
ЭМИССИОННАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ

EMISSION SPECTROSCOPY

УДК 533.9.082.5;543.423;621.373.826

ОСОБЕННОСТИ МОРФОСТРУКТУРЫ И ЛОКАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ В ВЫСОХШИХ КАПЛЯХ ПЛАЗМЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЬЮ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Г. Т. МАСЛОВА¹⁾, Ж. И. БУЛОЙЧИК¹⁾, А. П. ЗАЖОГИН¹⁾,
А. С. МАВРИЧЕВ²⁾, Л. А. ДЕРЖАВЕЦ²⁾, А. С. ТРУБЕЦКАЯ¹⁾, А. В. ТИТОВА¹⁾

¹⁾Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4, 220030, г. Минск, Беларусь

²⁾Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии
им. Н. Н. Александрова, 223040, агрогородок Лесной, Минский р-н, Беларусь

Изучены морфология и локальное пространственное распределение кальция по объему высохших капель плазмы крови больных с опухолью головного мозга. В анализируемых фациях выявлены структурные особенности для пациентов с опухолью головного мозга различной степени, а также с метастазами в головном мозге.

Образец цитирования:

Маслова ГТ, Булойчик ЖИ, Зажогин АП, Мавричев АС, Державец ЛА, Трубецкая АС, Титова АВ. Особенности морфоструктуры и локального распределения кальция в высохших каплях плазмы крови у больных с опухолью головного мозга. *Журнал Белорусского государственного университета. Физика*. 2018;3:–

For citation:

Maslova GT, Bulovichik JI, Zajogin AP, Mavrichev AS, Derzhavets LA, Trubetskaya AS, Titova AV. Features of the morpho-structure and of the local calcium distribution in dried blood drops of the patients with brain tumors. *Journal of the Belarusian State University. Physics*. 2018;3:– . Russian.

Авторы:

Галина Трофимовна Маслова – кандидат биологических наук; доцент кафедры физиологии человека и животных биологического факультета.

Жанна Игнатьевна Булойчик – кандидат химических наук; старший научный сотрудник кафедры физической оптики и прикладной информатики физического факультета.

Анатолий Павлович Зажогин – доктор физико-математических наук, профессор; профессор кафедры лазерной физики и спектроскопии физического факультета.

Анатолий Сергеевич Мавричев – доктор медицинских наук; заместитель директора по лечебной работе.

Лилия Александровна Державец – кандидат биологических наук; заведующий клинико-диагностической лабораторией.

Антонина Сергеевна Трубецкая – студентка биологического факультета. Научный руководитель – Г. Т. Маслова.

Анастасия Владимировна Титова – студентка биологического факультета. Научный руководитель – Г. Т. Маслова.

Authors:

Galina T. Maslova, PhD (biology); associate professor at the department of human and animal physiology, faculty of biology.

qhalina.maslova@mail.ru

Janne I. Bulovichik, PhD (chemistry); senior researcher at the department of physical optics and applied informatics, faculty of physics.

zajogin_an@mail.ru

Anatoli P. Zajogin, doctor of science (physics and mathematics), full professor; professor at the department of laser physics and spectroscopy, faculty of physics.

zajogin_an@mail.ru

Anatoli S. Mavrichev, doctor of science (medical); deputy director for clinical practice.

qhalina.maslova@mail.ru

Liliya A. Derzhavets, PhD (biology); head of the clinical diagnostic laboratory.

qhalina.maslova@mail.ru

Antonina S. Trubetskaya, student at the faculty of biology.

qhalina.maslova@mail.ru

Anastasija V. Titova, student at the faculty of biology.

qhalina.maslova@mail.ru

Оценены возможности использования структурообразования высохшей капли и локального пространственного распределения кальция в качестве дополнительной информации при постановке и уточнении диагноза. Разработанные методики позволяют контролировать назначенное лечение и уточнять динамику развития патологии.

Ключевые слова: атомно-эмиссионный спектральный анализ; плазма крови; биологическая жидкость; морфология капли; лазерная атомно-эмиссионная спектрометрия; пространственное распределение кальция; послойный анализ.

FEATURES OF THE MORPHOSTRUCTURE AND OF THE LOCAL CALCIUM DISTRIBUTION IN DRIED BLOOD DROPS OF THE PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

G. T. MASLOVA^a, J. I. BULOICHNIK^a, A. P. ZAJOGIN^a, A. S. MAVRICHEV^b,
L. A. DERZHAVETS^b, A. S. TRUBETSKAYA^a, A. V. TITOVA^a

^aBelarusian State University, 4 Niezaliežnasci Avenue, Minsk 220030, Belarus

^bRepublican Research-Practical Center of Oncology and Medical Radiology named after N. N. Alexandrov,
Liasny 223040, Minsk region, Belarus

Corresponding author: A. P. Zajogin (zajogin_an@mail.ru)

The morphology of dried blood plasma drops of the patients with brain tumors of different grades and the local spatial distribution of calcium by volume in the facies analyzed has been studied. The structural peculiarities of dried blood drops from the patients with brain tumors of different grades and with metastatic brain tumors have been revealed. The possibility to use the features of the dried drop structural formation and of the local spatial calcium distribution as an additional source of information for diagnosis making and elucidation has been estimated. The proposed methods enable one to control the course of treatment and to check up the dynamics of the developing pathology.

Key words: biological fluid; drop morphology; laser atomic-emission spectrometry; double laser pulses; spatial distribution; layer-by-layer analysis; calcium.

Введение

В последние годы обозначился заметный рост заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), в том числе опухолей головного мозга (ОГМ). Первичные опухоли ЦНС составляют 1,4 % всех злокачественных опухолей и 2,4 % онкологической летальности.

ОГМ встречаются практически в любом возрасте. Наибольшая доля заболевших приходится на возраст от 40 до 69 лет. Если средняя выживаемость больных с анапластическими астроцитомами составляет около двух лет, то ситуация у пациентов с глиобластомами значительно хуже. Так, по оценкам разных авторов, средняя продолжительность жизни больных этой группы редко превышает 12 месяцев [1].

Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ), как финальная стадия развития общего опухолевого процесса, возникает у 25–50 % всех онкобольных и ассоциируется с плохим прогнозом течения заболевания. Больные с МПГМ представляют собой один из самых тяжелых контингентов в системе онкологической службы. Статистические сведения о частоте метастатических ОГМ противоречивы и отличаются широким диапазоном, составляя, по данным крупных неврологических и нейрохирургических клиник, от 20 до 50 % общего числа всех ОГМ [2].

Известно, что биологическая жидкость (БЖ) играет роль функционального системообразующего фактора, связывая пространственно-временные структуры внутренней среды организма. Последняя реагирует на изменение пространственного порядка своих химических связей. Любое изменение физико-химического состояния внутренней среды организма находит свое отражение в специфическом изменении формообразования ее структур.

Механизмам и моделям дегидратационной самоорганизации БЖ посвящено большое количество работ [3]. Морфология твердой фазы используется как метод диагностики в медицине. Подробно изучаются физические основы структурной эволюции высыхающей капли БЖ и факторы, влияющие на ее морфогенез.

Анализ формы образующихся структур применяют для определения патологических отклонений в системе и устойчивости физиологических процессов, поскольку структура БЖ дает сжатую информацию о состоянии организма. Особенности такового сказываются на процессе кристаллизации веществ,

содержащихся в БЖ, и проявляются в появлении на изображении фации (высохшая капля) характерных структур. В отличие от здорового человека, который обладает компенсаторно-адаптационными возможностями и сбалансированностью метаболических реакций в организме, для людей с патологией характерен иррадиальный тип структуропостроения.

В ряде работ на основе тщательного анализа высохшей капли БЖ пациентов показаны особенности системной организации БЖ, выделены характерные структуры, которые могут не только служить маркерами уже проявившегося заболевания, но и свидетельствовать о самой начальной его форме, когда симптомы еще практически отсутствуют. В последнее время разрабатываются алгоритмы распознавания конкретных видов маркеров, соответствующих физиологическому (нормальному) и патологическому состоянию организма, изучается их эффективность [4; 5].

Важны исследования, способствующие диагностированию и лечению больных с ОГМ по особенностям морфологической картины фации. В механизме патогенеза раковых новообразований главнейшим звеном следует считать нарушение порядка самоорганизации белка на клеточном уровне. В клинической практике используют около двух десятков онкомаркеров, обладающих достаточной диагностической значимостью. В то же время не известно ни одного онкомаркера, соответствующего идеальным параметрам. Для получения однозначного результата требуется тщательное сравнение многочисленных показателей. Поэтому поиски всестороннего подхода к диагностике ОГМ продолжаются.

В работах [6; 7] проведен сравнительный анализ уровня нейроспецифических белков и показана возможность их использования в качестве дополнительного биохимического критерия поражения головного мозга. Уделяется внимание особым изменениям в морфологической структуре фаций сыворотки крови больных с метастазами, что дополняет число маркеров патологических процессов различного типа [8; 9].

Ранее нами было показано, что изучение динамики структурирования БЖ и пространственного распределения жизненно необходимых элементов в высохшей капле плазмы крови дает возможность уточнять диагноз, оценивать результаты лечения пациентов с онкопатологией [10]. С этой же целью продолжены исследования структурирования высохших капель плазмы крови пациентов с ОГМ. Проведена количественная оценка локального пространственного распределения кальция в фации.

Методика исследований

Для изучения морфологии и пространственного распределения кальция в высохшей капле плазмы крови (10 мкл) наносили на обезжиренную пластинку из оргстекла, высушивали при комнатной температуре в открытой системе в течение 90–100 мин. Диаметр фации равен примерно 6 мм.

Снимки высохших капель плазмы крови регистрировали, используя оптический микроскоп Webbers (Китай), совмещенный с цифровой камерой (отраженный свет), и микроскоп «Биолам» (Россия) со светодиодной подсветкой (на пропускание) и веб-камерой. Оба микроскопа имеют видеонасадки, работающие с компьютером по порту USB-2.

Локальное пространственное распределение кальция по поверхности и слоям высохшей капли оценивали, используя лазерный многоканальный атомно-эмиссионный спектрометр LSS-1 (СП «ЛОТИС ТИИ», Беларусь). Лазерное излучение фокусируется на образец с помощью ахроматического конденсора с фокусным расстоянием 104 мм. Размер пятна фокусировки примерно 50 мкм. Все эксперименты проводили в воздухе при нормальном атмосферном давлении. Анализировали суммарные результаты действия 5 последовательных сдвоенных лазерных импульсов. Энергия лазерного излучения составляла 34 мДж (первый и второй импульсы соответственно), временной интервал между сдвоенными импульсами 8 мкс. Абляция осуществлялась через 0,6 мм. Размер точки повреждения 0,10–0,15 мм. По диаметру пробы анализ проводили в 12 точках поверхности.

Результаты исследований и их обсуждение

Изучена морфология высохших капель плазмы крови более 40 пациентов с ОГМ различной степени и с разным характером патологии. В качестве примера на рис. 1 приведена морфология центральной части высохшей через 90 мин капли плазмы крови 8 пациентов с ОГМ, а также с опухолями других органов и метастазами в головном мозге (увеличение – 120 раз). Диагноз пациентов 1 и 2 – диффузная астроцитома, степень патологии – G II. У пациенток 3 и 4 – МПГМ вследствие онкопатологии других органов: 3 – рак молочной железы, 4 – карцинома яичников. Степень патологии пациентов 5–7 – G IV; диагноз: 5 – пинеобластома, 6 – глиобластома, 7 – опухоль глубоких отделов верхнего полушария головного мозга (эмбриональная опухоль зрительного бугра). У пациента 8 – глиальная опухоль с поражением базовых ядер (новообразование в области левого таламуса, боковых и третьего желудочков головного мозга).

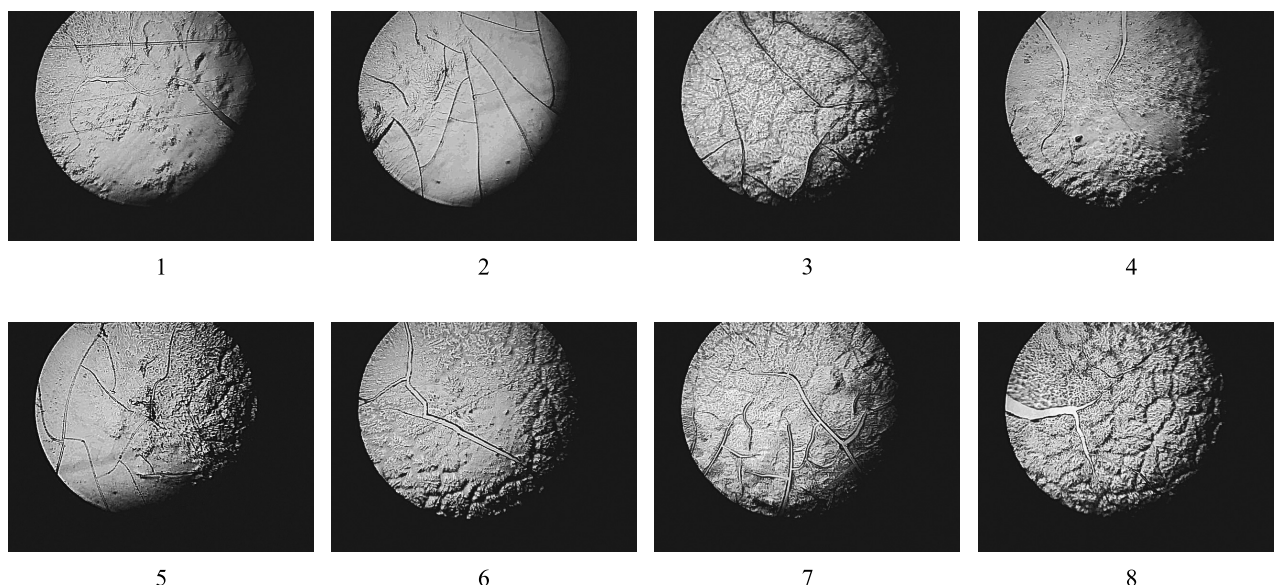


Рис. 1. Высохшие капли плазмы крови пациентов 1–8
Fig. 1. Dried blood drops of the patients 1–8

Из рис. 1 видно, что при патологических состояниях организма характерны существенные изменения морфологической структуры фации. Проявляются нарушения в виде потери симметрии расположения основных элементов фации (конкреций, отдельностей, морщин, трещин и т. д.) [3–5]. Идентифицируются различные типы фаций, кроме радиального нормотипа.

У пациентов 1 и 2 высохшие капли плазмы крови наименее всего подвержены объемной структурной деформации: их поверхность относительно гладкая, но с аномальным расположением трещин. Согласно имеющейся классификации для таких больных характерен частично-радиальный и иррадиальный тип фации [9]. Присутствуют трехлучевые трещины (маркер застойных явлений в организме), небольшие жгуты (признак гипоксии головного мозга) и бляшки (интоксикация организма) [4].

Структура остальных приведенных высохших капель во многом схожа. Исключительно у больных с глубокой патологией (пациенты 5–7) обильно присутствуют в фации морщины (складчатость), хаотично разбросанные широкие жгутовые трещины, множество бляшек.

Морфотип фаций пациентов 3 и 4 с метастатическими ОГМ также характеризуется наличием стойких патологических структур, в частности языков Арнольда и ковров Серпинского, которые встречаются в группе больных с метастазами и считаются маркерами воспалительных процессов [8]. Присутствуют токсические бляшки и морщины.

Для морфоструктуры центральной части капли пациента 8 с обширным новообразованием в головном мозге характерна общая равномерная морщинистость с аномально широкой гребешковой трещиной. Такой морфотип, вероятнее всего, характеризует системную патологию организма.

Наряду с анализом морфоструктуры высыхающей на твердой подложке капли плазмы крови для конкретизации патологии обследованных больных дополнительным источником информации может служить оценка локального пространственного распределения кальция в высохшей капле БЖ. Этот элемент является одним из жизненно необходимых для человека, преимущественно его ионы связываются с белками и влияют на процесс структурирования [10].

Количественную оценку локального пространственного распределения кальция по поверхности и объему всей высохшей капли проводили с помощью лазерного многоканального атомно-эмиссионного спектрометра LSS-1. Полученные интенсивности линий кальция в спектрах анализируемых высушенных капель плазмы крови приведены на рис. 2.

Для здорового человека характерно уже хорошо изученное равномерное распределение кальция по поверхности высохшей капли с максимальной концентрацией в краевом белковом валике благодаря равномерной диффузии раствора к краям в процессе испарения. При патологии изменение связывающей способности альбумина приводит к аномальной коагуляции белка и увеличению концентрации кальция в более глубоких слоях.

Локальное пространственное распределение кальция имеет минимальное отклонение от нормы у первых трех пациентов. Основное содержание кальция приходится на два верхних слоя с максимальной концентрацией в краевом белковом валике, что характеризует наименьшую степень патологии.

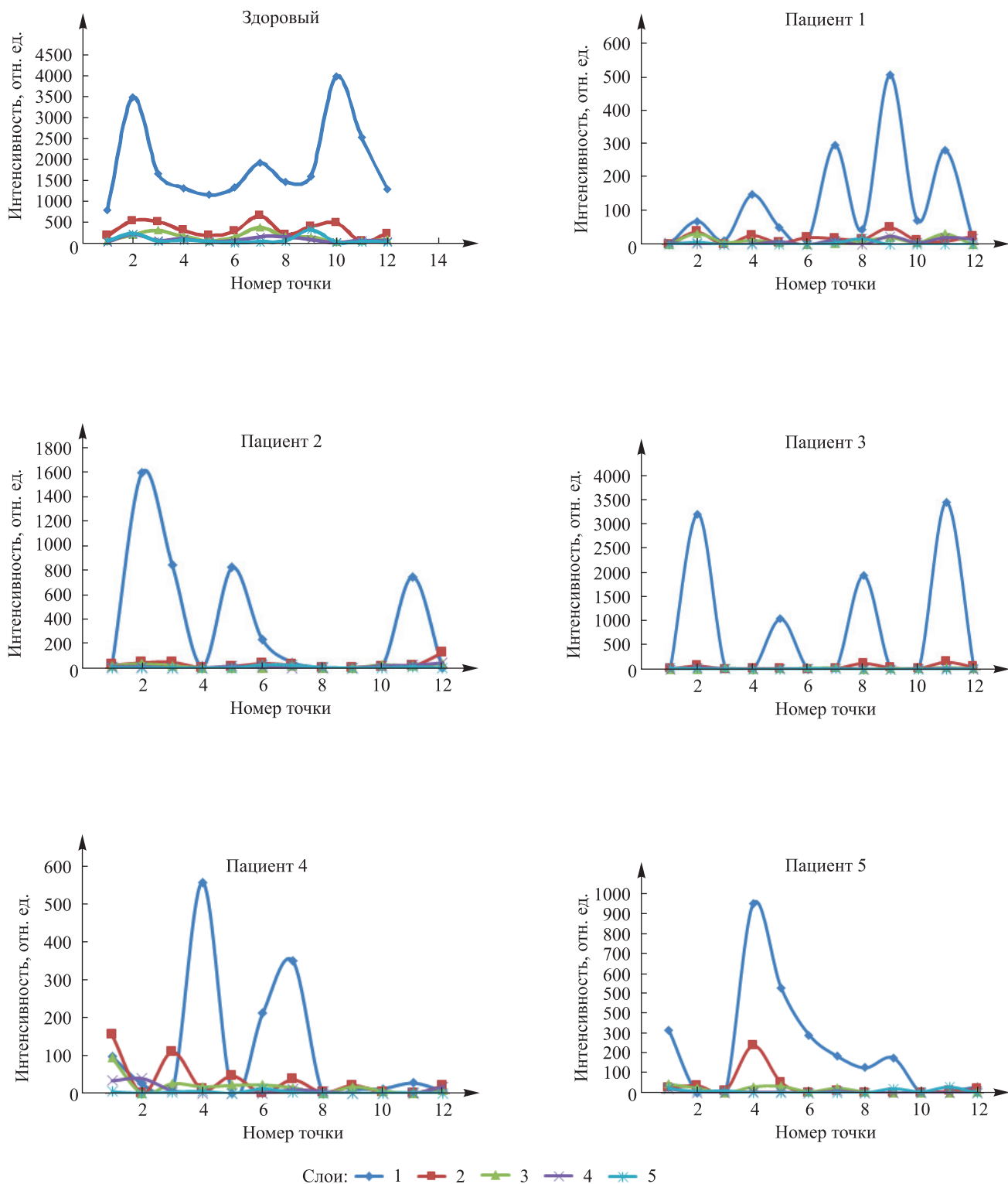


Рис. 2. Интенсивность линии CaII (393,239 нм) в атомно-эмиссионных спектрах фаций плазмы крови здорового человека и пациентов 1–5 (начало)

Fig. 2. The CaII (393.366 nm) line intensities in atomic-emission spectra of the dried blood plasma drops for a healthy person and affected 1–5 (beginning)

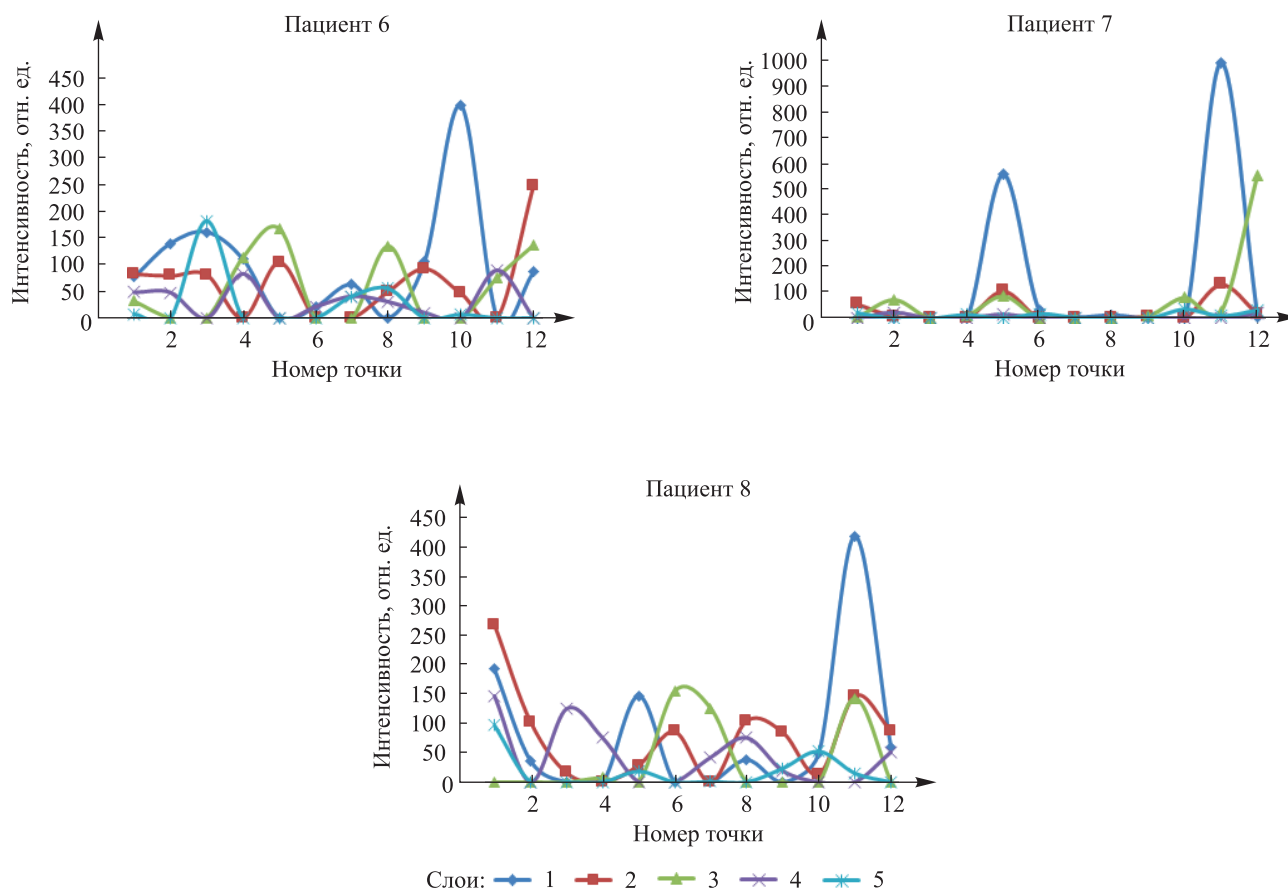


Рис. 2. Интенсивность линии CaII (393,239 нм) в атомно-эмиссионных спектрах фаций плазмы крови пациентов 6–8 (окончание)

Fig. 2. The CaII (393.366 nm) line intensities in atomic-emission spectra of the dried blood plasma drops for affected 6–8 (ending)

Больные 3 и 4 имели опухоли других органов и метастазы в головном мозге. У пациентки 3 обнаружены одиночные метастазы, у пациентки 4 метастазами поражены оба полушария головного мозга. Пространственное распределение кальция в высохших каплях плазмы крови этих больных бессистемно, при этом у пациентки 4 найдено повышенное содержание кальция уже во втором слое.

Присутствие кальция в более глубоких слоях высохшей капли характерно и для анализируемых капель пациентов 5–7 (G IV). Аномальная коагуляция белка в 4-м и 5-м слоях и связанная с этим повышенная концентрация кальция в глубоких слоях вызывает опасения.

Полученные результаты хорошо согласуются с найденными новыми маркерами ОГМ, чувствительность которых определяется именно повышенным содержанием кальцийсвязывающих нейроспецифических белков S-100 в сыворотке крови больных с ОГМ [6; 11]. В частности, в работе [6] проведен сравнительный анализ уровней нейроспецифических белков S-100 в сыворотке крови у больных с первичными и метастатическими ОГМ, а также у пациентов с неврологическими заболеваниями неопухолевой этиологии и практически здоровых людей. Наиболее выраженные изменения для данного белка отмечены в группе больных с первичными злокачественными ОГМ, где средний уровень S-100 в 3 раза превышал значение контроля. При этом наиболее высокие уровни белка были характерны для глиобластом с высокой степенью (III–IV) злокачественности.

Что касается пациента 8 с обширным поражением головного мозга на момент обследования, то у него прослеживается и также вызывает опасения аномальная коагуляция белков в глубоких слоях фации (4-й и 5-й слой).

Анализируя приведенные результаты, можно отметить некоторые общие закономерности структурообразования фаций больных с ОГМ, выраженные в иррадиальном морфотипе фации. Что касается пациентов, находящихся в критическом состоянии, то структурирование высохшей капли плазмы крови этих больных, во-первых, характеризуется присутствием ярко выраженной морщинистости

поверхности фации, наличием обильного числа бляшек и широких жгутовых трещин. Во-вторых, общее содержание кальция в фации низкое, а относительная концентрация его более высокая в глубоких слоях.

Отметим, что после операции результаты биохимического анализа крови, как правило, улучшаются только у пациентов с легкой степенью патологии, у пациентов с глубокой патологией (G IV) изменения такого анализа крайне редки.

Заключение

Таким образом, выполненные исследования предлагают доступные, оперативные методики оценки структурирования и полуколичественного определения эссенциальных элементов в высохшей капле. Морфологическая картина, определение метаболитов в плазме крови путем оценки локального пространственного распределения кальция в фации являются дополнительным качественным материалом для установления взаимосвязей компонентов анализируемой БЖ и показывают возможность проведения постоянного мониторинга процессов, происходящих в организме. Полученная оперативная информация позволяет уточнить диагноз и скорректировать лечение. Всесторонняя аналитическая информация при обсуждении диагноза способствует более глубокому пониманию характера протекания патологических процессов и более успешному лечению ОГМ.

Библиографические ссылки

1. Корытова ЛИ, Жабина РМ, Маслюкова ЕА, Мешечкин АВ. Комбинированное лечение опухолей головного мозга различного генеза. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2010;4:49–54.
2. Григоров СВ, Сидоренко ЮС, Шелякина ТВ, Кириченко ЮГ, Винидченко МА, Атамачиди ДП и др. Статистическая оценка метастатического поражения ЦНС (десятилетний период наблюдения). *Вопросы онкологии*. 2005;1:19–20.
3. Яхно ТА, Яхно ВГ. Основы структурной эволюции высыхающих капель биологических жидкостей. *Журнал технической физики*. 2009;79(8):133–141.
4. Крашенинников ВР, Трубникова ЛИ, Албутова МЛ, Копылова АС, Тарасова АВ. Обнаружение и распознавание маркеров на изображениях фаций биологических жидкостей при ранней медицинской диагностике. *Наукоемкие технологии*. 2013;14(5):36–41.
5. Крашенинников ВР, Трубникова ЛИ, Копылова АС, Албутова МЛ, Тарасова АВ. Сегментация фрагмента изображения фации биологической жидкости. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014;2:62–66.
6. Любимова НВ, Тимофеев ЮС, Кушлинский НЕ. Нейроспецифические белки в сыворотке крови у больных с опухолями головного мозга и неврологическими заболеваниями неопухолевой этиологии. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. 2016;3:90–95.
7. Дербенева ОА. Клиническая значимость протеина S-100 как маркера острого церебрального повреждения. *Медицина и образование в Сибири*. 2013;33(2).
8. Шихлярова АИ, Непомнящая ЕМ, Машурова СА, Протасова ТП, Куркина ТА. Морфологические особенности твердотельных пленок сыворотки крови у больных с метастазами сарком мягких тканей. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013;7:62–65.
9. Машурова СА, Кечеджиева СМ, Салатов РН, Шихлярова АИ, Аушева ТВ. Некоторые особенности системной самоорганизации сыворотки крови у больных с опухолями мягких тканей и молочной железы с отдаленными метастазами. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2011;4:117–121.
10. Савков АВ, Сергей АМ, Булойчик ЖИ, Маслова ГТ, Мавричев АС, Державец ЛА. Использование морфоструктурного анализа и лазерной атомно-эмиссионной спектроскопии высохших капель плазмы крови для диагностики рака простаты. *Вестник БГУ. Серия 1, Физика. Математика. Информатика*. 2016;3:51–62.

References

1. Korytova LI, Zhabina RM, Maslyukova EA, Meshechkin AV. Kombinirovannoe lechenie opukholei golovnogo mozga razlichnogo genеза [Combined treatment of the different-genesis brain tumors]. *Palliativnaya meditsina i rehabilitatsiya*. 2010;4:49–54. Russian.
2. Grigorov SV, Sidorenko YuS, Shelyakina TV, Kirichenko YuG, Vinidchenko MA, Atmachidi DP, et al. Statistical estimate of the C.N.S. metastatic affection (ten year observation period) [Statistical estimate of the C.N.S. metastatic affection (ten year observation period)]. *Problems in oncology*. 2005;1:19–20. Russian.
3. Yakhno TA, Yakhno VG. Osnovy strukturnoi evolyutsii vysykhayushchikh kapel' biologicheskikh zhidkosteі [Theory of the structural evolution of drying biological fluid drops]. *Journal of Applied Physics*. 2009;79(8):133–141. Russian.
4. Krashenninnikov VR, Trubnikova LI, Albutova ML, Kopylova AS, Tarasova AV. Obnaruzhenie i raspoznavanie markerov na izobrazheniyakh fatsii biologicheskikh zhidkosteі pri rannei meditsinskoi diagnostike [Detection and recognition of the markers in images of the facies of biological fluids for early medicinal diagnosis]. *Naukoemkie tekhnologii*. 2013;14(5):36–41. Russian.
5. Krashenninnikov VR, Trubnikov LI, Kopylova AS, Albutova ML, Tarasova AV. The segmentation of fragment facie of biological fluid image. *Ulyanovsk Medico-Biological Journal*. 2014;2:62–66. Russian.

6. Lyubimova NV, Timofeev YuS, Kushlinsky NE. Nejrospecificheskie belki v syvorotke krovi u bol'nyh s opukholjami golovnogo mozga i nevrologicheskimi zabolevanijami neopuholevoj jetiologii [Neurospecific proteins in blood serum of the patients with brain tumors and with neurological diseases of nonneoplastic etiology]. *Medico-Biological and Sociog-Psycholoical Problems of Safety in Emergency Situations*. 2016;3:90–95. Russian.
7. Derbeneva OA. Klinicheskaya znachimost' proteina S-100 kak markera ostrogo tserebral'nogo povrezhdeniya [Clinical significance of S-100 protein as a marker of acute brain damages]. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri* [Journal of Siberian Medical Sciences]. 2013;33(2). Russian.
8. Shikhliarova AI, Nepomnyashaya EM, Mashurova SA, Protasova TP, Kurkina TA. The morphological features of the solid-state film of the blood serum in the soft tissues sarcoma metastases patients. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2013;7:62–65. Russian.
9. Mashurova SA, Kechedzhieva SM, Salatov RN, Shikhlyarova AI, Ausheva TV. Nekotorye osobennosti sistemnoi samoorganizatsii syvorotki krovi u bol'nykh s opukholyami myagkikh tkanei i molochnoi zhelezy s otdalennymi metastazami [Some features of the systemic blood serum self-organization for the patients suffering from soft-tissue and mammary gland tumors with distant metastases]. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region. Estestvennye nauki*. 2011;4:117–121. Russian.
10. Savkov AV, Sergei AM, Bulochik JI, Maslova GT, Mavrichev AS, Derzhavets LA. The use of morphostructural analysis and laser atomic-emission spectrometry of the dried blood plasma drops for diagnosis of prostate carcinoma. *Vestnik BGU. Seriya 1, Fizika. Matematika. Informatika*. 2016;3:51–62. Russian.

Статья поступила в редколлегию 16.04.2018.
Received by editorial board 16.04.2018.