

and classify with MSVM method to healthy, *Phyllocnistis citrella*, lack of elements and scale insect diseases. The area of the diseases in the leaves are calculated in efficient way with other GLCM features. The result of system accuracy for cluster 2 obtained with 93.18% which is more efficient from the classification with cluster 1.

REFERENCES

1. Central Statistical Organization / Iraq - Directorate of Agricultural Statistics. 2019.
2. B. Scale, Scale insects Nu sery Production Plant Health Biosec urity Project.
3. Adhiwibawa M. A. S. Detection of Anomalies in Citrus Leaves Using Digital Image Processing and T2 Hotelling Multivariate Control Chart // Int. Conf. Artif. Intell. Inf. Technol. 2019. P. 310–314.
4. Hassanpour H., Samadiani N., Salehi S. M. M. Using Morphological Transforms To Enhance The Contrast Of Medical Images // Egypt. J. Radiol. Nucl. Med. 2015. Vol. 46. N2. P. 481–489.
5. Yadav J., Sharma M. A Review of K-mean Algorithm // Int. J. Eng. Trends Technol. 2013. Vol. 4. N7. P. 2972–2976.
6. Shaikh R. P., Dhol S. A. Citrus Leaf Unhealthy Region Detection By Using Image Processing Technique // Proc. Int. Conf. Electron. Commun. Aerosp. Technol. (ICECA). 2017. P. 420–423.
7. Veling P. S. Mango Disease Detection By Using Image Processing // Int. J. Res. Appl. Sci. Eng. Technol. 2019. Vol. 7. N4. P. 3717–3726.
8. Chinnasamy D. Swarm Intelligence Based Detection of Citrus Plant Diseases and Their Severity Level // Int. J. Innov. 2020. Vol. 9. N3. P. 428–433.

ВОЗМОЖНОСТИ АНАЛИЗА НЕЗАВИСИМЫХ КОМПОНЕНТ ТРАНСКРИПТОМОВ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ОЦЕНКЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ

А. К. Какоиченкова^{1,2}, М. К. Чепелева^{3,4}, П. В. Назаров⁴

¹*Витебский Государственный медицинский университет,
Витебск, Беларусь*

²*СООО «Нативита», Витебск, Беларусь*

³*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

⁴*Luxembourg Institute of Health, Strassen, Luxembourg*

E-mail: Maryna.chepeleva@gmail.com, petr.nazarov@lih.lu

Использование методов геномных исследований является актуальным для современной медицины, т. к. позволяет выявить индивидуальные особенности патологических процессов. Оценка транскриптомных данных является сложной для клинической интерпретации. В нашей работе был применен анализ данных методом независимых компонент, который позволил выделить отдельные транскрипционные сигналы, ассоциированные с клеточными процессами, участвующими в прогрессии рака поджелудочной железы. Показано, что метод позволяет связать влияние отдельных

компонент с выживаемостью пациентов. Это позволит модифицировать подходы к лечению пациентов с раком поджелудочной железы и разрабатывать методики оптимизации полихимиотерапии.

Ключевые слова: транскриптом; анализ независимых компонент; рак поджелудочной железы.

Введение. Проблема рака поджелудочной железы остается актуальной в современной онкологии. Трудность диагностики опухоли на ранних стадиях обуславливается стертой клинической симптоматикой заболевания, отсутствием специфических маркеров для скрининга, высоким риском осложнений при выполнении инвазивных диагностических вмешательств. Несмотря на широкий спектр оперативных вмешательств и возможности таргетной противоопухолевой терапии, рак поджелудочной железы на сегодняшний день остается одной из наиболее агрессивных форм рака и сохраняет летальность до 80% [1]. Оптимизация мер профилактики и формирование потенциальных групп риска для мониторинга так же являются комплексной задачей ввиду неспецифических полиэтиологических причин развития заболевания. Стоит отметить, что активная продукция компонентов внеклеточного матрикса опухолевыми клетками поджелудочной железы снижает биодоступность для химиотерапевтических препаратов и экранирует мишени для таргетной терапии. Понимание и моделирование молекулярных механизмов опухолевой прогрессии поможет в разработке новых методов диагностики и лечения рака поджелудочной железы. Понимание отдельных патофизиологических механизмов опухолевой прогрессии позволит оптимизировать звенья патогенетической терапии [2].

Методы. В настоящей работе был проведен *in silico* анализ транскриптомов базы данных TCGA [3] (183 образца), набора данных Bailey [4] (96 образцов), а также данных, полученных Немецким центром исследования рака (DKFZ) [5] (457 образцов). Для оценки клинически значимых сигналов опухоли, коррелирующих с показателями выживаемости пациентов, использовался метод независимых компонент (ICA – independent component analysis), который разделяет сложные сигналы с нормальным распределением на множество статистически независимых сигналов [6]. Анализ данных осуществлялся с использованием R/Bioconductor. Для проведения ICA использовался пакет *consICA* (<https://gitlab.com/biomodlih/consica>). Совмещение распределений и коррекция группового эффекта (batch effect) при объединении данных были выполнены с помощью пакета ComBat [7].

Анализ выживаемости проводился с помощью регрессии Кокса, которая позволила изучить влияние каждой компоненты на выживаемость

среди пациентов с раком поджелудочной железы. Дополнительно для каждого пациента строилась суммарная оценка риска (risk score) [6]. При этом веса независимых компонент стандартизовались, умножались на соответствующие им коэффициенты Кокса (логарифм отношения рисков) и стабильность каждой компоненты. Для визуализации связи переменных (в качестве которых использовался либо вес каждой компоненты, либо суммарная оценка риска) и выживаемости пациенты разделялись на две группы по медианному значению соответствующей переменной, после чего строились кривые Каплана-Майера. Анализ сигнальных путей и процессов, активированных таковыми, проводился с использованием пакета *topGO*, интегрированного в *consICA*, а также ресурса функциональной аннотации *Enrichr* [8].

Результаты. В результате анализа данных были выделены компоненты – кластеры генов, определяющих ряд биологических процессов (клеточный цикл, иммунный ответ, экскреторная активность, секреторная активность, дифференцировка микроворсинок протоковых клеток, неоангиогенез и кератинизация). В каждом из наборов данных была выявлена компонента, профиль экспрессии генов которой определял усиление промитотической активности в клетках рака поджелудочной железы с высоким показателем значимости. Гиперактивация данного процесса отрицательно коррелировала с выживаемостью пациентов всех трех групп пациентов DKFZ, TCGA и Bailey соответственно (Рис.1).

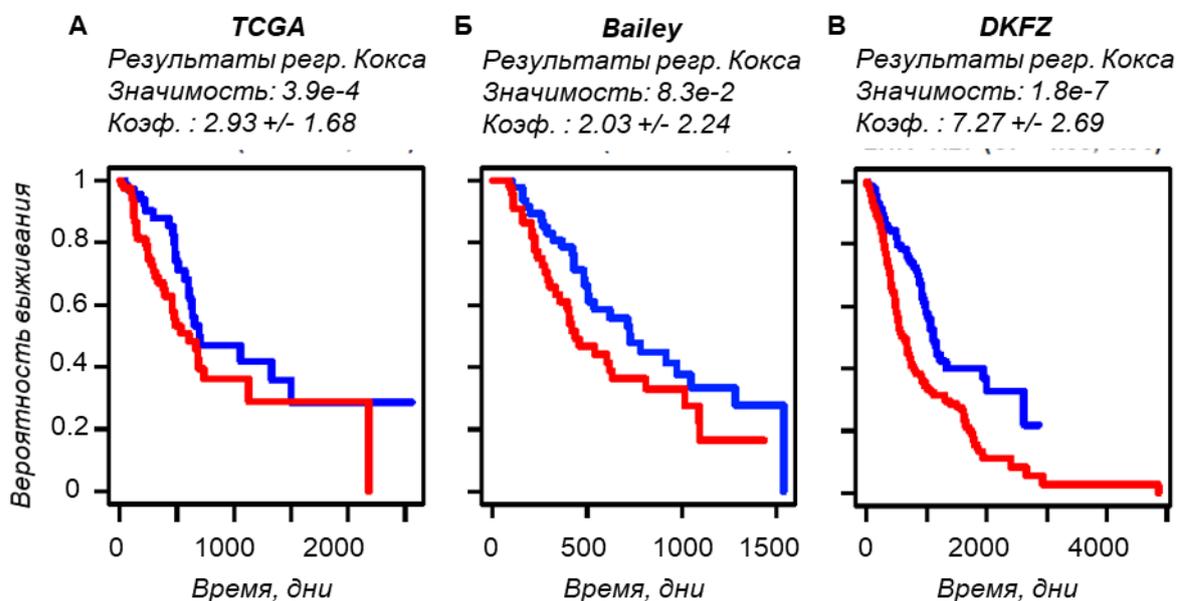


Рис. 1. Влияние активации клеточного цикла (промитотической активности) на выживаемость пациентов с раком поджелудочной железы в группах TCGA (А), Bailey (Б) и DKFZ (В). Малая статистическая значимость на группе пациентов Bailey связана с небольшой выборкой

Оценка Кокс-регрессии проводилась для различных компонент каждого из наборов данных. Были найдены сигналы иммунного ответа ($p_v = 1.9e-2$), кератинизации ($p_v = 2.2e-3$), секреторной активности ($p_v = 1.7e-4$), дифференциации протоковых микроворсинок ($p_v = 4.1e-3$).

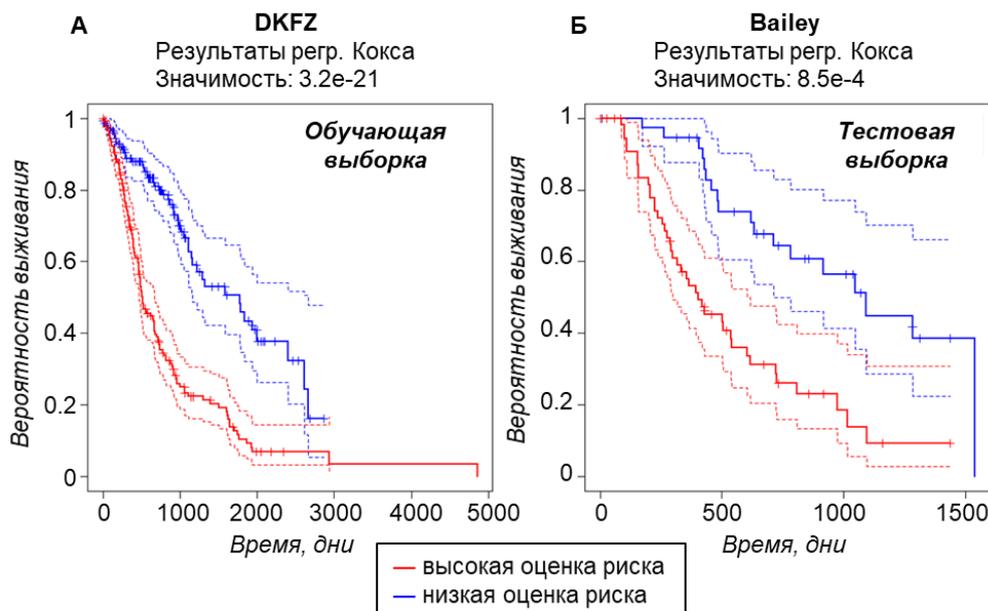


Рис. 2. Связь сумарной оценки риска для обучающей (А) и тестовкой (Б) группы пациентов. Для построения кривых группы разделялись на две подгруппы с высокой (выше медианы) и низкой (ниже медианы) оценкой.

Для проверки гипотезы о том, что выявленные независимые компоненты позволяют оценивать риски пациентов из разных групп, был проведен вычислительный эксперимент, в котором данные DKFZ использовались как обучающая выборка, а данные Bailey – как тестовая. Два набора данных (DKFZ и Bailey) были объединены, при этом использовались только общие гены, а затем к объединенному набору был применен ИСА. Оценки влияния компонент на выживаемость с помощью построения построения Кокс-регрессии были проведены на обучающей выборке. Затем, исходя из коэффициентов этой регрессии, а также весов и устойчивости компонент, рассчитывались значения риска для пациентов тестовой выборки. Результаты предсказаний риска представлены на Рис. 2. Метод показал высокую значимость предсказаний для тестовой группы пациентов ($p_v = 8.5e-4$).

Заключение.

1. В результате исследования были выделены компоненты, ассоциированные с рядом клеточных процессов, участвующих в патологической патофизиологии рака поджелудочной железы.

2. Установлено, что процессы активации клеточного цикла, кератинизации и неоангиогенеза снижают выживаемость у пациентов.

3. Сохранение секреторной и экскреторной активности, дифференцировка протоковых микроворсинок положительно коррелируют с выживаемостью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. Looi C., Chung F. F., Leong C. et al. Therapeutic Challenges and Current Immunomodulatory Strategies in Targeting the Immunosuppressive Pancreatic Tumor Microenvironment // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019. V. 38, №1. P. 162–185.
2. Fouchem E. D., Ghigo C., Chouaib S. et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Strong Imbalance of Good and Bad Immunological Cops in the Tumor Microenvironment // *Front. Immunol.* 2018. V. 9. P. 1–8.
3. Weinstein J. N., Collisson E. A., Mills G. B. et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer Analysis Project // *Nat Genet.* 2013. V. 45, №10. P. 1113–1120.
4. Bailey P., Chang D. K., Nones K. et al. Genomic Analyses Identify Molecular Subtypes of Pancreatic Cancer // *Nature.* 2016. V. 531, №7592. P. 47–52.
5. Bauer A. S., Nazarov P. V., Giese N. A. et al. Transcriptional Variations in the Wider Peritumoral Tissue Environment of Pancreatic Cancer // *Int. J. Cancer.* 2016. V. 142, №5. P. 1011–1021.
6. Nazarov P. V., Wienecke-Baldacchino A. K., Zinovyev A. et al. Deconvolution of Transcriptomes and miRNomes by Independent Component Analysis Provides Insights Into Biological Processes and Clinical Outcomes of Melanoma Patients // *BMC Med Genomics.* 2019. V. 12. P. 132.
7. Johnson W. E., Li C., Rabinovic A. Deconvolution of Transcriptomes and miRNomes by Independent Component Analysis Provides Insights Into Biological Processes and Clinical Outcomes of Melanoma Patients // *Biostatistics.* 2007. V. 8, №1. P. 118–127.
8. Kuleshov M. V., Jones M. R., Rouillard A. D. et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update // *Nucleic Acids Research.* 2016. №44. P. 90–97.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВИЧ-1 НА ОСНОВЕ НЕЙТРАЛИЗУЮЩЕГО АНТИТЕЛА N6

¹А. М. Андрианов, ¹Ю. В. Корноушенко, ²Г. И. Николаев,
²А. Д. Карпенко, ²А. В. Тузиков

¹*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

²*Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси,
Минск, Беларусь*

E-mail: alexande.andriano@yandex.ru

Методами виртуального скрининга и молекулярного моделирования идентифицированы 6 потенциальных пептидомиметиков кросс-реактивного нейтрализующего анти-ВИЧ-1 антитела N6, способных имитировать фармакофорные свойства этого иммуноглобулина путем специфических и эффективных взаимодействий с CD4-связывающим сайтом белка gp120 оболочки вируса. Показано, что ключевую роль