with unbalanced anisotropic nanoparticles should be no stray light to the square of the particle and its linear size indicators each channel light scattering, spectrum is divided into the radius of the particles corresponding to this channel and in future all newly obtained spectrum is converted to 1. To reduce the dimensionality of the data analysis was carried out of the whole array of spectra of SC and LC-CSG principal component method (CC) with varimax rotation (et). In both types of spectrum first 12 GK explained more than 96% of the variance, the remaining 4% were accepted as the noise component. Top values on the basis of values of factor loadings CC has compiled a algorithm to convert primary 32-channel spectra LKS in 12-band by calculating light scattering totals in each range and their normalization relative to the total on all of the flare 12 fixed ranges, received for the 1 (100%) with the help of several successive stages of the LST with step by step inclusion of variables applied to spectra LKS SC and CSG patients with biomineralopathy can be fairly effective discrimination against diseases as from healthy individuals, and among themselves. **Conclusion.** The algorithm processing LC-spectra of SC and CSG, including rationing by the number of particles of light scattering spectra, the reducer dimension range from 32 to 12 and consistent classification of diseases by methods of linear discriminant analysis. Developed classification rules allow to diagnose diseases on the newly obtained samples of blood serum and/or CSG. Since the LST and GCF serum gives similar results to the classification based on 'Disease', for diagnostic purposes you can do only the CSG analysis without blood sampling, however, the LST for the serum and the CSG allows you to increase the power classification on the basis of 'Disease' compared to the analysis of these same data separately.

**Key words:** laser correlation spectroscopy, LC-spectra analysis algorithm, diagnostics.

### Актуальность исследования

В настоящее время для диагностических целей в медицинских исследованиях все чаще используют неинвазивные методики. В силу

фрактальности структуры систем организма и когерентности ответа на заболевание или внешнее воздействие, диагностику в принципе можно проводить практически по любой си-

стеме организма исходя из совокупности откликов, полученных с помощью ансамбля различных физико-химических, биохимических или каких-либо других количественных методов.

В частности, в ряде случаев исследования крови могут быть заменены исследованиями ротовой жидкости [1, 2, 3 и др.].

Лазерная корреляционная спектроскопия (ЛКС) — метод изучения нативных биологических жидкостей по их спектральным характеристикам. Суть метода заключается в определении интенсивности спектра флуктуаций при квазиупругом рассеянии света исследуемой жидкостью. Программа обработки данных позволяет визуализировать в виде гистограммы процентный вклад в рассеяние света отдельных фракций биологической жидкости с гидродинамическим радиусом в диапазоне от 1 до 104 нм. Метод ЛКС предполагает использование нативных биопроб и используется в клинической практике для диагностики и оценки тяжести заболеваний [4, 5, 6, 7].

В современной медицине пути совершенствования способов диагностики предполагают не только внедрение новых методов исследования, появляющихся в результате развития новых инструментальных методов, но и совершенствование методов обработки данных. В данной работе мы рассматриваем альтернативный алгоритм анализа ЛК-спектров сыворотки крови и ротоглоточного смыва пациентов на основе методов многомерной математической статистики, предложенный А. И. Николаевым и примененный ранее к наборам интегральных характеристик биообъектов (спектральных, биохимических, гематологических и других показателей) [8].

**Цель исследования:** предложить альтернативный алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва.

#### **Материал и методы исследования**

Методом ЛКС проведено изучение сыворотки крови (СК) и ротоглоточного смыва (РГС) у 23 пациентов с желчекаменной болезнью (ЖКБ), 22 пациентов с мочекаменной болезнью (МКБ), 22 пациентов с слюнокаменной болезнью (СКБ), 4 пациентов с обильными зубными отложениями

(ЗО) и у 13 лиц контрольной группы, не имеющих соматических заболеваний.

При проведении измерений использовали спектрометр лазерный корреляционный компьютеризированный ЛКС-03-«ИНТОКС», разработанный Санкт-Петербургским институтом ядерной физики РАН совместно с ООО «Интокс» (г. Санкт-Петербург), предназначенный для определения размеров наночастиц вплоть до 1 нм в биологических жидкостях.

Для получения СК пробы с кровью центрифугировали при 2000 об./мин. 10 минут. РГС получали ополаскиванием полости рта 10 мл физиологического раствора в течение 20 с с последующим центрифугированием при 3000 об./мин. 10 минут [2]. Полученный материал замораживали для хранения в герметично закрытых пробирках. Для измерения спектров ЛКС образцы СК и РГС размораживали в термостате при +37 °С в течение 30 минут. Пробы сыворотки крови разводили в 20 раз стерильным физиологическим раствором и центрифугировали при 6000 об./мин., а пробы РГС — при 5000 об./мин. в течение 15 минут. Для измерения отбирали 200 мкл разведенного образца из верхней части пробирки и переносили в кювету спектрометра [2]. Полученные гистограммы ЛКС разделили на пять дискретных зон: «здоров» 1–13; ЖКБ 14–36; МКБ 37–58; СКБ 59–80; ЗО 81–84 нм.

В работе применялись методы многомерной математической статистики. Проводилась процедура линейного дискриминантного анализа с пошаговым включением переменных, использовалась программа Statistica 6.0.

#### **Результаты исследования и обсуждение**

Спектры динамического светорассеяния СК и РГС пациентов был сведены в один массив данных, включающий три блока: идентификаторы спектра; 32-канальные ЛК-спектры СК; 32-канальные ЛК-спектры РГС.

При определении методом ЛКС количественного состава смесей изотропных сферических частиц, если частицы не имеют сфериче-

ской формы, их коэффициенты поступательной диффузии в различных направлениях будут разными, и, как следствие, произойдет расщепление спектра ЛКС на несколько пиков. В связи с этим при исследовании систем с несимметричными анизотропными наночастицами следует приводить светорассеяние не к площади частицы, а к ее линейным размерам. Показатели светорассеяния каждого канала, спектра делятся на радиус частиц, соответствующий этому каналу, и в дальнейшем весь вновь полученный спектр приводится к 1. Результатом расчета является функция распределения светорассеивающих частиц по размерам.

Для сокращения размерности данных был осуществлен анализ всего массива ЛК-спектров СК и РГС методом главных компонент (ГК) с варимаксным вращением (ВВ). В обоих видах спектра первые 12 ГК объясняли более 96 % дисперсии, а оставшиеся 4 % общей дисперсии можно принять за шумовую компоненту. Следовательно, первичные 32-канальные ЛК-спектры СК и РГС могут быть практически без потери информации заменены аналогичными спектрами, состоящими из 12 ГК. Каждая ГК представляет собой линейную комбинацию базисных векторов в исходной системе показателей первичных ЛК-спектров. Коэффициентами этого линейного разложения являются факторные нагрузки, которые показывают, какой вклад каждая из исходных переменных дает в ту или иную ГК. На основе выделения наибольших значений величин факторных нагрузок ГК был составлен алгоритм преобразования первичных 32-канальных спектров ЛКС в 12-диапазонные путем расчета суммарных показателей светорассеяния в каждом диапазоне и нормировки их относительно суммарного показателя светорассеяния по всем 12 фиксированным диапазонам, принимаемого за 1 (100 %).

Каждый из 12 фиксированных диапазонов (табл. 1) довольно полно описывает ЛК-спектр и содержит информацию о среднем показателе светорассеяния и среднегеометрическом гидродинамическом размере частиц

в соответствующих им частотных каналах. Они сохраняют информацию первичных 32-канальных спектров ЛКС, резко сокращая размерность спектра. В связи с этим массивы данных с модифицированными первичными ЛК-спектрами СК и РГС были опять преобразованы в массив данных с 12-диапазонными спектрами СК ( $s1 \div s12$ ) и РГС ( $rgs1 \div rgs12$ ).

Для анализа заболеваний по спектрам ЛКС к полученному массиву данных применялась процедура линейного дискриминантного анализа (ЛДА) с пошаговым включением переменных. Как групповая переменная выступала категория «заболевание», а как независимые переменные — 12-диапазонные показатели ЛК-спектра СК и РГС, которые можно было рассматривать по отдельности (по 12 диапазонов) или как объединенные (24 диапазона), Процедура «обучения» массива данных произвольно разбивалась на две части: одна использовалась в качестве «обучающих» для выработки правил классификации заболевания, а вторая — в качестве контрольной для проверки полученных правил (табл. 2).

В процессе ЛДА совокупности спектров ЛКС с пошаговым включением переменных определяются дискриминантные функции. Режим пошагового включения переменных позволяет обойтись минимумом вовлеченных в анализ переменных. Дискриминантные функции являются общими для всей совокупности данных, вовлеченных в ЛДА, но значения корней каждой из дискриминантных функций, относящиеся к конкретному больному, являются строго специфичными для каждой из изучаемых на данном наборе групп. Значения величин корней дискриминантных функций определяют, к какой из групп отнести конкретный объект. Корни дискриминантных функций рассчитывают путем матричного умножения вектора параметров ЛК-спектра на матрицу коэффициентов дискриминантных функций и представляют собой их линейные комбинации, поэтому к корням применимы матричные операции сложения и вычитания, позволяющие проводить классификацию

Таблица 1  
Характеристики 12 фиксированных диапазонов спектров ЛКС СК и РГС [2]

Диапазон	Частотные каналы	Размеры частиц сыворотки крови R, нм	Частотные каналы	Размеры частиц РГС R, нм
I	1–3	1,2–2,1	1–2	1,2–1,6
II	4–5	2,8–3,8	3–5	2,1–3,8
III	6–7	5,1–6,9	6–8	5,1–9,3
IV	8–10	9,3–17	9–10	12,5–17,0
V	11–12	23–31	11	23
VI	13–15	41–75	12	31
VII	16–17	100–136	13–14	41–56
VIII	18	180	15–17	75–136
IX	19–20	245–330	18	180
X	21–23	450–810	19–22	245–600
XI	24–27	1100–2700	23–24	800–1100
XII	28–32	> 3600	25–32	> 1500

Таблица 2  
Пример разбиения данных на обучающие и контрольные

Группа	Номера случаев в массиве данных		
	Все	Обучающие	Контрольные
Доноры	1–13	1–8	9–13
ЖКБ	14–36	14–26	27–36
МКБ	37–58	37–48	49–58
СКБ	59–80	59–70	71–80
ЗО	81–84	81–84	81–84

Таблица 3  
Коэффициенты дискриминантных функций для здоровых и больных ЖКБ, МКБ и СКБ

Показатель ЛКС	Стандартизованные			Нестандартизованные		
	Df1	Df2	Df3	Df1	Df2	Df3
s4	-0,694	0,091	0,149	-4,767	0,626	1,026
s9	-1,471	0,133	-0,352	-163,430	14,760	-39,120
rgs4	-0,735	0,248	0,648	-4,371	1,478	3,856
s3	0,777	-0,601	0,248	10,258	-7,933	3,276
s1	1,033	0,506	0,205	8,048	3,941	1,593
s6	0,535	1,131	0,609	10,529	22,278	11,997
s11	0,166	0,583	0,529	525,869	1851,639	1679,652
s7	-0,352	-0,105	-0,537	-17,406	-5,197	-26,560
s10	-0,735	-0,380	-0,892	-444,370	-229,830	-539,172
rgs10	0,500	0,573	0,963	18,729	21,494	36,124
rgs6	0,542	-0,442	1,144	18,873	-15,403	39,841
rgs12	-0,237	0,469	-0,286	-12,103	23,913	-14,567
Constant	-	-	-	-1,365	-1,675	-2,652
Eigenval	8,729	1,499	0,227	8,729	1,499	0,227
Cum. Prop	0,835	0,978	1,000	0,835	0,978	1,000

по взаимному положению различных групп. В качестве примера в табл. 3 приведены стандартизованные и не стандартизованные коэффициенты дискриминантных функций, полученных в результате ЛДА с пошаговым включением совокупности показателей ЛК-спектров СК и РГС по 24 диапазонам больных. Четыре случая

с обильными зубными отложениями были исключены из анализа, так как столь малое число наблюдений недостаточно для полноценного ЛДА. Видно, что дискриминантная функция Df1 описывает 5/6 дисперсии данных, а первые две функции вместе Df1 и Df2 описывают дисперсию данных практически полностью (табл. 3).

**Таблица 4**  
Средние значения корней дискриминантных функций Df1–Df3, определенных по объединенным спектрам ЛКС СК и РГС пациентов

Группы	Root Df1	Root Df 2	Root Df 3
Здоровые	-6,007	-0,133	0,124
МКБ	0,745	-0,093	-0,744
ЖКБ	1,344	1,588	0,283
СКБ	1,803	-1,539	0,354

**Таблица 5**  
Матрица классификации по группам здоровых людей и пациентов с биоминералопатиями

Группы	Процент	МКБ	ЖКБ	СКБ	Здоровые
МКБ	54,5	12	4	6	0
ЖКБ	56,5	7	13	3	0
СКБ	72,7	3	3	16	0
Здоровые	84,6	0	1	1	11
Всего	65,0	22	21	26	11

**Таблица 6**  
Коэффициенты дискриминантных функций при заболевании ЖКБ, МКБ и СКБ

Показатель ЛКС	Стандартизованные		Нестандартизованные	
	Df1	Df2	Df1	Df2
s3	-0,242	0,119	-3,303	1,624
rgs5	0,674	1,435	35,513	75,559
rgs6	-1,015	-0,397	-59,851	-23,424
s4	-0,515	-0,408	-6,036	-4,781
rgs2	-0,401	0,376	-3,599	3,375
rgs12	0,089	0,723	8,500	68,707
s8	-0,311	0,544	-58,378	101,903
s5	0,563	-0,176	9,886	-3,083
Constant	-	-	2,411	-0,931
Eigenval	1,400	0,766	1,400	0,766
Cum. Prop	0,650	1,000	0,650	1,000

**Таблица 7**  
Средние значения величин корней дискриминантных функций для трех групп пациентов

Заболевание	Root Df1	Root Df 2
МКБ	0,613	1,123
ЖКБ	0,935	-0,906
СКБ	-1,626	-0,141

**Таблица 8**  
Матрица классификации по трем группам пациентов

Заболевание	Процент	МКБ	ЖКБ	СКБ
МКБ	45,5	10	7	5
ЖКБ	78,3	4	18	1
СКБ	90,9	1	1	20
Всего	71,6	15	26	26

**Таблица 9**  
Матрица классификации по двум группам пациентов

Заболевание	Процент	МКБ	ЖКБ	Среднее значение Df1
МКБ	72,7	16	6	0,729
ЖКБ	82,6	4	19	-0,697
Всего	77,8	20	25	-

С помощью полученных дискриминантных функций, построенных по показателям объединенных спектров ЛКС образцов СК и РГС, можно с достаточно высокой вероятностью (до 85 %) отделить здоровых людей от больных (табл. 4, 5).

Это позволяет перейти к стадии анализа показателей ЛКС только тех пациентов, для которых не установлено состояние «здоров». Выполнив процедуру дискриминантного анализа еще раз, исключая при этом параметры здоровых людей, можно дифференцировать показатели по конкретным заболеваниям (для самоконтроля совокупность данных снова разбили пополам на две выборки — обучающую и проверочную).

В табл. 6 показаны стандартизованные и нестандартизованные коэффициенты дискриминантных функций, полученных в результате ЛДА с пошаговым включением совокупности показателей ЛК-спектров плазмы крови и РГС по 24 диапазонам только больных с ЖКБ, МКБ и СКБ.

Видно, что первая дискриминантная функции описывает 2/3 дисперсии данных, а для полного описания данных достаточно двух функций. Средние значения корней дискриминантных функций Df1–Df2, определенных по объединенным спектрам ЛКС сыворотки крови и РГС, приведены в табл. 7.

По спектрам ЛКС заболевание СКБ будет определяться правильно в более чем 90,9 % случаев. При этом МКБ и ЖКБ различаются недостаточно (табл. 8).

Дальнейший анализ методом ЛДА позволяет несколько повысить мощность дискриминации и для этих заболеваний (табл. 9) с использованием только одной дискриминантной функции.

Таким образом, с помощью нескольких последовательных этапов ЛДА с пошаговым включением переменных в применении к спектрам ЛКС СК и РГС пациентов с биоминералопатиями можно провести эффективную дискриминацию заболеваний как от здоровых лиц, так и между собой.

Следует особо отметить, что СК и РГС дают сходные результаты

Матрица классификации по группам заболеваний при различных объектах анализа

Анализ только по ЛК-спектрам РГС						
	Процент	МКБ	ЖКБ	Донор	СКБ	ЗО
МКБ	40,9	9	5	0	7	1
ЖКБ	47,8	4	11	1	7	0
Здоровые	84,6	1	0	11	1	0
СКБ	77,3	4	1	0	17	0
ЗО	25,0	1	1	0	1	1
Всего	58,3	19	18	12	33	2
Анализ только по ЛК-спектрам сыворотки крови						
	Процент	МКБ	ЖКБ	Донор	СКБ	ЗО
МКБ	54,5	12	8	0	2	0
ЖКБ	34,8	10	8	0	5	0
Здоровые	92,3	0	0	12	1	0
СКБ	86,4	3	0	0	19	0
ЗО	0,0	0	1	1	2	0
Всего	60,7	25	17	13	29	0
Анализ по совокупности ЛК-спектров сыворотки крови и РГС						
	Процент	МКБ	ЖКБ	Донор	СКБ	ЗО
МКБ	54,5	12	5	0	5	0
ЖКБ	52,2	8	12	0	3	0
Здоровые	100,0	0	0	13	0	0
СКБ	86,4	1	2	0	19	0
ЗО	50,0	0	1	0	1	2
Всего	69,0	21	20	13	28	2

классификации по признаку «заболевание», в связи с этим в ряде случаев для целей диагностики возможно обойтись неинвазивным методом исследования РГС. Однако совместная обработка методами ЛДА данных ЛК-спектров СК и РГС, взятых одновременно от одного пациента, может повысить мощность дискриминации заболеваний. В качестве примера в табл. 10 представлены результаты ЛДА одной и той же совокупности данных, примененных к ЛК-спектрам РГС и к ЛК-спектрам СК, а также к их совокупности.

### Заключение

Предложен алгоритм обработки ЛК-спектров СК и РГС, включающий нормирование спектров по количеству светорассеивающих частиц, редукцию размерности спектра с 32 до 12 и последовательную классификацию заболеваний методами линейного дискриминантного анализа. Выработанные правила классификации позволяют проводить диагностику заболевания по вновь полученным образцам сыворотки крови и (или) РГС. Поскольку ЛДА сыворотки крови и РГС дает сходные результаты классификации по признаку «заболевание», для целей диагностики можно обойтись только анализом РГС без забора образцов крови, однако ЛДА совокупности данных по сыворотке крови и РГС позволяет повысить мощность классификации по признаку «заболевание» по сравнению с анализом этих же данных по отдельности.

### Список литературы

1. Антонова И. Н., Косова Е. В., Останина О. Н. Связь показателей местной неспецифической и иммунной защиты с pH ротовой жидкости у молодых пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. *Пародонтология*. 2015; 20 (4): 45–48. [Antonova I. N., Kosova E. V., Ostanina O. N. Link local indicators and nonspecific immune defense with oral fluid pH in young patients with inflammatory periodontal disease. *Parodontologiya*. 2015; 20 (4): 45–48.]
2. Донская О. С. Прогностическое значение особенностей ротовой жидкости стоматологических пациентов с биоминералопатиями. Дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2017. [Donskaya O. S. Predictive value of characteristics of oral fluid dental patients with biomineralopatiyam. Dis. ... kand. med. nauk. SPb.; 2017.]
3. Maciejczyk M., Szulimowska J., Skutnik A., Tarant-Janusz K., Wasilewska A., Wisniewska N., Zalewska A. Salivary Biomarkers of Oxidative Stress in Children with Chronic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* 2018; 7 (8), 209: 1–19. doi.org/10.3390/jcm7080209.
4. Лисовая Н. А., Носкин Л. А., Папаян А. В., Эмануэль В. Л., Хоровская Л. А., Комаров Г. Д. Использование лазерной корреляционной спектроскопии в качестве экспертной системы оценки эффективности проводимой терапии при заболеваниях почек у детей. *Нефрология и диализ*. 2001; 3 (1): 40–45. [Lisovaya N. A., Noskin L. A., Papayan A. V., Ehmauehl' V. L., Horovskaya L. A., Komarov G. D. The use of laser correlation spectroscopy as an expert system of evaluating the effectiveness of the therapy for patients with kidney diseases in children. *Nefrologiya i dializ*. 2001; 3 (1): 40–45.]
5. Макаров Р. В., Спиридонова Е. А., Пасько В. Г., Крганов М. Ю., Алчинова И. Б., Рабаев Г. Р. Эффективность метода лазерной корреляционной спектроскопии в диагностике тяжести течения острого панкреатита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61 (9): 540. doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-9. [Makarov R. V., Spiridonova E. A., Pas'ko V. G., Karganov M. YU., Alchinova I. B., Rabaev G. R. The effectiveness of the method of laser correlation spectroscopy in the diagnosis of the severity of the current acute pancreatitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61 (9): 540. doi.org/10.18821/0869-2084-2016-61-9.]
6. Уткина М. Ф., Румянцев С. А., Архипова Е. Н., Трухина О. К., Алчинова И. Б. Результаты применения метода лазерной корреляционной спектроскопии при динамическом наблюдении детей и подростков с железодефицитной анемией. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013; 57 (2): 60–64. [Utkina M. F., Rumyansev S. A., Arhipova E. N., Truhina O. K., Alchinova I. B. The results of applying the method of laser correlation spectroscopy in dynamic monitoring of children and adolescents with iron-deficiency anemia. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2013; 57 (2): 60–64.]
7. Karganov M., Skalny A., Alchinova I., Khlebnikova N., Grabeklis A., Lakarova E., Eisazadeh S. Combined use of laser correlate on spectroscopy and ICP-AES, ICP-MS determination of macro- and trace elements in human bio-substrates for intoxication risk assessment. *Trace elements and electrolytes*. 2011; 28 (2): 124–127. doi.org/10.5414/TEP28124.
8. Николаев А. И., Туржова Е. Б., Радиллов А. С. Оценка безопасных уровней воздействия ксенобиотиков методом лазерной корреляционной спектроскопии. *Методические рекомендации № 29-04 ФМБА, М., 2003.* [Nikolaev A. I., Turzhova E. B., Radilov A. S. Score safe levels of exposure to Xenobiotics by laser correlation spectroscopy. *Metodicheskie rekomendacii N 29-04 FMBA, M., 2003.*]

Для цитирования. Николаев А. И., Антонова И. Н., Донская О. С., Владимиров А. Г. Алгоритм анализа ЛК-спектров для неинвазивной диагностики заболеваний по образцам ротоглоточного смыва // Медицинский алфавит. Серия «Обозрение». — 2019. — Т. 4. — С. 23–27.