

УДК 519.9

Сніцерова О.М.¹, студ.
Терентьєва Ю.Г.¹, к.ф.-м.н., доц..
Погребна А.В.¹, асп.
Коваль Ю.В.¹, асист.
Ящук В.М.¹, проф

O.M. Snitserova¹, stud.
Y.G. Terent'yeva¹, PhD
A.V. Pogrebna¹, PhD stud.
Ju. V. Koval¹, ass. Prof
V. M. Yashchuk¹, Prof.,,

Можливості люмінесцентних методик дослідження біологічних тканин для медичних застосувань

The perspectives of using the luminescent methods in studying biological tissues for medical application

В статті представлений огляд сучасних досліджень в галузі альтернативних методик діагностики онкологічних захворювань спектроскопічними методами, як в живому організмі (*in vivo*) так і клінічно (*in vitro*). Досліджено флюоресценцію біологічних тканин, а також крові. На сьогоднішній день метод флуоресцентного аналізу не дає точної діагностики стадії захворювання, але може бути критерієм наявності онкологічного захворювання, як допоміжний метод контролю традиційних методів діагностики. Спектри випромінювання тканин, вражених онкологічними захворюваннями, демонструють загальне зниження інтенсивності випромінювання, а також відсутність деяких піків, що присутні в спектрах здорових тканин.

This paper provides an overview of current research in the field of alternative methods for diagnosis of cancer by spectroscopic methods, both *in vivo* (*in vivo*) and clinical (*In vitro*). Investigated fluorescence of biological tissues and blood. Today, the method of fluorescence analysis does not accurately diagnose the stage of the disease, but can be a criterion of the presence of cancer, as an additional method for control conventional diagnostic methods. Emission spectrum of tissues affected by oncological disease show a general decrease in the intensity of radiation and the absence of some peaks present in the spectra of healthy tissue.

Ключові слова: флюоресценція, тканини, кров, онкологічні захворювання, діагностика.

Key Words: fluorescence, tissues, blood, cancer, diagnostics

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, 03680, м. Київ, пр-т. Глушкова 4д, e-mail: juliaTer@i.ua

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, 03680, Kyiv, Glushkova st., 4d, e-mail: juliaTer@i.ua

Статтю представив д.ф.-м.н., проф. Макарець М. В.

Оптичні та спектроскопічні методи дослідження на сьогоднішній день показали себе як дуже перспективні в плані діагностики різноманітних захворювань.

Дослідження показують, що спектроскопічними методами можна отримати інформацію не лише про тканину, а й про її молекулярний склад. І таким чином розрізняти різні (напр. здорові та такі що мають патологічні зміни) тканини.

На сьогоднішній день для діагностики онкологічних захворювань використовується біопсія, цистоскопія ті інші методи. Але все ці

методи є інвазивними, тобто, нажаль, пов'язаними з хірургічним втручанням в організм пацієнта. І альтернативним є метод аналізу флюоресценції, зокрема, крові та її компонент - безпечний, безболісний і нешкідливий. Також в багатьох випадках результати біопсії бувають помилково позитивними, що призводить до необхідності повторювати доволі болючу і неприємну процедуру. На відміну від біопсії, флюоресцентні дослідження є експресними, такими, що не пошкоджують тканини. Тому вбачається перспективним подальше дослід-

ження можливостей застосування флюоресцентного методу в діагностиці.

Флюоресценція біологічних тканин

При опромінюванні досліджуваної речовини квантом світла відбувається процес поглинання фотону речовиною. При цьому атоми і молекули речовини переходять у збуджений стан. Деактивація збудження може відбуватися декількома шляхами – через хімічну реакцію, генерацію носіїв струму, фотосинтез, фотопровідність, виділення тепла, а також люмінесценцію.

Живі тканини флюоресценціюють, і, як правило, їх спектри не мають структурних піків (на відміну від атомних спектрів), хоча їх загальна форма є характерною для певного типу клітин. Тому флюоресценція може бути використана, як інструмент для діагностики та розрізнення між нормальними тканинами та тими, в яких є паталогічні зміни. На підтвердження була проведена серія досліджень як на живих організмах (*in vivo*) так і клінічно (*in vitro*) [2,3,4,5,15,8].

Процес флюоресценції забезпечується наявністю в тілі людини флюорофорів, що містяться в клітинах тканин, а саме – мітохондріях і лізосомах. Їх спектри збудження лежать в УФ та короткохвильовому діапазоні. Список флюорофорів та відповідних довжин хвиль збудження і емісії наведено в табл.1 [20,21,26].

Табл.1 Флюорофори та відповідні довжини хвиль збудження та випромінювання.

| Флюорофор | Тканина | | | λ збудж(нм) | λ випр(нм) |
|--------------|---------|-------|------|-----------------|-----------------|
| | шкіра | мозок | кров | | |
| НАДФ | x | x | x | 350 | 460 |
| ФАД | x | x | x | 410 | 510-530 |
| Еластін | x | x | x | 420,460,360,425 | 500,540,410,490 |
| Колаген | x | x | - | 325,333,370 | 380,400,460 |
| Триптофан | x | x | x | 275 | 350 |
| Ендогени | x | x | x | 260,400 | 610,630,675 |
| Ліпопіменти | x | x | - | 340-395 | 450,600 |
| Кератін | x | - | - | 370 | 460 |
| Тирозин | x | x | x | 275 | 280-310 |
| Феніл-аланін | x | x | x | 257 | 282 |
| ДНК | - | - | x | 260 | 285-500 |
| РНК | - | - | x | 260 | 300-500 |

Лазерно-індукована флюоресценція (ЛІФ) виявилась дуже зручним методом для розрізнення тканин, уражених атеросклерозом (захворювання, внаслідок якого ущільнюються стінки судин артерій в результаті відкладання

жирової речовини на стінках) і нормальних тканин. Одні з найперших досліджень були проведені Kittrell та ін. [15] в 1985 році в клінічних умовах. Їх методика була використана і перевірена іншими групами вчених з використанням різних довжин хвиль збудження (лазерів). [22,23,4]. Як приклад, флюоресцентні дослідження в живому організмі були проведені групою під керівництвом Bartorelli [5]. Результати дозволили застосовувати флюоресценцію як допоміжний метод контролю під час проведення ангіопластичної хірургії (видалення тромбів з судин артерій за допомогою тонкого катетору, що вводиться в артерію)

Експерименти проведені групою Alfano [6] показали, що аналізуючи флюоресценцію можна відрізнити тканини грудної залози і легень, уражені раковими пухлинами, від здорових. Також, лазерно-індукована флюоресценція застосовується в стоматології – за її допомогою можна виділяти ділянки зуба, що уражені карієсом.

Група під керівництвом Andersson-Engels [7] проводила дослідження для виявлення можливості застосування флюоресценції як методу діагностики різних стадій раку в живому організмі. Для дослідження були обрано, зокрема, тканини ЛОР (вухо, горло, ніс). Для збудження флюоресценції застосовувалось світло різних довжин хвиль – 337 нм і 405 нм. В результаті було одержано, що для злоякісних тканин ротової порожнини було помічено достовірне зниження інтенсивності сигналу для ультрафіолетової області спектру і додатковий пік, який можна пояснити наявністю ендогенних порфіринів.

Лазерно-індукована флюоресценція тканин товстої кишки в умовах живого організму вивчалась декількома групами вчених. Дві перші підготовчі роботи по дослідженню можливості використовувати флюоресценцію для розрізнення нормальних тканин слизової оболонки товстої кишки від аденоматозних поліпів (вважаються поліпами, що в подальшому стануть причиною появи раку) та ракових пухлин, показали чудові перспективи для подальшого застосування флюоресценції в цій області. Karadia та співавтори [10] використали HeCd-лазер (325 нм) для збудження тканин слизової оболонки товстої кишки. За результатами цих досліджень тканини аденоматозних і гіперпластичних поліпів (доброякісні утворення) діагностуються із 100%

точністю, в той час як нормальні тканини визначаються з точністю 94%.

Також були проведені експерименти по дослідженню флуоресценції тканин сечового міхура в живому організмі [11]. Koenig та співавт. використовували в якості джерела збудження N_2 – лазер (337 нм), в якості приймача оптичний багатоканальний аналізатор (ОБА). Було зафіксовано дві основні спектральні відмінності між нормальними тканинами сечового міхура і злоякісними. По-перше – злоякісні тканини продемонстрували загальне зниження інтенсивності флуоресценції. По-друге було виявлено відсутність піку на довжині хвилі близько 385 нм. В той же час, для нормальних тканин цей пік був присутній, навіть при наявності запалення. Падіння інтенсивності випромінювання пояснюється тим, що кровопостачання в злоякісних тканинах, та тканинах де є запалення, є вищим, а це, в свою чергу, означає, що кількість гемоглобіну також збільшується. А оскільки гемоглобін поглинає флуоресцентне випромінювання – це призводить до падіння інтенсивності флуоресценції. Пік на довжині хвилі 385 нм пояснюється наявністю в здорових тканинах певних речовин, що зв'язуються з колагеном. Оскільки в уротелію (шар клітин що вистилає поверхню нирок, сечового міхура) колаген відсутній, сигнал від молекул, що зв'язані з хромофором, змінився внаслідок розсіяння. І тому відсутність в спектрах піку на довжині хвилі 385 нм може бути критерієм для діагностики злоякісних пухлин.

Anidjar та співавт. [12] визначили довжини хвиль збудження (308 нм, 337 нм та 480 нм) як такі, які дозволяють за допомогою флуоресценції відрізнити здорові тканини сечового міхура від злоякісних. При опроміненні злоякісних пухлин світлом з довжиною хвилі 337 нм і 480 нм було помічено загальне зниження інтенсивності випромінювання для пухлин, а також цим методом можна виявити новоутворення на початкових стадіях розвитку (*carcinoma in situ*). При опроміненні довжиною хвилі 308 нм в спектрі спостерігалась широка смуга флуоресценції з двома максимумами на довжинах хвиль 360 нм і 440 нм відповідно, для здорової тканини. Пік на довжині хвилі 360 нм пов'язують з флуоресценцією однієї з амінокислот, а саме - триптофану. В отриманих спектрах для злоякісних тканин немає максимуму на довжині хвилі 440 нм, і тому критерієм злоякісності тканини є співвідношення інтенсивностей $I(360)/I(440)$. На основі цього

співвідношення можна відрізнити злоякісні області, включаючи початкові стадії розвитку раку (*carcinoma in situ*) від нормальних, та областей, де спостерігається запалення.

Vaert та співавт. [13] досліджували в живому організмі флуоресценцію різних тканин сечового міхура у пацієнтів після введення фотофрину (Photofrin - фотосенсибілізатор для виявлення пухлин в організмі) в якості джерела збудження використовувалась ртутна лампа, в якості приймача - оптичний багатоканальний аналізатор. Флуоресценція тканин і фото сенсибілізатора досліджувалась за умови опромінення довжиною хвилі збудження 337 і 405 нм відповідно. При опроміненні довжиною хвилі 405 нм спостерігалась флуоресценція на довжині хвилі близько 630 нм, що відповідала випромінюванню фотофрину, а флуоресценція пухлини, що спостерігалась на довжині хвилі близько 500 нм, виявилась більш низькою за інтенсивністю, ніж випромінювання здорової тканини. Таким чином, падіння інтенсивності випромінювання можна використовувати, як діагностичний критерій. Результати показують чітке розмежування між здоровими клітинами та злоякісними.

Таким чином, базуючись на результатах досліджень, можна зробити висновок, що, хоча методами флуоресценції на сьогоднішній день неможливо діагностувати стадію раку, проте, зменшення інтенсивності флуоресценції в спектрі тканини, а також характерні зміни форми спектру можуть бути критеріями для визначення її злоякісності.

Також, за допомогою методів флуоресценції можна розрізнити нормальні тканини і ті, що уражені дисплазією (наслідки неправильного формування тканин, клітин або органів у процесі розвитку організму) [14].

Флуоресценція компонент крові

В тілі людини флуоресціюють не лише тканини, а й кров. Кров дуже складний об'єкт для дослідження, складається з декількох компонент: плазми і формених елементів - еритроцитів, тромбоцитів та лейкоцитів. Кожен з них флуоресціює, а спектр крові є результатом накладання випромінювання від різних компонент.

Флуоресценція деяких елементів, наприклад, еритроцитів, на сьогоднішній день досліджена краще, ніж інших. Плазма, флуоресціює завдяки наявності в її складі білків [1,16,26], що складаються з амінокислот, три з яких (феніл-

аланін, триптофан і тирозин) проявляються в спектрах поглинання і флюоресценції, оскільки містять в собі замкнені π -електронні системи. Такі само як і макромолекули ДНК і РНК [1,2,3]. Спектри флюоресценції цих амінокислот були отримані [1] при низьких температурах. Триптофану притаманні дві смуги поглинання в області 280 і 218 нм, випромінювання в діапазоні 310-400 нм, а максимум флюоресценції відповідає довжині хвилі 350 нм. Саме присутність триптофану, навіть в невеликих кількостях, суттєво впливає на характер досліджуваних спектрів. Для тирозину максимум поглинання спостерігається на довжинах хвиль 222 нм і 275 нм, випромінювання спостерігається в спектральному діапазоні 280-310 нм, а максимуму випромінювання відповідає довжина хвилі 303 нм.

Для феніл-аланіна максимум поглинання спостерігається на довжині хвилі 257 нм, а основний максимум в спектрі флюоресценції відповідає довжині хвилі 282 нм. Фенілаланін майже не проявляється в спектрах, оскільки його квантовий вихід дуже малий. Спектри поглинання і флюоресценції відповідних амінокислот наведено на рис. 1 і рис. 2.

В червоній області спектру флюоресціюють з'єднання порфірину – найбільш інтенсивна смуга в області 600-650 нм, менш інтенсивна – в більш довгохвильовій області [17]. Порфірини входять до складу молекули гемоглобіну, який в свою чергу міститься в еритроцитах. Саме завдяки наявності гемоглобіну еритроцити люмінесціюють червоним світлом.

Інші речовини, що флюоресціюють в видимій області спектра, є нікотинамідаденіндинуклеотидфосфати (НАДН і НАДФН) і флавінопротеїди.

Ці речовини приймають участь в процесах тканинного дихання, тому будь-які зміни в процесах дихання відображаються на їх властивостях. НАДН має смуги поглинання в області 260 нм і 340 нм і спектр флюоресценції за максимумом в інтервалі 455-480 нм. Серед флавінопротеїдів флюоресціюють похідні від рибофлавіну з максимумом на довжині хвилі 530 нм.

Ще одним компонентом крові є еритроцити – червоні кров'яні тільця опуклої форми, що забезпечують транспорт кисню до тканин організму завдяки наявності в них гемоглобіну. Наявність гемоглобіну визначає спектральні властивості еритроцитів. В спектрах поглинання проявляються дві смуги – в УФ області, що

обумовлено наявністю ароматичних амінокислот в складі гемоглобіну, і в діапазоні хвиль 400-420 нм, що відповідає поглинанню порфіринів [24].

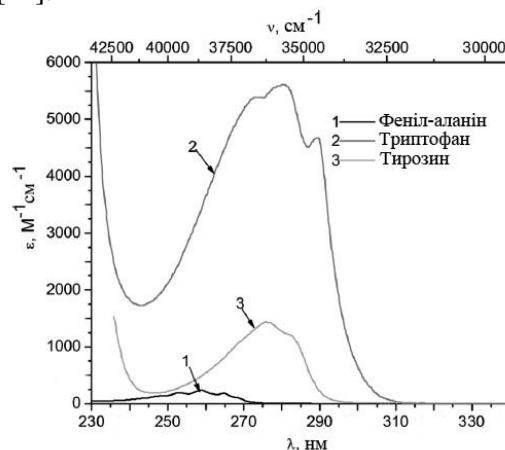


Рис. 1. Спектр поглинання амінокислот, тирозину(1), триптофану(2), фенілаланіну(3).

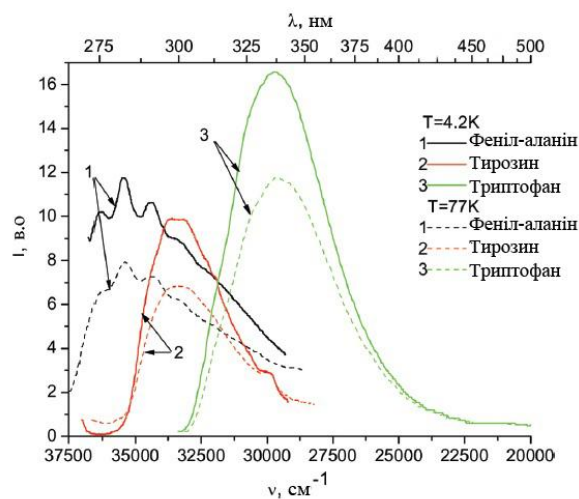


Рис. 2. Спектр флюоресценції амінокислот при температурі $T=4.2$ К(1-3) і 77К (1'-3').

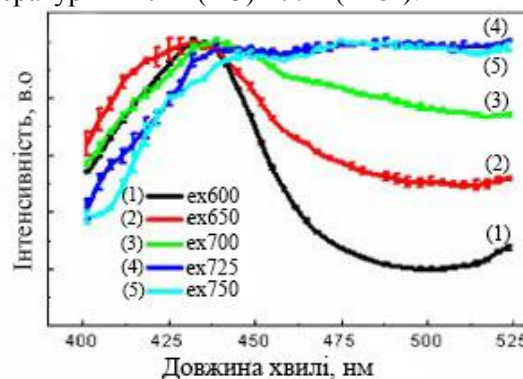


Рис. 3. Спектр двофотонної флюоресценції гемоглобіну.

Флюоресценція гемоглобіну проявляється в спектральному діапазоні 400-525 нм, з максимумом, що відповідає довжині хвилі 440 нм

[25]. Відповідний спектр флюоресценції наведено на рис. 3.

Флюоресценція інших компонентів крові: тромбоцитів і лейкоцитів поки що, на жаль, досліджена мало, наприклад [9]. В наведеній роботі були проведені експериментальні спроби відрізнити здорові лейкоцити, що формують імунітет людини від вражених лімфою. Були створені 5 зразків – виділені Т-лімфоцити людини стимульовані CD3 і CD28; чисті Т-лімфоцити, без стимуляції; β -лімфоцити культури CA46; і два зразки – суміш Т-лімфоцитів стимульованих CD3 і CD28 і культури CA46 в пропорціях 1:3 і 3:1 відповідно. Зразки збуджувались трьома довжинами хвиль (351 нм, 458 нм і 488 нм) і досліджувались за допомогою конфокального мікроскопа. Спектри випромінювання здорових Т-лейкоцитів і лімфатичної культури можна чітко розрізнити. Спектри випромінювання лімфатичної культури CA46 мали найменшу інтенсивність випромінювання при збудженні довжиною хвилі 351 нм, і найбільшу при збудженні в більш довгохвильовому діапазоні – наприклад, 488 нм. Для сумішей випромінювання інтенсивність впала відповідно до наявності чистих Т-лейкоцитів в зразку. Ці дослідження показують що можна клінічно відрізнити лімфатичні клітини CA46 від здорових клітин крові за допомогою методу флуоресцентного аналізу. І це може бути критерієм діагностики внутрішньочочної лімфоми (intraocular lymphoma).

Вивчення результатів експериментальних досліджень, де були здійснені спроби застосувати метод аналізу флюоресценції в діагностиці різноманітних злоякісних пухлин показує перспективність даного методу.

Останні роки статика захворюваності на рак впевнено зростає і тому проблема діагностики є дуже актуальною.

На сьогоднішній день метод флюоресценції не дозволяє з 100% точністю визначити злоякісність тканини, оскільки підходи до флуоресцентної діагностики злоякісних пухлин засновані на особливостях їх метаболізму. [18,19]. Але при онкологічних захворюваннях мають місце характерні зміни в складі тканини, і тому за допомогою методу флуоресцентного аналізу можна отримати інформацію про наявність або відсутність злоякісних новоутворень.

Висновки

На сьогоднішній день неможливо впевнено встановити люмінесцентними методами стадію

розвитку захворювання, але, безумовно, даний метод повинен використовуватись щонайменше як метод контролю традиційних методів діагностики. Досліджувана методика має багато переваг. Серед них безпечність, наочність, безболісність методики, а також те, що вона не пов'язана з хірургічним втручанням і не потребує довгого очікування на результат, не потребує специфічних і дорогих реактивів.

Список використаних джерел

1. *Yashchuk V.M., Kudrya V.Y., Losytskyy M.Y., Dubey I.Y., and Suga H.* Electronic Excitation Energy Transfer in DNA. Nature of Triplet Excitations Capturing Centers// *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 2007. - № 467. - P. 311–323.
2. *Yashchuk V., Kudrya V., Losytskyy M., Suga H., Ohul'chansky T.* The nature of the electronic excitations capturing centres in the DNA// *Journal of Molecular Liquids.* – 2006. - № 127. – P. 79–83.
3. *Morguet, A., Korber, B., Abel, B., Hippler, H., Wiegand, V and Kreuzer, H.* Autofluorescence spectroscopy using a XeCl excimer laser system for simultaneous plaque ablation and fluorescence excitation// *Lasers Surg. Med.* – 1994. - № 14. – P. 238-248.
4. *Bartorelli, A.L., Leon, M.B., Almagor, Y., Prevosti, L.G., Swain, J.A., Mcintosh, C.L., Neville, R.F., House, M.D. and Bonner, R.F.* In vivo atherosclerotic plaque recognition by laser excited fluorescence spectroscopy// *J. Am. Cardiol.* – 1991. - № 17. – P. 60-68.
5. *Alfano, R.R., Tang, G.C., Pradham, A., Lam, W., Choy, D.S. and Opher, E.* Fluorescence spectra from cancerous and normal human breast and lung tissues// *IEEE J. Quantum Electron.* QE-23:1806-1811, 1987.
6. *Andersson-Engels, S., Elner, A., Johansson, J., Karlson, S-E, Salford, L.G., Stromblad, L-G, Svanberg, K. and Svanberg, S.* Clinical recording of laser induced fluorescence spectra for evaluation of tumor demarcation feasibility in selected clinical specialities// *Lasers Med. Sci.* – 1991. - № 6. – P. 415-424.
7. *Kravchenko V.M., Buriy O.M., Kovalchuk I.M., Yashchuk V.M., Kushnir K.M.* Autofluorescent biomolecular sensor for early cancer diagnostics // 9th European Conference On Atoms Molecules & Photons, May 6–11, 2007, Heraklion, Crete, Greece. – Tu3-12.

8. *Pantanelli S.M., Li Z., Fariss R., Mahesh S.P., Liu B., Nussenblatt R.B.* Differentiation of Malignant B-Lymphoma Cells from Normal and Activated T-Cell Populations by Their Intrinsic Autofluorescence//*Cancer Res.* – 2009. - № 69. – P. 4911-4917.
9. *Kapadia C.R., Cutruzzola F.W., O'Brien K.M., Stetz M.L., Enriquez R. and Deckelbaum L.I.* Laser-induced fluorescence spectroscopy on human colonic mucosa.//*Gastroenterology.* - 1990. - № 99. – P. 50-157.
10. *Koenig, F., McGovern, F.J., Althausen, A.F., Deutsch, T.F. and Schomacker, K.T.* Laser induced autofluorescence diagnosis of bladder cancer//*J. Urol.* – 1996. - № 156 – P. 1597 - 1601.
11. *Anidjar, M., Etori, D., Cussenot, O., Meria, P., Desgrandchamps, F., Cortesse, A., Teillac, P., Le Due, A. and Avrillier, S.* Laser induced autofluorescence diagnosis of bladder tumors: Dependence on the excitation wavelength.//*J. Urol.* – 1996. - № 156. – P. 1590.
12. *Baert, L., Berg, R., VanDamme, B., D'Hallewin, M.A., Johansson, J., Svanberg, K. and Svanberg, S.* Clinical fluorescence diagnosis of human bladder carcinoma following low-dose Photofrin injection// *Urology.* - 1993. - № 41. – P. 322.
13. *Lam, S., MacAulay, C., Hung, J., LeRiche, J., Profio, A.E. and Palcic, B.* Detection of dysplasia and carcinoma in situ with a lung imaging fluorescence endoscope device.//*J. Thoracic Cardiovasc. Sur.* – 1993. - № 105. – P. 1035-1040.
14. *Kittrell, Willett, R.L., de los Santos-Pacheo, C., Ratcliff, N.B., Kramer, J.R., Malk, E.G. and Feld, M.S.* Diagnosis of fibrous arterial atherosclerosis using fluorescence// *Appl. Optics.* – 1985.- № 24. – P. 2280-2281.
15. *Lakowicz J.* Principles of Fluorescence Spectroscopy. – Moscow: Mir., 1986 (in Russian)
16. *Pushkarev S.V, Naumov S.A, Vovk S.M, Smolianinov E.S.* Spectroscopic diagnostics of malignant tumors// *Optoelectronics.* - 2000. - № 1. - P. 84. (in Russian)
17. *Sein I.F., Knyazev P.G.* Molecular Oncology: A Guide for Physicians. Medicine, 1986 (in Russian)
18. *Dickstein E.A, Vasilenko I.V, Danil'chenko S.A, Shevchenko N. I.* The ultrastructure of vascular breast cancer // *Archives of Pathology.* - 1990. - № 11. - P.41. (in Russian)
19. *Zheng W., Lau W., Cheng C., Chee Soo K. and Olivo M.* Optical excitation-emission wavelengths for autofluorescence diagnosis of bladder tumors.// *International Journal of Cancer.* - 2003.- № 4 - P. 477-481.
20. *Yavari N.* Optical Spectroscopy for Tissue Diagnostics and Treatment Control// Ph.D. dissertation, Department of Physics and Technology, April 2006, University of Bergen, Norway.
21. *Baraga, J.J., Rava, R.P., Taroni, P., Kittrel, C., Fitzmaurice, M. and Feld, M.S.* Laser induced fluorescence of normal and atherosclerotic human aorta using 306-310 nm excitation // *Lasers Surg. Med.,* - 1990. - № 10 –P. 245
22. *Deckelbaum, L.I., Sarembock, I.J., Stetz, O'Brien, K.M. Cutruzzola, F.W., Gmitro, A.F. and Ezekowitz, M.D.* In vivo fluorescence spectroscopy of normal and atherosclerotic arteries//*SPIE.* – 1988. - № 906. – P. 314-319.
23. *Schuplova E.A, Fadeev S.B.* Spectral analysis of hemoglobin by microorganisms with different levels of anti-hemoglobin activity // *Modern problems of science and education.* - 2013. - № 2.
24. *Wei Zheng, Dong Li, Yan Zeng, Yi Luo, and Jianan Y. Qu.* Two-photon excited hemoglobin fluorescence//*Biomed Opt Express.* – 2011. - № 1. – P. 71–79.
25. *Li B., Zhang Z., Xie S., Chen R.* Three-dimensional Fluorescence Spectra of Human Blood//*Biomedical Optics*, edited by Gert von Bally, Qingming Luo, Proc. of SPIE. – 2006. - № 6026.
26. *Chen P., Zhang L., Zhang F., Liu JT., Bai H., Tang GQ., Lin L.* Spectral discrimination between normal and leukemic human sera using delayed luminescence//*Biomedical Optics Express.* – 2012. - № 8. - P. 1787-1792.

Надійшла до редколегії 24.10.13