



УДК 618.19; 616-006.6

DOI: 10.54866/27129632_2024_4_08

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУЛЬТИМОДАЛЬНОГО ПОДХОДА К МОНИТОРИНГУ МЕСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ОПУХОЛЕЙ В ОЦЕНКЕ ЛЕЧЕБНОГО ПАТОМОРФОЗА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ

© М.И. АРАБАЧЯН^{1,2}, В.В. ШУПЛЕЦОВ³, М.Ю. КИРИЛЛИН⁴, А.В. ДУНАЕВ³, Е.В. ПОТАПОВА³

¹ ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

² ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер», Смоленск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», Орел, Россия

⁴ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики им. А.В. Гапонова-Грехова Российской академии наук», Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

ОБОСНОВАНИЕ. Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женского населения по всему миру. Наряду с неуклонным ростом заболеваемости, отмечается снижение показателей смертности от РМЖ, что связано с усовершенствованием методов ранней диагностики и лечения данной патологии. Внедрение неоадьювантного лекарственного лечения РМЖ позволило увеличить долю органосохраняющих вмешательств при хирургическом лечении и повысить выживаемость пациенток с агрессивными формами данного заболевания. Однако, в ряде случаев, не всегда удается точно оценить эффективность проведенного лечения с применением существующих методов диагностики. Одним из перспективных направлений оценки особенностей метаболизма опухолей молочных желез после неоадьювантной терапии является мультимодальное применение методов оптической диагностики: флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного отражения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценка перспектив использования мультимодального подхода для исследования местного метаболизма опухолей молочных желез с применением спектроскопических методов для оценки лечебного патоморфоза РМЖ после неоадьювантной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В статье представлены результаты *ex vivo* обследования макропрепаратов 10 удаленных молочных желез у пациенток с морфологически верифицированным РМЖ. В рамках данного научного исследования проводилась послеоперационная оценка местного метаболизма злокачественных новообразований методами флуоресцентной спектроскопии и спектроскопии диффузного отражения с помощью специально разработанного устройства с тонкоигольным оптоволоконным зондом с последующим анализом особенностей метаболизма опухолей у пациенток с предшествующей неоадьювантной терапией или без нее.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что в группе пациенток, получавших неоадьювантную лекарственную терапию, динамика изменения максимальной интенсивности флуоресценции, а именно повышение уровня в течение первых 45 мин с последующим его падением, имеет одинаковую тенденцию. У пациенток без предшествующей лекарственной терапии такой закономерности не наблюдалось. Спектроскопия обратного рассеяния показала наличие тканевой гипоксии в измерительном объеме в образцах от пациенток из обеих групп.

ВЫВОДЫ. Разработанная методика оценки местного метаболизма опухолей молочных желез имеет потенциал для определения лечебного патоморфоза РМЖ, однако для оценки перспектив ее применения необходимо продолжение исследования с набором большего количества обследованных препаратов для получения статистически достоверных данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, оптическая диагностика, лечебный патоморфоз, неоадьювантная терапия, флуоресцентная спектроскопия, спектроскопия диффузного отражения.

КАК ЦИТИРОВАТЬ. Арабачян М.И., Шуплецов В.В., Кириллин М.Ю., Дунаев А.В., Потапова Е.В. Перспективы использования мультимодального подхода к мониторингу местного метаболизма опухолей в оценке лечебного патоморфоза рака молочной железы после неоадьювантной терапии // Журнал «Неотложная хирургия» им. И.И. Джanelидзе. 2024. № 4. С. 08–15.



PERSPECTIVES OF MULTIMODAL APPROACH FOR MONITORING LOCAL TUMOR METABOLISM IN ASSESSING THE THERAPEUTIC PATHOMORPHOSIS OF BREAST CANCER AFTER NEOADJUVANT THERAPY

© M.I. ARABACHYAN^{1,2}, V.V. SHUPLETSOV³, M.YU. KIRILLIN⁴, A.V. DUNAEV³, E.V. POTAPOVA³

¹ Smolensk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Smolensk, Russia

² Smolensk Regional Oncology Clinical Dispensary, Smolensk, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Orel State University named after I.S. Turgenyev”, Orel, Russia

⁴ Federal Research Center A.V. Gaponov-Grekhov Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences (IAP RAS), Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

RATIONALE. Breast cancer (BC) is the most prevalent malignant disease affecting women on a global scale. Along with the gradual rise in incidence, a decline in mortality rates from breast cancer is currently evident, which is linked to enhanced diagnostic techniques and improved treatment strategies for this disease. The advent of neoadjuvant therapy for breast cancer has enabled a greater proportion of organ-sparing surgical procedures to be performed, thereby improving the survival rate of patients with aggressive forms of the disease. Nevertheless, in certain instances, it is not feasible to accurately ascertain the efficacy of treatment through the use of existing diagnostic techniques. One promising avenue for evaluating the metabolic characteristics of breast tumors following neoadjuvant treatment is the multimodal use of fluorescence spectroscopy and diffuse reflectance spectroscopy.

OBJECTIVE. Evaluate the potential for a multimodal approach to assess the local metabolism of breast tumors using spectroscopic methods to evaluate the therapeutic pathomorphosis of breast cancer after neoadjuvant therapy.

MATERIALS AND METHODS. This article presents the results of an ex vivo examination of macroscopic samples of 10 removed mammary glands from patients with morphologically verified breast cancer. This research study included a postoperative assessment of local tumor metabolism with fluorescence spectroscopy and diffuse reflectance spectroscopy using a specially designed device with a fine-needle fiber optic probe. This was followed by an analysis of the characteristics of tumor metabolism in patients with or without previous neoadjuvant therapy.

RESULTS. The results demonstrated that in the cohort of patients who received neoadjuvant therapy, the dynamics of change in maximum fluorescence intensity exhibited a same trend, namely an initial increase during the first 45 minutes, followed by a subsequent decline. In patients who had not undergone neoadjuvant therapy, this trend was not observed, and the fluorescence signals exhibited different dynamics. Backscatter spectroscopy revealed the presence of developed blood hypoxia in the measurement volume in samples from both groups of patients.

CONCLUSION. The proposed approach for assessing the local metabolism of breast tumors has the potential to evaluate the therapeutic pathomorphosis of breast cancer. However, to estimate further perspectives of this approach, it is necessary to continue the study with a larger set of patient cohorts to obtain statistically reliable data.

KEYWORDS: breast cancer, optical diagnostics, therapeutic pathomorphosis, neoadjuvant therapy, fluorescence spectroscopy, diffuse reflectance spectroscopy.

TO CITE THIS ARTICLE. Arabachyan M.I., Shupletsov V.V., Kirillin M.Yu., Dunaev A.V., Potapova E.V. Perspectives of multimodal approach for monitoring local tumor metabolism in assessing the therapeutic pathomorphosis of breast cancer after neoadjuvant therapy. *The Journal of Emergency Surgery named after I.I. Dzhanelidze*. 2024;(4):08–15.

Введение. Неуклонный рост заболеваемости РМЖ во всем мире побуждает к поиску новых более совершенных методов диагностики и лечения данной нозологии. Еще до 1970-х гг. показатели смертности от данного заболевания не имели тенденции к снижению. Повышение показателей выживаемости начало регистрироваться с 1980-х гг. в странах с программами

раннего выявления и лечения РМЖ [1]. Общеизвестно, что на сегодняшний день лечение любого биологического подтипа РМЖ при местно распространенных первично-неоперабельных опухолях должно начинаться с неoadъювантной лекарственной терапии. Одним из основных достижений последнего времени можно считать внедрение неoadъювантного подхода в



лечении агрессивных биологических подтипов РМЖ. Применение данного подхода позволяет добиться деэскалации объема хирургического вмешательства и повышает показатели выживаемости у пациенток с полной патоморфологической регрессией опухолей [2]. Важным принципом неoadъювантной лекарственной терапии является проведение всех запланированных курсов лекарственного лечения для достижения максимальной патоморфологической регрессии опухоли. Во время лечения рекомендуется регулярно проводить оценку клинических данных и инструментальные обследования (рентгеновская маммография, ультразвуковое исследование молочных желез и зон регионарного метастазирования, при необходимости — магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез) для определения эффективности проводимой терапии. Однако, в ряде случаев, бывает сложно оценить объективный ответ опухоли на лечение, используя существующие методы диагностики, что в последующем приводит к выбору неправильной тактики ведения пациенток, например, выполнению нецелесообразной предоперационной лучевой терапии или неправильному выбору объема оперативного вмешательства [3].

Объективным отражением ответа опухоли на неoadъювантную лекарственную терапию является гистологическое исследование удаленных опухолей после хирургического лечения, позволяющее оценить лечебный патоморфоз. Выраженность ответа опухоли на предоперационную лекарственную терапию на сегодняшний день является определяющим фактором для оценки прогноза исхода лечения [4]. Так, полная патоморфологическая регрессия опухоли сопровождается повышениями показателей общей выживаемости и, напротив, при слабовыраженном патоморфозе данные показатели значительно снижаются [5].

Таким образом, актуальным остается вопрос объективной оценки лечебного патоморфоза опухолей при РМЖ после проведенного неoadъювантного лекарственного лечения, что позволит в дальнейшем корректировать протокол неoadъювантного лечения (количество курсов ПХТ, таргетной терапии, целесообразность неoadъювантной лучевой терапии) и определять объем оперативного вмешательства с целью повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациенток.

Исследования последних лет позволяют говорить о возможности оценки местного метаболизма опухолей молочных желез, их перфузионно-метаболических характеристик с помощью

методов оптической диагностики, а именно флуоресцентной спектроскопии (ФС) и спектроскопии диффузного отражения (СДО) [6, 7]. Спектры диффузного отражения несут информацию о рассеивающих и поглощающих свойствах, которые зависят от морфологии и биохимии биологических тканей молочной железы. Патологические изменения опухолевых тканей влияют на рассеяние света (например, из-за изменения среднего размера клеточных ядер и их концентрации), содержание основных хромофоров, таких как окси- и дезоксигемоглобин и вода, а также на содержание эндогенных флуорофоров, таких как коферменты метаболизма никотинамидадениндинуклеотид (НАДН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД), коллаген, эластин и др. СДО позволяет определять содержание основных хромофоров, на основании чего оценивать такие параметры ткани как кровенаполнение, оксигенация крови и содержание воды [8]. ФС позволяет регистрировать спектры флуоресценции и на основе последующего анализа судить о биохимических изменениях в исследуемых тканях [9]. Использование данных методов оптической диагностики совместно с клинической оценкой и инструментальными методами может позволить максимально приблизиться по эффективности к патоморфологической оценке лечебного патоморфоза.

Цель исследования: оценка перспектив использования мультимодального подхода для исследования местного метаболизма опухолей молочных желез с применением спектроскопических методов для оценки лечебного патоморфоза РМЖ после неoadъювантной терапии.

Материалы и методы. Данная научно-исследовательская работа выполнялась на базе Смоленского областного онкологического клинического диспансера. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены независимым этическим комитетом при ОГБУЗ Клиническая больница №1 (протокол №2-Б от 19.04.2023 г.) (г. Смоленск). Все обследуемые пациентки подписывали бланк информированного согласия. Объектом исследования были препараты удаленных молочных желез у пациенток с РМЖ (Рис. 1).

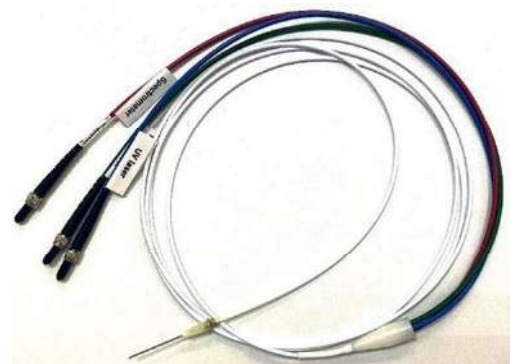
Исследование проводилось с помощью разработанного в научно-технологическом центре (НТЦ) биомедицинской фотоники Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева устройства флуоресцентно-отражательной спектроскопии (патент RU № 2709830) (Рис. 2).



Рис. 1 Препарат удаленной молочной железы в процессе проведения исследования с введенным тонкоигольным оптоволоконным зондом (предоставлен НТЦ биомедицинской фотоники Орловского государственного университета имени И.С. Тургенева)



А



Б

Рис. 2. Устройство флуоресцентно-отражательной спектроскопии (А) и тонкоигольный оптоволоконный зонд (Б)

Устройство включает в себя каналы СДО и флуоресцентной спектроскопии. В канале СДО образец освещается полихроматическим источником излучения (галогеновая лампа), в канале ФС — монохроматическим источником излучения (светодиод с длиной волны 365 нм). Передача и прием оптического излучения в устройстве осуществляется через специально разработанный тонкоигольный оптоволоконный зонд диаметром 1,1 мм (19G).

Установка позволяет одновременно регистрировать сигналы ФС и СДО из одного диагностического объема. Оценка перфузионно-метаболических параметров биологических тканей в данном исследовании проводится путем определения тканевой сатурации (StO_2) и анализа содержания в них кофермента энергетического метаболизма — НАДН. Значение StO_2 рассчитывается на основании нормированных спектров обратного рассеяния в интервале 500–600 нм с

использованием диффузионного приближения для бесконечной среды [10]. Содержание НАДН определяется как максимальная интенсивность флуоресценции в спектре ($I_{НАДН}$), возбужденном на длине волны 365 нм.

Спектры флуоресценции и диффузного отражения регистрировались в динамике через каждые 15 минут после проведения операции. Зонд вводился в удаленный препарат опухоли молочной железы и по возможности фиксировался в нем. Измерения в каждой временной точке повторялись 5 раз с последующим усреднением значений в каждом оптическом канале.

Удаленные препараты молочных желез подразделялись на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у пациенток проведенного неoadъювантного лекарственного лечения. К 1-й группе были отнесены удаленные препараты опухоли пациенток с проведенной неoadъювантной полихимиотерапией (ПХТ) ($N = 4$), ко 2-й



группе — без предшествующего лекарственного лечения — (N = 6). У всех 4 пациенток 1-й группы был выявлен люминальный Her2-негативный биологический подтип РМЖ. У одной из женщин данной группы была 2 стадия заболевания, у остальных пациенток — 3В стадия (N = 3). Среди пациенток 2-й группы — у 2 женщин был верифицирован люминальный А биологический подтип РМЖ, у 4 — люминальный В, Her2-негативный подтип, у 50 % из них была диагностирована 1 стадия заболевания (N = 3), у остальных 50 % — 2 А стадия (N = 3).

Результаты исследования. В результате обработки полученных данных из канала СДО, на

всем протяжении эксперимента подтвержден факт нахождения тканей опухолей молочных желез в гипоксическом состоянии, о чем свидетельствуют низкие показатели тканевой сатурации в препаратах пациенток обеих групп (Рис. 3). Следует отметить, что в момент непосредственно после эксцизии опухоли (t = 0 мин) в препаратах наблюдается остаточная сатурация, которая в следующие моменты времени падает до значений, не превышающих $StO_2 = 10\%$, указывая на прогрессирующую тканевую гипоксию, что, в том числе, говорит об отсутствии влияния окружающей среды на метаболические процессы в *ex vivo* препарате в диагностическом объеме.

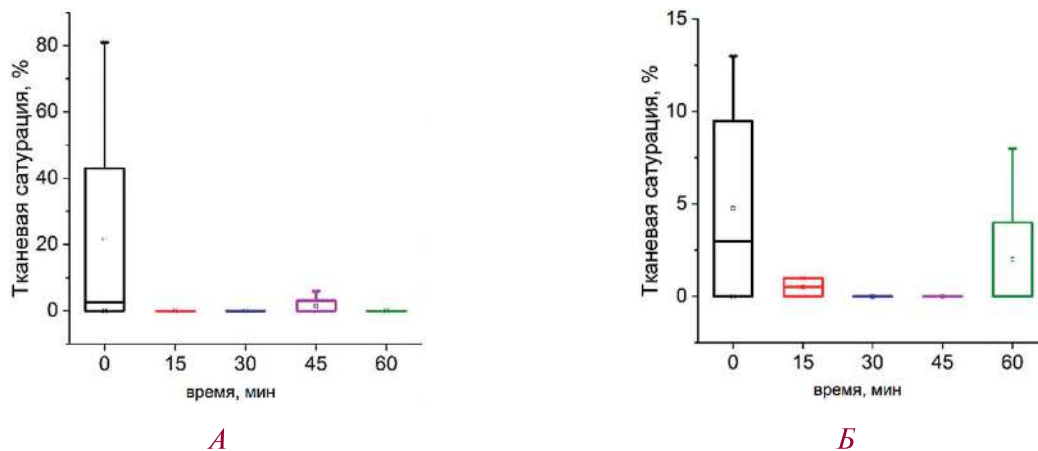


Рис. 3. Динамика значений тканевой сатурации у пациенток после неoadъювантной терапии (А — 1 группа) и без нее (Б — 2 группа)

На рисунке 4 приведена динамика изменения максимальных интенсивностей флуоресценции

во времени, зарегистрированных в препаратах пациенток обеих групп.

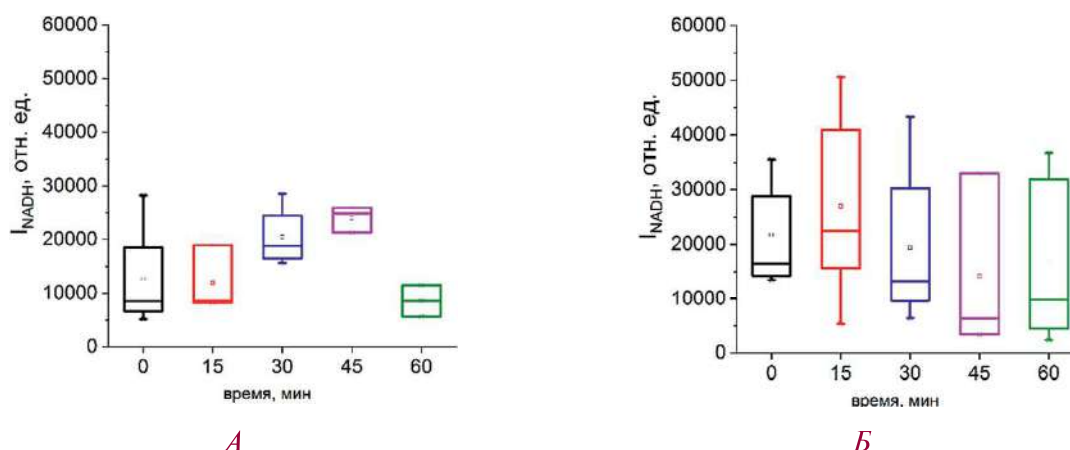


Рис. 4. Динамика значений максимальных интенсивностей флуоресценции у пациенток после неoadъювантной терапии (А — 1 группа) и без нее (Б — 2 группа)

У пациенток 1-й группы с проведенной неoadъювантной ПХТ ответ всех препаратов в канале НАДН, а именно его повышение в начале эксперимента с последующим снижением, имеет

одинаковую тенденцию, что возможно связано с перепрограммированием метаболизма клеток опухолей в результате проведенной ПХТ (Рис. 4 А). Было отмечено, что увеличение сигнала флу-



оресценции НАДН происходит постепенно. Максимальные значения сигнала регистрировались во временной точке $t = 45$ мин после начала эксперимента. Такие наблюдения обусловлены нахождением тканей опухолей в состоянии гипоксии [11]. Накопление восстановленной формы НАДН происходит по причине нехватки кислорода для окисления НАДН до НАД⁺ (что подтверждается результатами мониторинга методом СДО, показавшего развитие гипоксии в измерительном объеме). Увеличение флуоресценции НАДН во время поздней ишемии некоторые исследователи связывают с увеличением объема необратимо окисленных митохондрий, изменением внутриклеточного рН и внутримитохондриального рН, обусловленного лактоацидозом, который может влиять на флуоресценцию НАДН [12]. Увеличение интенсивности флуоресценции НАДН в условиях ишемии также обусловлено активацией анаэробного гликолиза, в результате которого НАД⁺ восстанавливается до НАДН с образованием пирувата и аденозинтрифосфата (АТФ) [13]. Наблюдаемый в конце эксперимента спад интенсивности флуоресценции может быть связан с тем, что при длительной ишемии идет перегрузка митохондрий кальцием, их набухание и разрыв и, в итоге, гибель клеток. Разрыв набухших митохондрий может способствовать потере НАДН [14].

В препаратах пациенток 2-й группы интенсивность флуоресценции была выше и разброс в каждой временной точке эксперимента значительно больше, чем в удаленных опухолях пациенток 1-й группы. Метаболический ответ каждой опухоли на удаление из организма (прекращение кровоснабжения) во всех случаях был разным. Мы не наблюдали общей тенденции изменения значений интенсивности флуоресценции НАДН на протяжении эксперимента, за исключением вре-

менного повышения его значений в начале исследования ($t = 15$ мин), что, вероятно, по аналогии с группой, получавшей неоадьювантную терапию, связано с развитием тканевой гипоксии (Рис. 4 Б), причем результаты СДО мониторинга показали более высокую степень гипоксии в образцах группы 2 в самом начале исследования (Рис. 3 Б).

Выводы. Экспериментальное исследование перфузионно-метаболических параметров удаленных опухолей пациенток с РМЖ показало, что в группе больных, получавших неоадьювантную ПХТ, изменение сигнала флуоресценции, который мы связываем с содержанием НАДН в тканях, имеет одинаковую тенденцию: рост, а затем падение через 60 мин после эксцизии. Исходя из полученных данных, мы предположили, что ПХТ позволяет перепрограммировать метаболизм опухолевых клеток и эти изменения возможно регистрировать методом ФС. Предполагаемый механизм, обуславливающий наблюдаемую динамику флуоресцентного сигнала у пациенток после ПХТ, также подтверждается данными СДО, указывающими на развитие гипоксии в измерительном объеме препарата. Следует отметить, что в группе пациентов, не получавших неоадьювантную терапию до хирургического вмешательства, наблюдается существенный разброс наблюдаемых динамик флуоресцентного сигнала, что говорит об отсутствии общей тенденции.

Таким образом, описанная методика имеет потенциал для оценки эффективности проведенного неоадьювантного лечения, однако для корреляции данных проведенного эксперимента с результатами послеоперационного гистологического исследования с оценкой лечебного патоморфоза, требуется продолжение исследований с набором большего количества пациенток для получения статистически достоверных данных.

ФИНАНСИРОВАНИЕ. Разработка и применение алгоритма для восстановления значения оксигенации на основании данных СДО выполнены при поддержке НЦМУ «Центр фотоники» при финансировании Министерством науки и высшего образования РФ, соглашение № 075-15-2022-316.

SOURCE OF FUNDING. The development and application of an algorithm for reconstruction the oxygen saturation level based on DRS data was supported by “Center of Photonics”, funded by The Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, agreement No. 075-15-2022-316.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflicts of interest.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

INFORMED CONSENT. Patients signed informed consent to participate in the study.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рак молочной железы: руководство для врачей / под ред. Д.А. Рябчикова, А.В. Петровского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. С. 5.



2. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, et al. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jun;151(2):251-9. DOI: 10.1007/s10549-015-3405-4.
3. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1796-804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
4. Андреева Ю.Ю., Москвина Л.В., Березина Т.А., и др. Методика исследования операционного материала при РМЖ после неoadъювантной терапии для оценки остаточной опухолевой нагрузки (по системе RCB) // Архив патологии. 2016. Т. 78, № 2. С. 41–46. DOI: 10.17116/patol201678241-46.
5. Лисаева А.А., Вишневецкая Я.В., Роцин Е.М., и др. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при РМЖ и других опухолях // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 4. С. 19–23. DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-19-23.
6. Dremin V, Potapova E, Zharebtsov E, et al. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: a pilot animal and clinical study. *Sci Rep.* 2020 Aug 26;10(1):14200. DOI: 10.1038/s41598-020-71089-5.
7. Zharebtsov EA, Potapova EV, Mamoshin AV, et al. Fluorescence lifetime needle optical biopsy discriminates hepatocellular carcinoma. *Biomed Opt Express.* 2022 Jan 6;13(2):633-646. DOI: 10.1364/BOE.447687.
8. Perekatova V, Kostyuk A, Kirillin M, et al. VIS-NIR Diffuse Reflectance Spectroscopy System with Self-Calibrating Fiber-Optic Probe: Study of Perturbation Resistance. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 26;13(3):457. DOI: 10.3390/diagnostics13030457.
9. Дунаев А.В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека: монография. Старый Оскол: ТНТ, 2022. 440 с.
10. Арабчян М.И., Шуплецов В.В., Кириллин М.Ю., Дунаев А.В., Потанова Е.В. Метод оценки местного метаболизма опухолей молочных желез на основе мультимодальной оптической технологии // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2024. Т. 7, № 2. С. 37–45. DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-2-37-45.
11. Mayevsky A, Manor T, Pevzner E, et al. Tissue spectroscope: a novel in vivo approach to real time monitoring of tissue vitality. *J Biomed Opt.* 2004 Sep-Oct;9(5):1028-45. DOI: 10.1117/1.1780543.
12. Riess ML, Camara AK, Chen Q, et al. Altered NADH and improved function by anesthetic and ischemic preconditioning in guinea pig intact hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Jul;283(1):H53-60. DOI: 10.1152/ajpheart.01057.2001.
13. Бабкина А.С., Сундуков Д.В., Голубев А.М., Рыжков И.А., Цоколаева З.И., Заржецкий Ю.В. Определение интенсивности флуоресценции коферментов НАДН и ФАД в скелетной мышце крысы в зависимости от давности наступления смерти // Судебно-медицинская экспертиза. 2020. Т. 63. № 1. С. 31–35.
14. Ranji M, Motlagh MM, Salehpour F, et al. Optical Cryoimaging Reveals a Heterogeneous Distribution of Mitochondrial Redox State in ex vivo Guinea Pig Hearts and Its Alteration During Ischemia and Reperfusion. *IEEE J Transl Eng Health Med.* 2016 Jun 15;4:1800210. DOI: 10.1109/JTEHM.2016.2570219.

REFERENCES

1. Ryabchikov D.A., Petrovskiy A.V., eds. *Rak molochnoy zhelezy: rukovodstvo dlya vrachey.* Moscow: GEOTAR-Media; 2023:5. (In Russ.).
2. Petrelli F, Cabiddu M, Coinu A, et al. Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Jun;151(2):251-9. DOI: 10.1007/s10549-015-3405-4.
3. von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1796-804. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.8595.
4. Andreeva Yu.Yu., Moskvina L.V., Berezina T.A., et al. Procedure for intraoperative material examination in breast cancer after neoadjuvant therapy to estimate residual cancer burden using the RCB system. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2016;78(2):41-46. (In Russ.). doi: 10.17116/patol201678241-46.
5. Lisayeva A.A., Vishnevskaya Ya.V., Roshchin E.M., et al. Therapeutic pathomorphism of malignancies: Clinical and morphological criteria. Classifications. Prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors. *Tumors of female reproductive system.* 2011;(4):19-23. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2011-0-4-19-23.



6. Dremin V, Potapova E, Zherebtsov E, et al. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: a pilot animal and clinical study. *Sci Rep*. 2020 Aug 26;10(1):14200. DOI: 10.1038/s41598-020-71089-5.
7. Zherebtsov EA, Potapova EV, Mamoshin AV, et al. Fluorescence lifetime needle optical biopsy discriminates hepatocellular carcinoma. *Biomed Opt Express*. 2022 Jan 6;13(2):633-646. DOI: 10.1364/BOE.447687.
8. Perekatova V, Kostyuk A, Kirillin M, et al. VIS-NIR Diffuse Reflectance Spectroscopy System with Self-Calibrating Fiber-Optic Probe: Study of Perturbation Resistance. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Jan 26;13(3):457. DOI: 10.3390/diagnostics13030457.
9. Dunaev A.V. *Mul'timodal'naya opticheskaya diagnostika mikrotsirkulyatorno-tkanevykh sistem organizma cheloveka: monografiya*. Stary Oskol: TNT; 2022. (In Russ.).
10. Arabachyan M.I., Shupletsov V.V., Kirillin M.Y., et al. Method for assessing local metabolism of mammary tumors based on multimodal optical technology. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*. 2024;7(2):37-45. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2024-7-2-37-45.
11. Mayevsky A, Manor T, Pevzner E, et al. Tissue spectroscope: a novel in vivo approach to real time monitoring of tissue vitality. *J Biomed Opt*. 2004 Sep-Oct;9(5):1028-45. DOI: 10.1117/1.1780543.
12. Riess ML, Camara AK, Chen Q, et al. Altered NADH and improved function by anesthetic and ischemic preconditioning in guinea pig intact hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jul;283(1):H53-60. DOI: 10.1152/ajpheart.01057.2001.
13. Babkina AS, Sundukov DV, Golubev AM, et al. Determination of the fluorescence intensity of coenzymes NADH and FAD in the skeletal muscle of the rat depending on the post-mortem interval. *Forensic Medical Expertise*. 2020;63(1):31-35. (In Russ.). DOI: 10.17116/sudmed20206301131.
14. Ranji M, Motlagh MM, Salehpour F, et al. Optical Cryoimaging Reveals a Heterogeneous Distribution of Mitochondrial Redox State in ex vivo Guinea Pig Hearts and Its Alteration During Ischemia and Reperfusion. *IEEE J Transl Eng Health Med*. 2016 Jun 15;4:1800210. DOI: 10.1109/JTEHM.2016.2570219.

АВТОРЫ

- Арабачян Мариам Иличовна**, к.м.н. — ORCID: 0000-0002-0919-2083, Author ID: 942283
Шуплецов Валерий Витальевич — ORCID: 0009-0006-0024-8518, Author ID: 1239414
Кириллин Михаил Юрьевич, к.ф.-м.н. — ORCID: 0000-0002-6804-6369, Author ID: 153037
Дунаев Андрей Валерьевич, д.т.н. — ORCID: 0000-0003-4431-6288, Author ID: 212404
Потапова Елена Владимировна, к.т.н. — ORCID: 0000-0002-9227-6308, Author ID: 240669

AUTHORS

- Arabachyan Mariam Ilichovna**, PhD in Medicine — ORCID: 0000-0002-0919-2083, Author ID: 942283
Shupletsov Valery Vital'evich — ORCID: 0009-0006-0024-8518, Author ID: 1239414
Kirillin Mikhail Yur'evich, PhD in Physics and Mathematics — ORCID: 0000-0002-6804-6369, Author ID: 153037
Dunaev Andrey Valer'evich, Dr. Sci. (Tech.) — ORCID: 0000-0003-4431-6288, Author ID: 212404
Potapova Elena Vladimirovna, PhD in Technical Sciences — ORCID: 0000-0002-9227-6308, Author ID: 240669