

ПРИМЕНЕНИЕ АТОМНО-ЭМИССИОННОЙ СПЕКТРОМЕТРИИ ВЫСОХШИХ КАПЕЛЬ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕЙ МОЗГА

*Ж. И. БУЛОЙЧИК¹⁾, Г. Т. МАСЛОВА¹⁾, В. В. КОРЗЮК¹⁾,
М. А. СЕРГЕЙ¹⁾, А. С. МАВРИЧЕВ²⁾, Л. А. ДЕРЖАВЕЦ²⁾*

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

Методом атомно-эмиссионной многоканальной спектроскопии проведен анализ образцов плазмы крови пациентов с опухолями мозга. Дана интегральная оценка метаболизма жизненно необходимых элементов. Обнаружено значительное повышение содержания алюминия, железа, кальция, цинка у всех пациентов. Получены полуколичественные результаты пространственного распределения кальция по поверхности и в слоях высохшей капли плазмы крови. Выявлена корреляция между распределением кальция по поверхности и объему образцов и тяжестью заболевания. На примере анализа систем белок – нитрит кальция или белок – нитрат кальция продемонстрирована возможность оценки изменения транспортных функций альбумина в зависимости от токсичности анионов. Предложенный метод позволяет количественно оценить изменения в белковых центрах и является оперативным чувствительным инструментом в диагностике и процессе лечения опухолевых заболеваний мозга.

Ключевые слова: атомно-эмиссионный спектральный анализ; сдвоенные лазерные импульсы; пространственное распределение кальция, плазма крови.

Образец цитирования:

Булойчик Ж. И., Маслова Г. Т., Корзюк В. В., Сергей М. А., Мавричев А. С., Державец Л. А. Применение атомно-эмиссионной спектроскопии высохших капель плазмы крови в диагностике и лечении опухолей мозга // Журн. Белорус. гос. ун-та. Физика. 2017. № 2. С. 17–26.

For citation:

Buloichik J. I., Maslova G. T., Korzyuk V. V., Sergei M. A., Mavrichev A. S., Derzhavets L. A. Using of atomic-emission spectrometry of the dried blood plasma drops in diagnosis and treatment of brain tumors. *J. Belarus. State Univ. Phys.* 2017. No. 2. P. 17–26 (in Russ.).

Авторы:

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

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

Виктория Владимировна Корзюк – студентка биологического факультета. Научный руководитель – Г. Т. Маслова.

Мария Александровна Сергей – студентка биологического факультета. Научный руководитель – Г. Т. Маслова.

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

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

Authors:

Janne Buloichik, PhD (chemistry); senior researcher at the department of physical optics, faculty of physics.

zajogin_an@mail.ru

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

ghalina.maslova@mail.ru

Victoria Korzyuk, student at the faculty of biology.

victoria_privalova@mail.ru

Mariya Sergei, student at the faculty of biology.

mari_bio_95@mail.ru

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

zajogin_an@mail.ru

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

zajogin_an@mail.ru

USING OF ATOMIC-EMISSION SPECTROMETRY OF THE DRIED BLOOD PLASMA DROPS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF BRAIN TUMORS

J. I. BULOICHIK^a, G. T. MASLOVA^a, V. V. KORZYUK^a,
M. A. SERGEI^a, A. S. MAVRICHEV^b, L. A. DERZHAVETS^b

^aBelarusian State University, Nezavisimosti avenue, 4, 220030, Minsk, Belarus

^bN. N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus, 223040, Lesnoy, Minsk district, Belarus

Corresponding author: zajogin_an@mail.ru

With the use of the multichannel atomic-emission spectrometry method, the samples of blood plasma obtained from the patients with brain tumors have been analyzed. The integral estimation of metabolism of the essential elements is given. It has been found that the content of aluminum, iron, calcium, zink was significantly increased for all patients. Semiquantitative results for the calcium distribution over the surface and within the layers of the dried blood-plasma drops have been obtained. It has been revealed that the surface and in depth distribution of calcium in the samples correlates with severity of the disease. Based on analysis of the system albumin – calcium nitrite or – nitrate, the possibility to estimate changes in the transport functions of albumin depending on toxicity of anions has been demonstrated. The proposed method that enables one to estimate the changes in albuminous centers is an effective and sensitive instrument in diagnosis or in treatment of the brain tumors.

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

Введение

Лечение больных со злокачественными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) – одна из сложных проблем нейроонкологии. Развитие злокачественной опухоли в организме-опухоленосителе вызывает специфические изменения в составе белков крови, которые характеризуются состоянием выраженной гипопроотеинемии, обусловленной понижением уровня альбумина.

Хирургическое лечение является практически единственным жизнеспасающим и увеличивающим выживаемость нейроонкологических больных методом [1; 2].

В ряде клинических исследований показаны целесообразность и перспективность лучевой терапии в лечении больных со злокачественными внутримозговыми опухолями [2; 3]. Но при этом авторы отмечают непродолжительность клинического эффекта в большинстве наблюдений [2; 3]. В связи с этим широко используется сочетание лучевого и химиотерапевтического лечения [4–8].

В химиотерапии внутричерепных злокачественных опухолей, как ни при одной другой локализации новообразований, имеют значение пути и методы введения цитостатика [4–11]. При эндоликворном введении цитостатика происходит снижение уровня кальция и повышение уровня белка в спинномозговой жидкости (СМЖ). Общий уровень кальция плазмы крови снижается или повышается на 0,8 мг/100 г на каждый 1,0 г/100 г снижения или повышения уровня альбумина.

Установлено, что снижение концентрации кальция и повышение концентрации белка в спинномозговой жидкости отражают характер и интенсивность воздействия химиотерапии на функциональное состояние головного мозга больных злокачественными опухолями ЦНС. Поэтому определение динамики концентрации кальция и белка в биологической жидкости (БЖ) позволяет индивидуализировать локальную химиотерапию и прогнозировать ее эффективность.

При заболеваниях сорбционные и другие физико-химические свойства альбумина изменяются [12; 13]. К сожалению, способность альбумина связывать различные метаболиты в настоящее время в широкой клинической практике не оценивается. В то же время для клиницистов важно определение степени заблокированности центров связывания альбумина.

Оценка связывающей способности альбумина и соответствующих резервов транспортной функции альбумина может быть наиболее отчетливо продемонстрирована на примере связывания его с кальцием – одним из важнейших макроэлементов.

Кальций необходим для нормального сокращения мышц, проведения нервного импульса, выброса гормонов и свертывания крови. Он также способствует регуляции многих ферментов. Определение его в составе БЖ необходимо на всех стадиях заболевания.

В норме уровень кальция в плазме крови составляет 8,8–10,4 мг/100 г. С протеинами плазмы, в основном альбумином, связано около 40 % общего кальция крови. Остальные 60 % включают ионизированный кальций плюс комплекс кальция с фосфатом и цитратом. При клиническом лабораторном измерении обычно определяется общий кальций.

Считается, что ионизированный кальций обычно составляет примерно 50 % общего содержания кальция в плазме. В идеале необходимо определение ионизированного, или свободного, кальция, так как он является физиологически активной формой в плазме. Однако такое определение вследствие технических трудностей обычно проводится только у пациентов с подозрением на значительное нарушение связывания кальция протеинами.

В [8–11] отмечается, что при эндоликворном введении цитостатика происходит снижение уровня кальция и повышение уровня белка в спинномозговой жидкости (СМЖ), т. е. мониторинг уровня кальция и белка в ликворе может служить прогностическим критерием при оценке степени выраженности эффекта эндолумбальной химиотерапии, что позволяет индивидуализировать дозу и ритм введения цитостатика.

В то же время следует отметить, что взятие проб СМЖ нередко используется в клинической практике, но в то же время это сложный и небезопасный метод диагностики в неврологии. Процедура предполагает определенный риск для здоровья пациента, поэтому делается только в исключительных случаях в условиях стационара.

Изменения связывающей способности альбумина достаточно широко представлены нами в работах по изучению пространственного распределения кальция в высохшей капле биологической жидкости при различных патологиях, что позволяет также оценивать долю ионизированного кальция [14; 15].

Цель настоящей работы – изучение возможности проведения мониторинга и оценки динамики изменения концентрации кальция в образцах плазмы крови пациентов с опухолью головного мозга (ОГМ) методами атомно-эмиссионной спектрометрии в качестве альтернативы аналогичному анализу СМЖ. Полученные данные могут характеризовать степень отклонений от нормы как связывающей способности альбумина, так и соотношения связанного и ионизированного кальция в процессе проведения лечения.

Методика эксперимента

Общее содержание жизненно необходимых элементов (ЖНЭ) в плазме крови определяли методом атомно-эмиссионной спектрометрии на приборе ЭМАС 200Д (Минск, Беларусь) [14]. Для проведения анализов использовали угольные электроды диаметром 6 мм марки ОСЧ-7-3 с цилиндрическим углублением диаметром 4 мм на торце. Анализируемые растворы плазмы крови в количестве 20 мкл наносили в углубление электрода и высушивали до сухого состояния под излучением ИК-лампы в течение 30–40 мин. Подготовленные пробы сжигали в дуге переменного тока (сила тока – 6 А).

Локальное пространственное распределение кальция в высохших каплях плазмы крови экспериментально изучено с использованием лазерного многоканального атомно-эмиссионного спектрометра LSS-1 (СП «ЛОТИС ТИИ», Беларусь) методом лазерной атомно-эмиссионной спектрометрии (ЛАЭМС). Каплю плазмы крови (10 мкл) наносили на обезжиренную пластинку из оргстекла, высушивали при комнатной температуре не менее 90 мин. Эксперименты были проведены в оптимальных условиях работы установки (энергия импульсов – 30 мДж, межимпульсный интервал – 8 мкс) [15]. Абляцию осуществляли через 0,6 мм. Размер точки повреждения лазерным лучом – примерно 0,10–0,15 мм. По диаметру пробы анализ проводили в 12 точках поверхности. Диаметр высохшей капли составлял около 6 мм.

Результаты эксперимента и их обсуждение

Общее содержание ЖНЭ в образцах плазмы крови пациентов (1–5-й) с диагностированной опухолью головного мозга представлено в таблице. Содержание элементов установлено для доверительной вероятности 0,95. В конце таблицы приведены референтные концентрации (верхняя и нижняя границы) для каждого элемента в организме человека.

Определение общего содержания ЖНЭ позволяет оценить состояние организма человека, но полностью не дифференцирует картину. Приведенные в таблице данные выявляют явные отклонения содержания ЖНЭ от нормы у обследованных больных. Альбумин имеет связывающие сайты практически для всех катионов элементов. В пяти анализируемых образцах обнаружено значительно повышенное содержание алюминия, железа, цинка.

Следует отметить, что обычно альбумин не связывает железо (преимущественно – гемоглобин). Однако при патологиях, обусловленных нарушением функции альбумина, уровень нетрансферинсвязанного железа может повышаться [16].

Особое опасение вызывают 4-й и 5-й пациенты с аномальными концентрациями элементов в плазме. У них обнаружено критически низкое содержание кальция и меди, у 2-го и 3-го пациентов – существенно завышенное. Нормальное содержание меди чрезвычайно важно, так как константы сродства альбумина с этими ионами достаточно высокие. С ростом концентрации меди происходит увеличение степени олигомеризации альбумина и падение его лигандобрающей способности.

Концентрация элементов в плазме крови больных, мкг/100 г
Elemental concentration in blood plasma of the patients affected, µg/100 g

| Пациент | Al | Mg | Ca | Fe | Cu | Zn |
|-----------------------|----|------|--------|------|------|------|
| 1-й | 89 | 1719 | 11 626 | 810 | 112 | 1038 |
| 2-й | 56 | 2350 | 21 321 | 1575 | 610 | 955 |
| 3-й | 87 | 3000 | 39 758 | 1106 | 496 | 1023 |
| 4-й | 67 | 1889 | 2199 | 762 | 3,5 | 287 |
| 5-й | 7 | 4125 | 1472 | 489 | 20,6 | 259 |
| Референтные значения: | | | | | | |
| нижнее | 0 | 1600 | 8800 | 36 | 69 | 90 |
| верхнее | 6 | 2500 | 10 400 | 144 | 142 | 120 |

Даже из приведенной общей картины содержания элементов видно, что отклонение концентрации ЖНЭ от нормы является серьезным сигналом наличия патологии в организме и связанных с этим изменений в процессах комплексообразования альбумина. По этой причине количественная оценка пространственного распределения макроэлементов, с которыми связаны процессы коагуляции белковых компонентов биологических жидкостей, очень важна, поэтому информативной БЖ является плазма крови, которая не лишена белковых и элементных компонентов. Ведущую роль в процессах коагуляции белка плазмы крови играют ионы кальция.

В настоящей работе для оценки процессов коацервации (скапливания и сцепления мелких капель) альбумина изучено пространственное распределение кальция в высохших каплях плазмы крови пациентов с диагнозом ОГМ.

Распределение интенсивности (I) линии Ca II (393,239 нм) в спектрах анализируемых высохших капель плазмы крови на поверхности и в слоях у 1–5-го пациентов представлено на рис. 1. Для сравнения приведено также пространственное и послойное распределение кальция в высохшей капле плазмы крови здорового человека (верхняя линия – суммарная интенсивность).

Очевидны существенные различия в характере распределения кальция в высохшей капле плазмы крови здорового человека и пациентов с ОГМ. У здорового человека кальций распределен только в верхнем слое поверхности высохшей капли, в центральной части капли оценивается доля ионизированного кальция. При равномерной диффузии раствора к краям в процессе испарения жидкости максимальная концентрация связанного кальция приходится на краевой белковый валик.

Сравнение интенсивностей показывает, что у больных с ОГМ концентрация кальция ниже, чем у здорового человека. Кроме того, из-за хаотичного образования центров коагуляции в высыхающих каплях плазмы крови пациентов наблюдается разброс концентрации как по поверхности, так и по слоям. Изменение конформации и связывающей способности альбумина при патологии приводит к аномальной коагуляции белка и увеличению концентрации кальция в более глубоких слоях, что совершенно нехарактерно для здорового человека.

Из полученных данных следует, что в наиболее критическом состоянии находятся 3, 4, 5-й пациенты, особенно 4-й. У этого пациента именно на нижний, пятый слой капли приходится самое высокое содержание кальция, т. е. процесс свертывания белка начинается в самых глубоких слоях сразу с момента начала высыхания капли. Транспортная функция альбумина ограничена. В образовании комплексов в значительной степени также задействованы третий и четвертый слои. В высохшей капле плазмы 5-го пациента резкие всплески повышения концентрации наблюдаются в этих же слоях. Образование коацервата уже в третьем, четвертом и пятом слоях проявляется и у 3-го пациента.

У 1-го и 2-го пациентов процесс значительного структурирования белка происходит в верхних слоях. Наименьшие отклонения характерны для 1-го пациента: максимальные интенсивности кальция наблюдаются в двух верхних слоях, довольно энергично сформирован краевой белковый валик, что наиболее приближено к распределению интенсивностей в высохшей капле здорового человека. Из истории болезни выяснилось, что только 1-й пациент ограничился биопсией. Остальным пациентам было проведено хирургическое вмешательство, а затем и химиотерапия.

Наличие альбумина в крови в пределах физиологической нормы (45–55 % общего белка) далеко не всегда отражает его функциональную полноценность, в том числе и транспортную функцию. Связывающие центры альбумина могут быть блокированы токсичными лигандами.

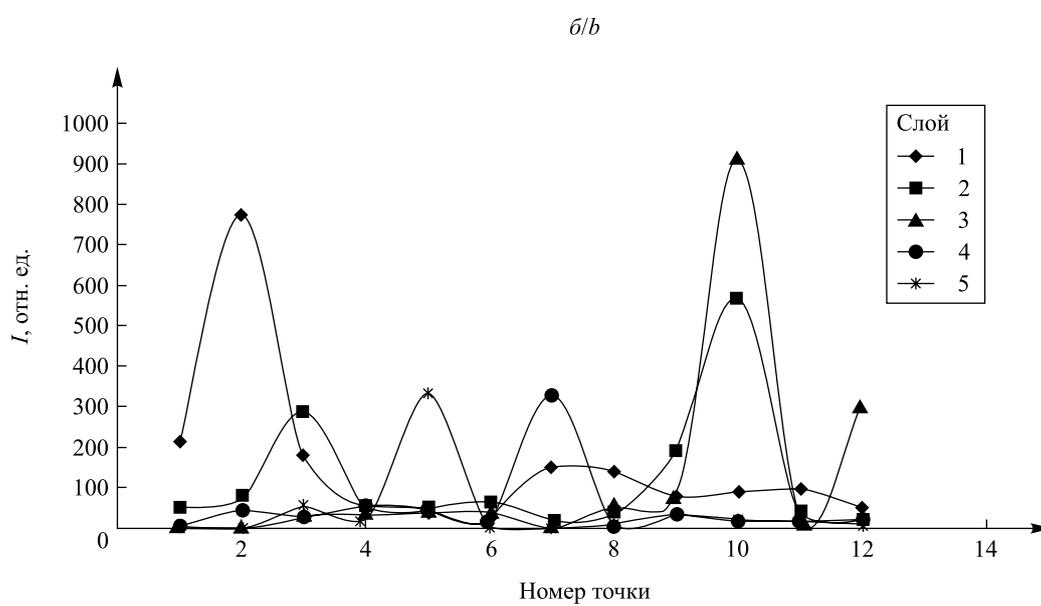
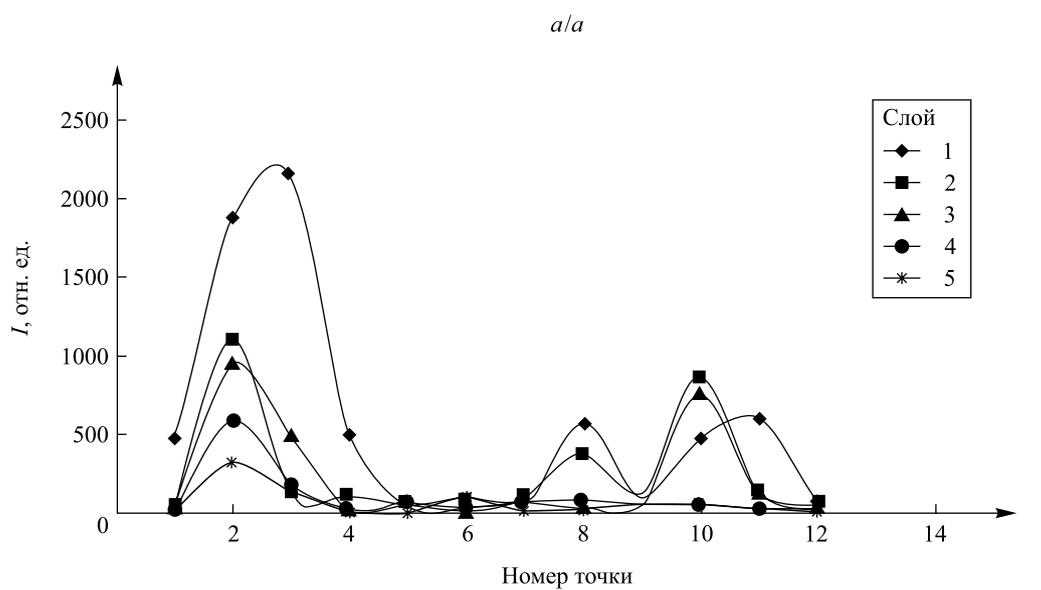


Рис. 1. Интенсивность линии Ca II (393,239 нм) в атомно-эмиссионных спектрах высохших капель плазмы крови пациентов с ОГМ (*a – б*) (начало)

Fig. 1. The Ca II (393.239 nm) line intensities in atomic-emission spectra of the dried blood plasma drops for the affected (*a – б*) (beginning)

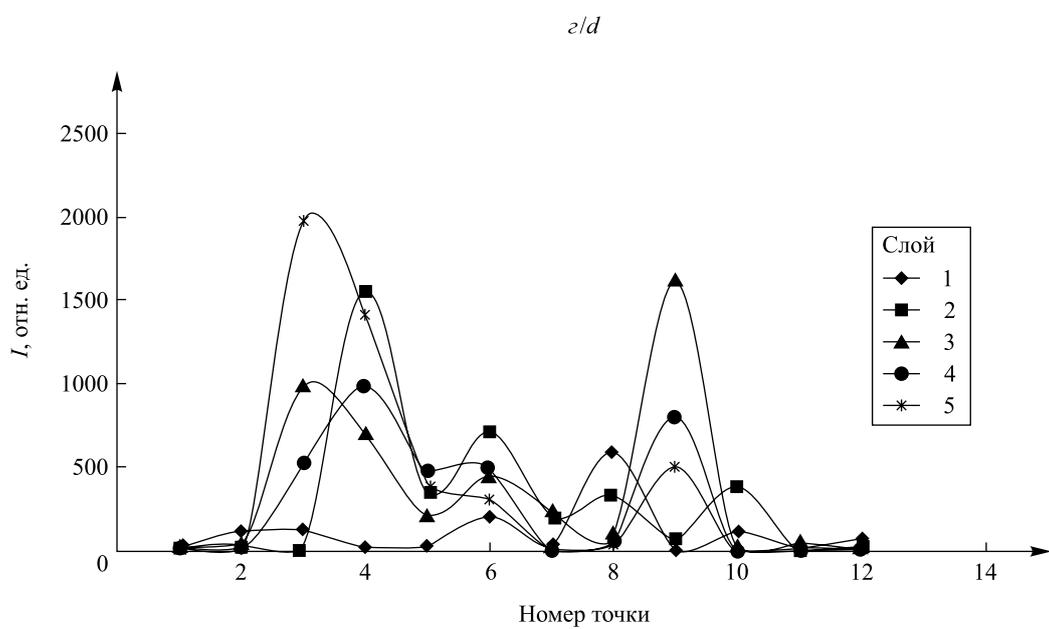
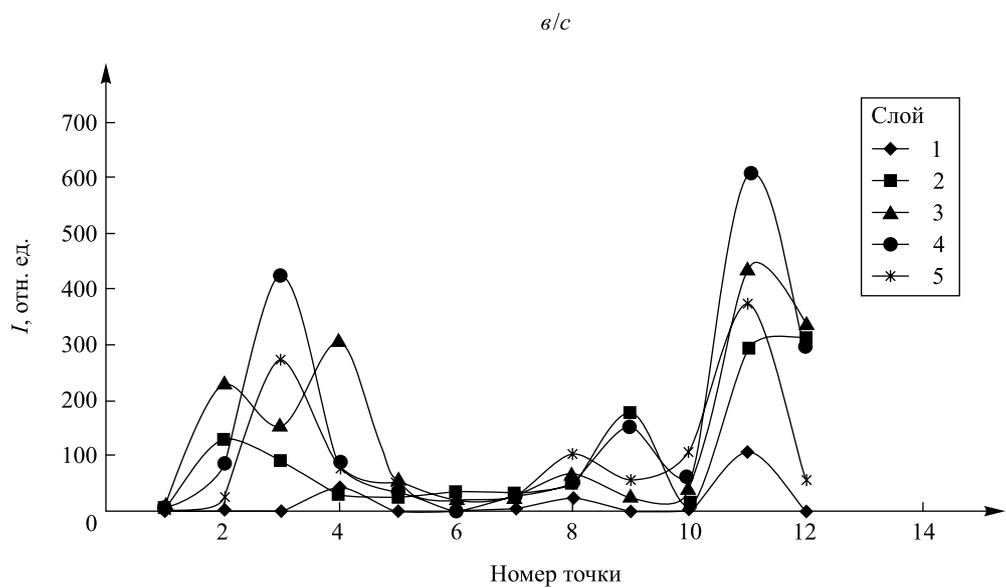


Рис. 1. Интенсивность линии Ca II (393,239 нм) в атомно-эмиссионных спектрах высушенных капель плазмы крови пациентов с ОГМ ($v - z$) (продолжение)

Fig. 1. The Ca II (393.239 nm) line intensities in atomic-emission spectra of the dried blood plasma drops for the affected ($c - d$) (continuation)

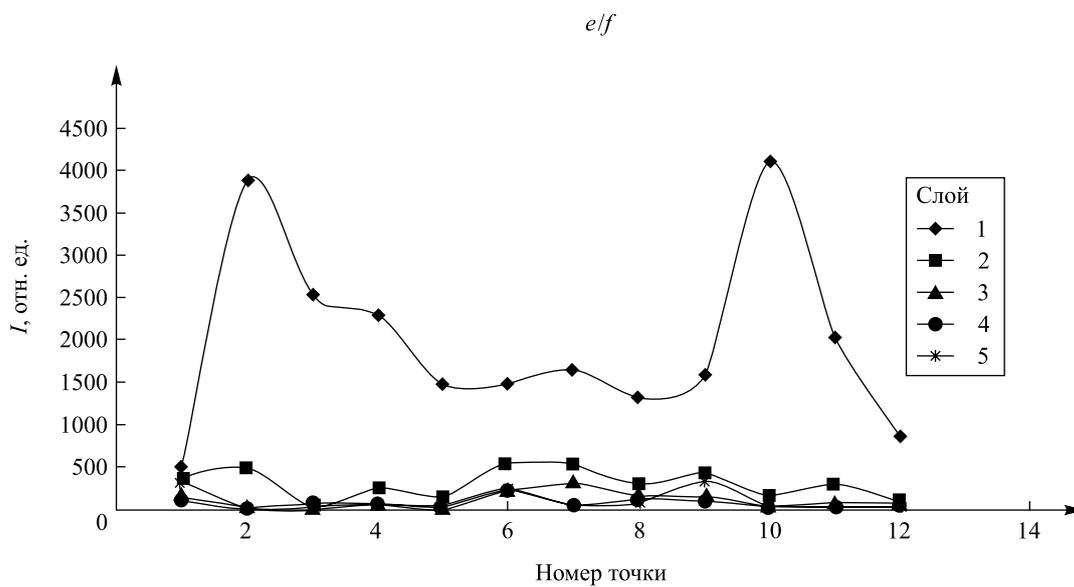
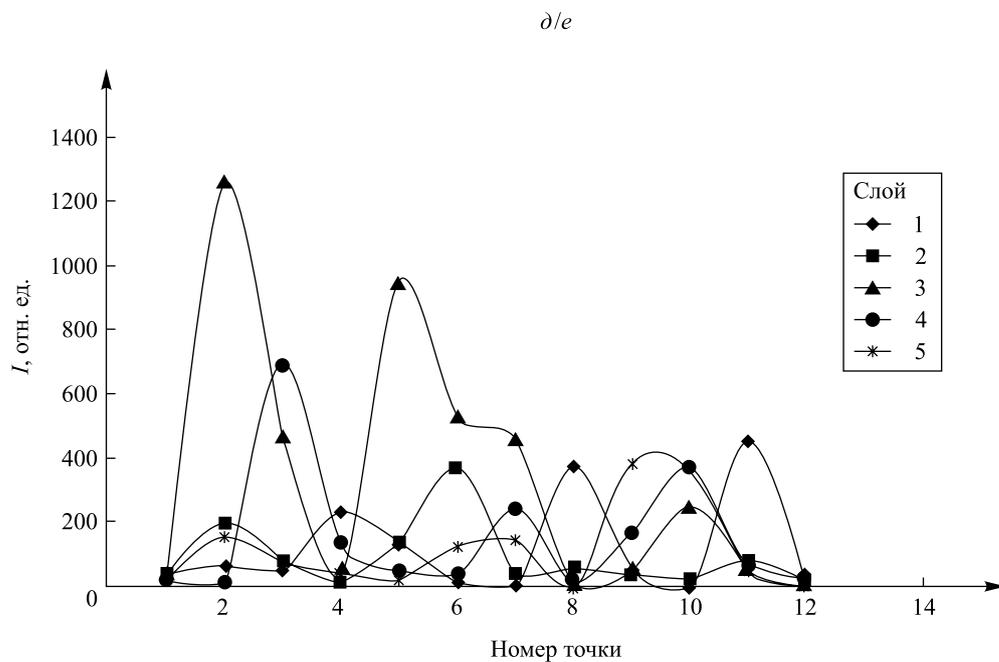


Рис. 1. Интенсивность линии Ca II (393,239 нм) в атомно-эмиссионных спектрах высушенных капель плазмы крови пациентов с ОГМ (∂) и здорового человека (e) (окончание)

Fig. 1. The Ca II (393.239 nm) line intensities in atomic-emission spectra of the dried blood plasma drops for the affected (e) and healthy people (f) (ending)

В организме человека возникший патологический процесс вызывает интоксикацию разной степени. Изменение количества и химической структуры тех или иных белков плазмы крови, в частности альбумина, при патологии изучено достаточно хорошо. Влияние токсичных агентов на примере исследования систем белок – нитрат кальция или белок – нитрит кальция изучено в работе [17], в которой автор уточняет, что альбумин обладает способностью образовывать комплексы с токсическими агентами, тем самым не позволяя им проявлять чрезмерную активность. Это влияет на конформационное состояние белковой глобулы альбумина, приводя к перестройкам и уменьшению ее транспортной способности. Предполагается, что изменение конформации альбумина происходит не только за счет действия самих нитрит-ионов на белковую глобулу, но и через продукты его диспропорционирования: NO и NO_3^- . Транспортная емкость альбумина резко снижается, что приводит к накоплению токсичных компонентов.

Для оценки транспортной способности альбумина нами проведено сравнение изменений в распределении кальция в высохших каплях стандартных модельных растворов. Использовали смесь 80 мкл куриного белка и 4 мкл 1 % водного раствора нитрита или нитрата кальция. На очищенную пластинку из оргстекла наносили 10 мкл тщательно перемешанной смеси, каплю высушивали при комнатной температуре в течение примерно 90 мин и анализировали как ее поверхность, так и слои. Результаты приведены на рис. 2.

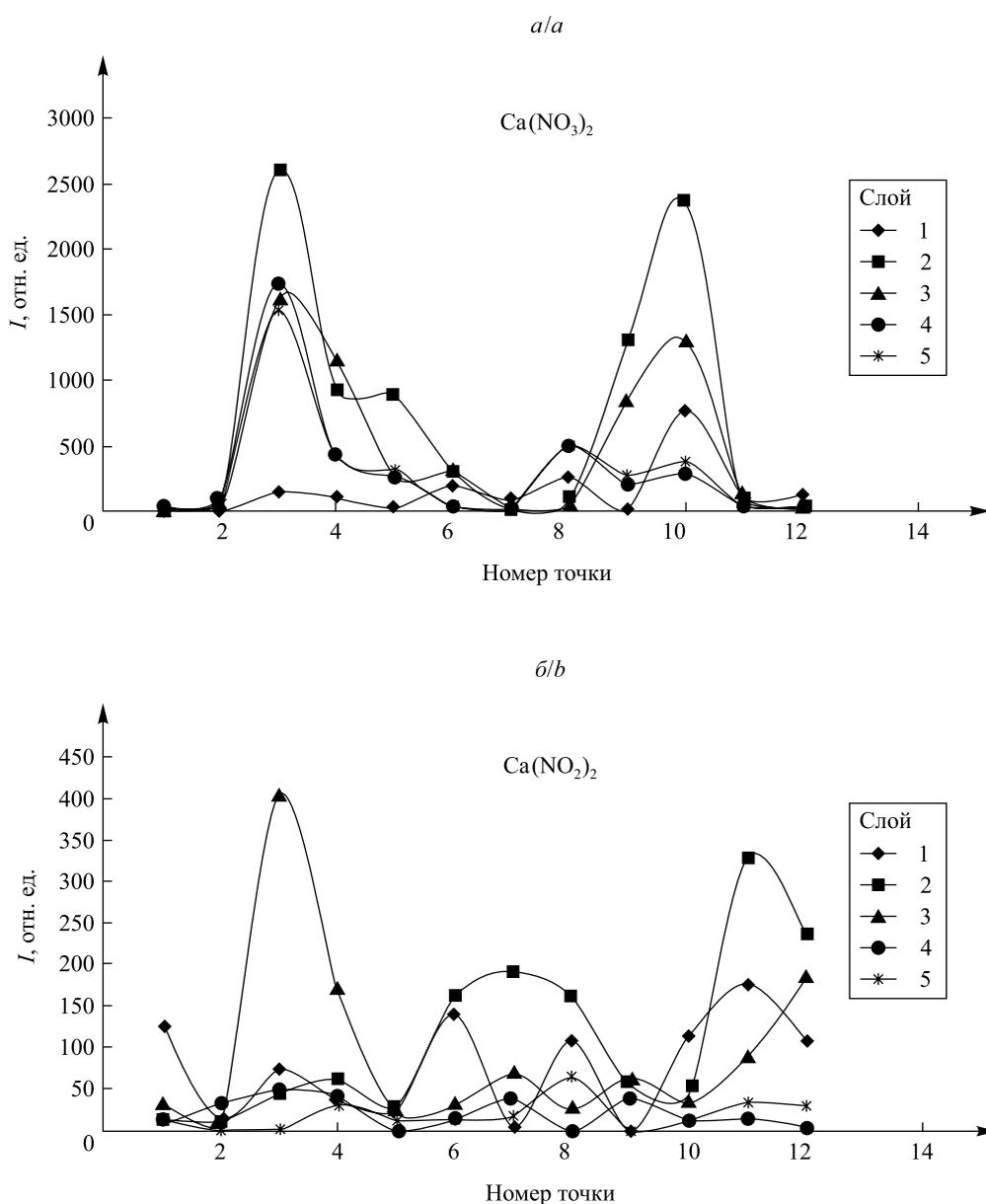


Рис. 2. Интенсивность линии кальция Ca II (393,239 нм) в атомно-эмиссионных спектрах высохших капель модельных образцов
Fig. 2. The Ca II (393,239 nm) line intensity in atomic-emission spectra of the dried drops of modeling samples

Общая интенсивность кальция, как видно на рис. 2, *а* ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$), *б* ($\text{Ca}(\text{NO}_2)_2$), приходится на два верхних слоя. Наличие токсического нитрита заметно снижает интенсивность линии кальция, при этом задействован даже третий слой. Низкие значения концентрации кальция свидетельствуют о накоплении токсических веществ и резком снижении работы белка в «здоровом» режиме. Отмечается снижение концентрации кальция в центре капли, что определяет количество ионизированного кальция. Такая ситуация наблюдается при оценке интенсивности кальция в верхних слоях высохших капель плазмы крови 4-го и 5-го пациентов с наиболее отягченным диагнозом, что также хорошо коррелирует с найденной у этих больных пониженной концентрацией общего кальция. У здорового человека для высохшей капли БЖ характерна достаточная интенсивность кальция в центре капли, что отражает долю ионизированного кальция. При наличии патологии резко меняются как общая картина, так и транспортная способность альбумина. Концентрация ионизированного кальция, как видно из рис. 1, практически у всех пациентов находится на нулевом уровне.

Еще раз подчеркнем, что при химиотерапии внутричерепных злокачественных опухолей в случае эндоликворного введения цитостатика происходит снижение уровня кальция и повышение уровня белка в СМЖ [6–9]. Контроль общего состояния, неврологического статуса, уровней белка и кальция в ликворе, общего анализа крови позволяет корректировать дозу цитостатика адресно для каждого больного.

В то же время следует отметить, что взятие проб СМЖ является хотя и широко используемым, но в то же время сложным и ответственным методом диагностики в неврологии. Процедура предполагает определенный риск для здоровья пациента, поэтому делается только в исключительных случаях в условиях стационара. Сложный алгоритм проведения спинномозговой пункции и возможные осложнения после процедуры привели к тому, что в европейских клиниках к этому виду исследований прибегают крайне редко. Но для уточнения диагноза может потребоваться клиническое исследование ликвора, поэтому полностью обойтись без данной диагностической процедуры нереально. Пункцию можно брать не чаще одного раза в полгода. Специалисты рекомендуют прибегать к этой процедуре исключительно в крайних случаях, когда другие виды исследований не дали результатов.

Вместе с тем предложенная нами методика оценки концентрации кальция в плазме крови является совершенно безболезненной, позволяет оперативно получать необходимые результаты без тяжелых физиотерапевтических процедур. Нами показано, что отличие локального пространственного распределения кальция в высохшей капле плазмы крови пациентов с ОГМ от здорового человека состоит не только в неравномерном распределении кальция по поверхности капли, но и в повышенном его содержании в более глубоких слоях. Это связано с изменениями структурирования альбумина плазмы крови при наличии патологии. Методика является вполне доступной для выполнения.

Заключение

Предложенный метод определения пространственного распределения кальция путем оценки интенсивности линии элемента как на поверхности, так и в слоях высохшей капли БЖ является наглядным и достоверным источником информации, позволяющим оценивать динамику изменений транспортной способности альбумина в плазме крови пациентов. Это дает возможность контролировать и степень онкологического заболевания, и результаты лечения. Такие исследования с использованием метода ЛАЭМС для анализа высохшей капли могут быть востребованы для досимптоматической диагностики и профилактики заболевания, уточнения диагноза и контроля за ходом восстановления организма.

Мониторинг содержания белка и кальция в плазме крови вместе с нормализацией иммунного статуса и перекисных процессов способствует индивидуализации схем лечения и помогает оценить восстановление организма больного.

Библиографические ссылки

1. Коновалов А. Н., Потапов А. А., Лошаков В. А. и др. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга. М., 2005.
2. Коновалов А. Н. Современное состояние проблемы лечения опухолей мозга // Комбинированное лечение опухолей головного мозга : сб. ст. Екатеринбург, 2004. С. 56–58.
3. Корытова Л. И., Жабина Р. М., Маслюкова Е. А. и др. Комбинированное лечение опухолей головного мозга различного генеза // Паллиативная медицина и реабилитация. 2010. № 4. С. 49–54.
4. Григоров С. В., Сидоренко Ю. С., Айрапетов К. Г. и др. Опыт применения химиотерапии на аутосредах организма в лечении опухолей головного мозга // Вопр. онкологии. 2005. № 1. С. 17–20.
5. Григоров С. В., Сидоренко Ю. С., Айрапетов К. Г. и др. Индивидуализация интратекальной химиотерапии больных со злокачественными опухолями ЦНС по динамике концентрации белка и кальция спинномозговой жидкости // Вопр. онкологии. 2005. № 1. С. 18–24.
6. Григоров С. В., Сидоренко Ю. С., Шелякина Т. В. и др. Статистическая оценка метастатического поражения ЦНС (десятилетний период наблюдения) // Вопр. онкологии. 2005. № 1. С. 19–20.

7. Григоров С. В., Сидоренко Ю. С., Атамачиди Д. П. Мониторинг уровней белка и кальция спинномозговой жидкости с целью индивидуализации интратекальной химиотерапии нейроонкологических больных // Изв. высш. учеб. заведений. Северо-Кавказский регион. Сер.: Естеств. науки. 2005. № 10. С. 76–80.
8. Григоров С. В., Сидоренко Ю. С., Атамачиди Д. П. Способ лечения злокачественных опухолей головного мозга методом дистанционной гамма-терапии в сочетании с аутоликворохимиотерапией // Вопр. онкологии. 2007. Т. 53, № 1. С. 31–32.
9. Способ определения эффективности химиотерапии больных злокачественными опухолями головного мозга : пат. 2271543 РФ / С. В. Григоров, Ю. С. Сидоренко, И. А. Горошинская и др. ; опубл. 10.03.06, Бюл. № 7.
10. Способ определения эффективности лечения больных внутримозговыми злокачественными опухолями : пат. 2255745 РФ / С. В. Григоров, Ю. С. Сидоренко, И. А. Горошинская и др. ; опубл. 10.07.05, Бюл. № 19.
11. Пашина Е. В., Золотавина М. Л. Альбумин в оценке эндогенной интоксикации // Наука и современность. Биол. науки. 2014. № 33. С. 23–27.
12. Андреева О. Л. Изменения свойств связывающих центров сывороточного альбумина в оценке состояния организма при патологии : дис. ... д-ра биол. наук : 03.00.04. Екатеринбург, 2003.
13. Патапович М. П., Пашковская И. Д., Булоичик Ж. И. и др. Ретроспективная оценка метаболизма жизненно необходимых элементов в организме человека по волосам методом АЭМС // Вестн. БГУ. Сер. 1, Физика. Математика. Информатика. 2014. № 3. С. 16–22.
14. Савков А. В., Сергей М. А., Булоичик Ж. И. и др. Использование морфоструктурного анализа и лазерной атомно-эмиссионной спектроскопии высохших капель плазмы крови для диагностики рака простаты // Вестн. БГУ. Сер. 1, Физика. Математика. Информатика. 2016. № 3. С. 51–62.
15. Lee D. H. Common presence of non-transferrin-bound iron among patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29, No. 5. P. 1090–1095.
16. Нескубина И. В. Роль производных оксида азота в формировании эндогенной интоксикации у онкологических больных с различной распространенностью злокачественного процесса и при некоторых методах аутобиохимиотерапии : дис. ... канд. биол. наук : 14.00.14. Ростов н/Д., 2008.

References

1. Konovalov A. N., Potapov A. A., Loshakov V. A., et al. [The standards, recommendations, and options in treatment of glial tumors of the brain]. Moscow, 2005 (in Russ.).
2. Konovalov A. N. [State-of-the-art in the problematic of the brain tumor treatment]. *Kombinirovannoe lechenie opukholei golovnogo mozga* : sb. statei. Ekaterinburg, 2004. P. 56–58 (in Russ.).
3. Korytova L. I., Zhabina R. M., Maslyukova E. A., et al. Combined treatment of the different-genesis brain tumors. *Palliat. med. rehabil.* 2010. No. 4. P. 49–54 (in Russ.).
4. Grigorov S. V., Sidorenko Y. S., Airapetov K. G., et al. [An experience in the use of chemotherapy of the human organism automedia for treatment of the brain tumors]. *Probl. oncol.* 2005. No. 1. P. 17–20 (in Russ.).
5. Grigorov S. V., Sidorenko Y. S., Airapetov K. G., et al. [Individualization of intrathecal chemotherapy of the patients with malignant tumors of C. N. S. by the albumin and calcium concentration dynamics of spinal fluid]. *Probl. oncol.* 2005. No. 1. P. 18–24 (in Russ.).
6. Grigorov S. V., Sidorenko Y. S., Shelyakina T. V., et al. [Statistical estimate of the C. N. S. metastatic affection (ten year observation period)]. *Probl. oncol.* 2005. No. 1. P. 19–20 (in Russ.).
7. Grigorov S. V., Sidorenko Y. S., Atmachidi D. P. [Monitoring of albumin and calcium level in spinal fluid for the purpose of individualizing the intrathecal chemotherapy of neurooncologic patients]. *Izv. vyssh. uchebn. zaved. Sev.-Kavk. reg. Ser.: Estestv. nauki.* 2005. No. 10. P. 76–80 (in Russ.).
8. Grigorov S. V., Sidorenko Y. S., Atmachidi D. P. [The method to treat malignant tumors of the brain by remote gamma-therapy combined with autoliquorochemotherapy]. *Probl. oncol.* 2007. Vol. 53, No. 1. P. 31–32 (in Russ.).
9. [The technique to determine the effectiveness of chemotherapy for the patients with malignant tumors of the brain] : pat. 2271543 Russian Federation / S. V. Grigorov, Y. S. Sidorenko, I. A. Goroshinskaya, et al. ; publ. 10.03.06, Byulleten' No. 7 (in Russ.).
10. [The technique to determine the effectiveness of treatment for the patients with intracerebral malignant tumors] : pat. 2255745 Russian Federation / S. V. Grigorov, Y. S. Sidorenko, I. A. Goroshinskaya, et al. ; publ. 10.07.05, Byulleten' No. 19 (in Russ.).
11. Pashina E. V., Zolotavina M. L. [Albumin in evaluation of endogenous intoxication]. *Nauka sovrem. Biol. nauki.* 2014. No. 33. P. 23–27 (in Russ.).
12. Andreeva O. L. [Change in the properties of the binding centers of serum albumin used to assess the state of a human organism with pathology] : dissertatsii... doktora biol. nauk : 03.00.04. Ekaterinburg, 2003 (in Russ.).
13. Patapovich M. P., Pashkovskaya I. D., Bulochik J. I., et al. Retrospective estimates of metabolism of the essential elements in a human organism by hair with the use of MAES method. *Vestnik BGU. Ser. 1, Fiz. Mat. Inform.* 2014. No. 3. P. 16–22 (in Russ.).
14. Savkov A. V., Sergei M. A., Bulochik J. I., et al. The use of morphostructural analysis and laser atomic-emission spectrometry of the dried blood plasma drops for diagnosis of prostate carcinoma. *Vestnik BGU. Ser. 1, Fiz. Mat. Inform.* 2016. No. 3. C. 51–62 (in Russ.).
15. Lee D. H. Common presence of non-transferrin-bound iron among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29, No. 5. P. 1090–1095.
16. Neskubina I. V. [A role of the nitrogen oxide derivatives in forming the endogenous intoxication of oncologic patients with different spread of the malignant process and in some techniques of autotbiochemotherapy] : dissertatsii... kandidata biol. nauk : 14.00.14. Rostov on Don, 2008 (in Russ.).

Статья поступила в редколлегию 27.01.2017.
Received by editorial board 27.01.2017.