

## Диэлектрическое исследование сыворотки крови больных онкогематологическими заболеваниями

© Р.А. Кастро Арата<sup>1</sup>, Л.В. Плотникова<sup>2</sup>, Ж.А. Сальникова<sup>1</sup>, А.П. Смирнов<sup>1</sup>, А.А. Кононов<sup>1</sup>, О.С. Везо<sup>2</sup>, А.Д. Гарифуллин<sup>3</sup>, А.Ю. Кувшинов<sup>3</sup>, С.В. Волошин<sup>3,4,5</sup>, А.М. Поляничко<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup> Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена,  
191186 Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет,  
199034 Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства,  
191024 Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,  
194044 Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
191015 Санкт-Петербург, Россия

<sup>6</sup> Институт цитологии РАН,  
194064 Санкт-Петербург, Россия

e-mail: recastro@herzen.spb.ru

Поступила в редакцию 30.03.2022 г.

В окончательной редакции 08.04.2022 г.

Принята к публикации 08.04.2022 г.

Исследованы особенности процессов переноса заряда и диэлектрической релаксации в образцах сыворотки крови больных онкогематологическими заболеваниями и здоровых доноров методом диэлектрической спектроскопии. Обнаруженные особенности диэлектрических спектров доноров и пациентов, а именно уменьшение проводимости в области высоких частот, корреляция между показателем степени  $s$  и содержанием общего белка, а также изменения в спектре релаксационных комплексов указывают на изменение количественных соотношений компонентов крови при наличии заболевания. Данная перестройка системы может быть обусловлена тем, что у пациентов происходит изменение конформации белков — альбуминов и иммуноглобулинов.

**Ключевые слова:** диэлектрическая спектроскопия, сыворотка крови, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, перенос заряда, диэлектрическая релаксация.

DOI: 10.21883/OS.2022.06.52634.41-22

### Введение

В настоящее время существует много подходов к измерению электрофизических свойств биологических систем, определяемых рабочими условиями эксперимента. Большим преимуществом среди подобных методов обладает диэлектрическая спектроскопия (ДС), отличающаяся быстрым определением параметров широкого класса материалов в широком диапазоне частот и температур [1–3].

Сущность метода ДС состоит в подаче возмущающего синусоидального сигнала малой амплитуды на исследуемую систему и изучении вызванного им сигнала-отклика на выходе. Поскольку отклик системы обусловлен совокупностью многих факторов, то для полного понимания процессов, протекающих под влиянием электрического поля, комплексные импедансные данные должны быть проанализированы на уровне комплексных величин импеданса ( $Z^* = Z' + jZ''$ ), адмиттанса ( $Y^* = Y' + jY''$ ), диэлек-

трической проницаемости ( $\varepsilon^* = \varepsilon' + j\varepsilon''$ ) и электрического модуля ( $M^* = 1/\varepsilon^* = M' + jM''$ ) [4].

Исследование свойств крови методом ДС позволяет получать информацию как о внутримолекулярном движении биологических макромолекул в составе крови, так и о характере их межмолекулярных взаимодействий [5,6]. В последнее годы метод ДС широко используется для исследования крови и ее компонент [7,8]. В работе [8] представлены значения  $\varepsilon'(f)$  и  $\varepsilon''(f)$  для цельной крови и плазмы для нескольких онкологических больных, измеренные в микроволновом диапазоне, получены значения диэлектрической проницаемости  $\varepsilon'(f) = 80–90$  и фактора потерь  $\varepsilon''(f) = 70–15$ . Однако в специализированной литературе отсутствуют работы, посвященные исследованию электрических свойств сыворотки крови указанным выше методом. Проведение исследований цельной крови и её сыворотки позволяет изучать молекулярные процессы, происходящие при гематологических новообразованиях в условиях, максимально приближенных к физиологическим условиям.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — одно из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний [9–11]. Это наиболее частый вариант лейкоза среди представителей европеоидной расы. Основное изменение крови больных ХЛЛ обусловлено значительным (на порядок превышающим нормальные значения) количеством циркулирующих опухолевых лимфоцитов. Нарушения белкового состава сыворотки крови у больных ХЛЛ выражены крайне незначительно по сравнению с изменениями у больных множественной миеломой. Значительные успехи в понимании роли различных биологических маркеров в развитии и течении ХЛЛ привели к тому, что изучение природы этого заболевания становится все более актуальным и важным для медицины [12–14]. Тем не менее некоторые механизмы патогенеза ХЛЛ до сих пор остаются не вполне понятными и требуют дальнейшего изучения.

Множественная миелома (ММ) — клональное В-клеточное лимфопрлиферативное заболевание, субстратом которого являются опухолевые плазматические клетки (ОПК), продуцирующие патологический белок (так называемый М-протеин или парапротеин), т.е. иммуноглобулин, вырабатываемый клональными трансформированными ОПК и не обладающий функциональными характеристиками нормальных иммуноглобулинов. При миеломе ОПК могут также продуцировать образование легких цепей иммуноглобулинов. Известно, что ММ занимает 1% среди всех онкологических заболеваний, составляя при этом 10% от всех злокачественных заболеваний системы крови. В отличие от ХЛЛ изменения крови при ММ обусловлены прежде всего нарушением белкового баланса за счет выраженной продукции клональными плазматическими клетками патологического белка. В настоящее время ведется активный поиск новых подходов к выявлению заболевания, а также дополнительных факторов, определяющих клиническое течение заболевания и также требующих дальнейшего изучения [15–17].

Целью настоящей работы явилось выявление особенностей процессов переноса заряда и диэлектрической релаксации в образцах сыворотки крови больных ХЛЛ и ММ и здоровых доноров методом диэлектрической спектроскопии. В работе приводятся результаты исследования диэлектрических спектров СК здоровых доноров и больных, страдающих онкогематологическими заболеваниями.

## Методика эксперимента

Для получения образцов СК использовали пробирки S-Monovette (Sarstedt, Германия) с активатором свертывания. Собранные образцы крови оставляли в пробирках в течение 20–30 мин при комнатной температуре (18–24°C), после чего центрифугировали в течение 15 мин при скорости 3000 rotations/min на центрифуге Heraeus Labofuge 200 (Thermo Scientific, США). До

проведения физико-химических исследований образцы замораживали и хранили при температуре –30°C.

Исследования СК проводили с помощью рефрактометра Abbemat WR/MW (Anton Paar, Австрия) в Ресурсном центре „Центр диагностики функциональных материалов для медицины, фармакологии и нанoeлектроники“, Научный парк СПбГУ. Принцип работы прибора основан на измерении угла полного внутреннего отражения. Источником света служил светодиод с длиной волны 589.3 nm. Объем исследуемого образца СК составлял 0.35 ml. Для исследований рефракции СК использовали встроенные шкалы измерения показателя преломления и концентрации общего белка в сыворотке [18]. Определение концентрации общего белка в СК и показателя преломления проводили при стандартной температуре  $T = 17.5^\circ\text{C}$ . Точность задания длины волны составляла 0.2 nm, температуры термостатирования на границе призма/образец — 0.03°C. Точность измерений показателя преломления составляла  $4 \cdot 10^{-5}$ .

Диэлектрическое исследование СК проводили методом „вольтметра-амперметра“ (область низких частот,  $f = 10^{-2} - 10^6$  Hz) и микроволновым методом (область высоких частот  $f = 10^6 - 10^9$  Hz) в РГПУ им. А.И. Герцена.

В области высоких частот определение значения составляющих комплексной проводимости было выполнено на спектрометре „Concept-81“ (Novocontrol Technologies GmbH, Германия) в диапазоне частот  $f = 10^6 - 10^9$  Hz микроволновым методом с использованием коаксиальной системы при температуре  $T = 20^\circ\text{C}$ .

Частотные зависимости диэлектрических параметров образцов СК: составляющих комплексной диэлектрической проницаемости  $\epsilon^*(f)$  и комплексной удельной проводимости  $\sigma^*(f)$  рассчитывали из спектров импеданса,

$$Z_s^*(\omega) = Z_0 \frac{1 + r^*(l)}{1 - r^*(l)}, \quad (1)$$

с помощью программы WinDETA (Novocontrol Technologies GmbH, Германия). Здесь  $Z_0$  — входное сопротивление волновода длиной  $l$ ,  $r^*(l)$  — комплексный коэффициент отражения.

В области низких частот определение значения составляющих комплексной диэлектрической проницаемости было выполнено в диапазоне частот  $f = 10^{-1} - 10^6$  Hz при температуре  $t = 20^\circ\text{C}$  так называемым методом „вольтметра-амперметра“. Суть метода состоит в следующем: на образец с генератора подается переменное напряжение, и проводятся измерения тока, проходящего через образец и имеющего задержку по фазе относительно напряжения. По разности фаз между током и напряжением определяется значение комплексного импеданса.

В качестве экспериментальных данных снимаются значения мнимой и действительной частей импеданса ячейки с измеряемым образцом. Спектры комплексной диэлектрической проницаемости рассчитывались из

спектров импеданса

$$Z^*(\omega) = R + \frac{1}{i\omega C} = Z' + iZ'' = \frac{U_0}{I^*(\omega)} \quad (2)$$

по формулам

$$\varepsilon^* = \varepsilon' - i\varepsilon'' = \frac{-i}{\omega Z^*(\omega) C_0}, \quad (3)$$

где  $C_0 = \frac{\varepsilon_0 S}{d}$  — емкость пустой ячейки,  $C = \frac{\varepsilon \varepsilon_0 S}{d}$  — емкость ячейки с образцом.

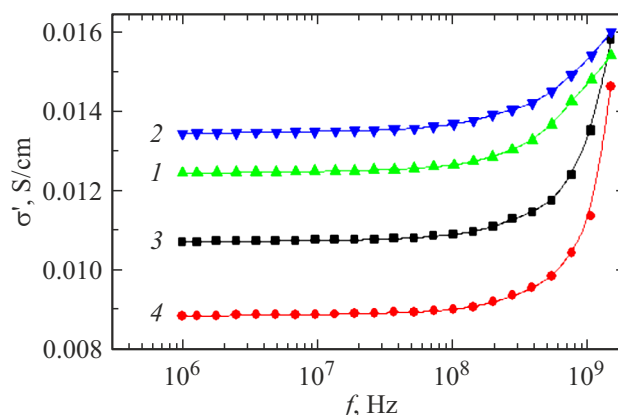
Точность определения импеданса системы в ходе измерения (от которого вычисляется значение всех диэлектрических параметров) составляла 0.1% от измеренного значения. Значения релаксационных параметров, а также функции распределения времен релаксации  $G(\tau)$  определялись путем аппроксимации экспериментальных кривых в рамках существующих общепринятых теоретических моделей с использованием программы WinFit 3.3 (Novocontrol Technologies GmbH & Co), погрешность не превышала 5%.

## Результаты и обсуждение

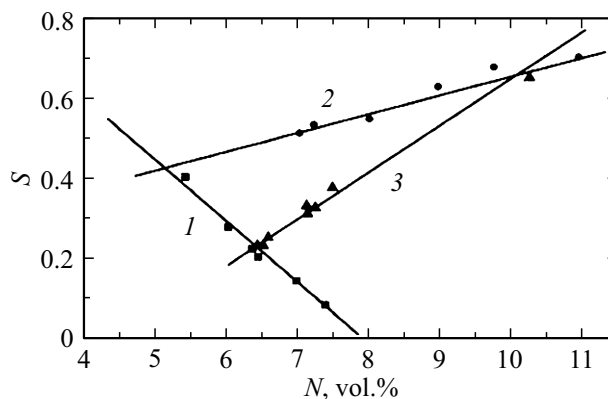
Частотная зависимость действительной части удельной проводимости  $\sigma'$  в области высоких частот ( $f = 10^8 - 10^9$  Hz, рис. 1) как для доноров, так и для пациентов имеет вид  $\sigma' = A\omega^s$ , где  $A$  — постоянная,  $\omega = 2\pi f$  — круговая частота. Данная зависимость является характерной для многих неупорядоченных систем в следующих случаях: 1) переноса носителями, возбужденными в локализованные состояния вблизи края валентной зоны или зоны проводимости, 2) перескоковой переноса носителями с энергией вблизи уровня Ферми [19]. Речь идет о существовании прыжкового механизма проводимости по локализованным состояниям в запрещенной зоне энергетического спектра исследуемой системы. Согласно модели коррелированных барьерных прыжков (СВН-модели) [20,21], носители заряда совершают прыжки между энергетическими состояниями, преодолевая потенциальный барьер. При этом показатель степени  $s$  связан с высотой барьера  $W_M$  следующим соотношением:

$$s = 1 - \frac{6kT}{W_M}. \quad (4)$$

Данная электропроводность, скорее всего, связана со свободными ионами  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  и др. Как видно из рис. 1, электропроводность СК у доноров выше, чем у пациентов. Можно предположить, что электропроводность в СК пациентов изменена вследствие нарушения взаимодействия свободных ионов в условиях измененного белкового состава. При этом заметные нарушения протеома крови обуславливают изменения концентрации свободных ионов в сыворотке при развитии патологических процессов. Особенно заметно изменяется количество двух наиболее многочисленных белков сыворотки: альбумина и отдельных типов иммуноглобулинов,



**Рис. 1.** Зависимость удельной проводимости  $\sigma'$  от частоты СК двух разных доноров и двух разных пациентов с хроническим лимфолейкозом. На рисунке  $D_1$  (кривая 1) и  $D_2$  (кривая 2) — доноры,  $P_1$  (кривая 3) и  $P_2$  (кривая 4) — пациенты.



**Рис. 2.** Корреляция между значением показателя степени зависимости проводимости от частоты  $s$  и содержанием общего белка в сыворотке крови  $N$ . Д — донор (1), ММ — множественная миелома (2), ХЛЛ — хронический лимфолейкоз (3).

обеспечивающих основную долю участков связывания для неорганических ионов. В частности, хорошо известно, что одна из основных физиологических функций альбуминов — транспорт малых молекул и ионов металлов в кровотоке, а патологический парапротеин способен связываться с ионами кальция и меди, приводя к изменению их концентрации в сыворотке крови [22].

Интересным является факт существования корреляции между значениями показателя степени  $s$  и содержанием общего белка  $N$  (рис. 2) у доноров и пациентов. Однако увеличение значения  $s$  с ростом содержания общего белка представляется логичным в связи с тем, что это означает увеличение высоты потенциального барьера, преодолеваемого носителями при переходе от одного энергетического состояния в другое (формула (4)) в случае наличия заболевания. Данное обстоятельство тоже должно приводить к уменьшению проводимости системы. При наборе определенного объема статистиче-

ской информации обнаруженная корреляция и динамика изменения электропроводности в ходе лечения онкогематологических заболеваний могут быть использованы в качестве прогностического фактора и суррогатного маркера для оценки эффективности терапии.

В области низких частот обнаружена дисперсия диэлектрической проницаемости, что является отражением интенсивных поляризационных процессов, протекающих во многих системах в области низких и инфранизких частот [3,4]. Для анализа особенностей наблюдаемых релаксационных процессов частотные зависимости диэлектрической проницаемости  $\varepsilon^*(\omega)$  аппроксимировались функцией Гавриляка-Негами с учетом вклада проводимости [4]:

$$\varepsilon(\omega) = \varepsilon' - i\varepsilon'' = -i \left( \frac{\sigma_0}{\varepsilon_0 \omega} \right)^N + \sum_{k=1}^3 \left[ \frac{\Delta\varepsilon_k}{(1 + (i\omega\tau_k)^{\alpha_k})^{\beta_k}} + \varepsilon_{\infty k} \right], \quad (5)$$

где  $\varepsilon_{\infty}$  — высокочастотный предел действительной части диэлектрической проницаемости,  $\Delta\varepsilon$  — диэлектрический инкремент (разность между низкочастотным и высокочастотным пределами),  $\omega = 2\pi f$  — циклическая частота,  $\alpha_k$  и  $\beta_k$  — параметры формы, описывающие соответственно симметричное ( $\beta = 1.00$  — распределение Коула-Коула) и асимметричное ( $\alpha = 1.00$  — распределение Коула-Дэвидсона) расширение функции релаксации. По полученным значениям параметров  $\alpha$  и  $\beta$  установлено, что поведение ДС образцов СК подчиняется модели Коула-Дэвидсона для случая несимметричного распределения релаксаторов по временам релаксации ( $\alpha = 1.0, \beta \neq 1.0$ ) [23]. В нашем случае выявление одного максимума на частотной зависимости фактора потерь позволяет предположить существование одного релаксационного процесса. В таком случае выражение (5), без учета вклада проводимости, принимает вид

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_{\infty} + \frac{\Delta\varepsilon}{[1 + (i\omega\tau)^{\alpha}]^{\beta}}. \quad (6)$$

Необходимо отметить, что при переходе от спектров доноров к спектрам пациентов наблюдается изменение в распределении релаксационных комплексов по временам релаксации. Можно констатировать меньший разброс значений диэлектрического инкремента  $\Delta\varepsilon$  у пациентов ( $\Delta\varepsilon \approx 1.9-2.5$ ) по сравнению с донорами ( $\Delta\varepsilon \approx 1.0-5.0$ ) (рис. 3).

Нами было исследовано поведение функции распределения релаксаторов по временам релаксации  $G(\tau)$ . Величина  $G(\tau)$  может быть получена в результате решения обратной задачи. Например, для дебаевской релаксации  $G(\tau)$  определяется как

$$\varepsilon^*(\omega) = \varepsilon_{\infty} + (\varepsilon_s - \varepsilon_{\infty}) \int_0^{\infty} \frac{G(\tau)}{1 + i\omega\tau} d\tau, \quad (6)$$

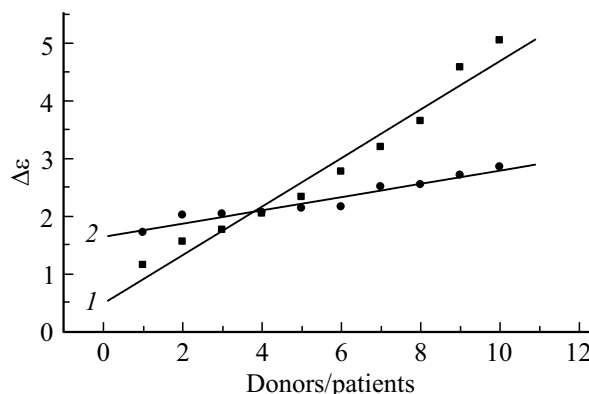


Рис. 3. Разброс значений диэлектрического инкремента  $\Delta\varepsilon$  для доноров Д (I) и пациентов ММ (II) (2).

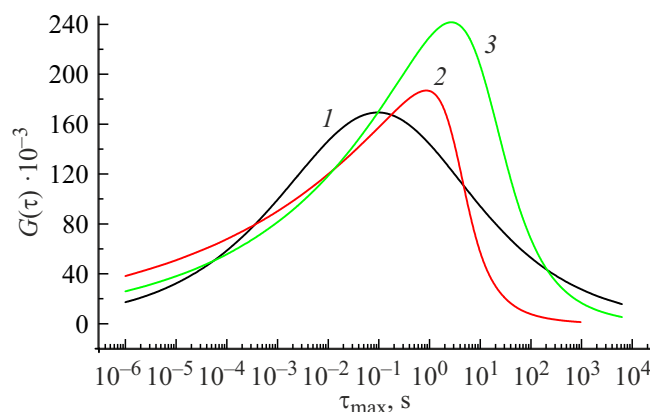


Рис. 4. Вид функции распределения релаксаторов по временам релаксации для доноров Д (кривая 1) и пациентов (ММ — множественная миелома (кривая 2), ХЛЛ — хронический лимфолейкоз (кривая 3)).

где  $\varepsilon_s$  — диэлектрическая проницаемость на предельно низких частотах,  $\tau$  — время релаксации.

На рис. 4 представлена функция распределения релаксаторов по временам релаксации  $G(\tau)$  для образцов доноров и пациентов. Видно, что вид  $G(\tau)$  искажается, нарушается симметричность функции, смещается максимум в области более высоких времен, т.е. наблюдаем изменения в спектре релаксаторов крови при переходе от доноров к пациентам.

Обнаруженные особенности ДС доноров и пациентов, а именно уменьшение проводимости в области высоких частот, а также корреляция между показателем степени  $s$  и содержанием общего белка, а также изменения в спектре релаксационных комплексов, ответственных за релаксацию в области низких частот, указывают на изменение в количественном соотношении компонентов крови при наличии заболевания. Данная перестройка системы обусловлена тем, что у пациентов происходит изменение конформации (вторичной структуры) альбуминов и иммуноглобулинов СК [24,25]. Последнее обстоятельство, как было показано ранее, может приводить

к частичной димеризации белков сыворотки [26,27]. Как следствие, дипольные моменты белков и их димеров будут изменяться в сторону их увеличения. При увеличении дипольного момента структурных единиц, входящих в состав СК, резко увеличивается величина их межмолекулярного диполь-дипольного взаимодействия, что может объяснять эффекты кластеризации — образование в СК пациентов белковых олигомеров. Вокруг этих кластеров и может сольватироваться часть свободных ионов, что приводит к уменьшению электропроводности СК пациентов. Изменением в соотношении компонентов СК можно объяснить и наблюдаемое изменение в спектре релаксаторов.

## Заключение

В настоящей работе проведено исследование особенностей процессов переноса заряда и диэлектрической релаксации в образцах сыворотки крови двух групп испытуемых (10 больных онкогематологическими патологиями и 10 здоровых доноров) методом диэлектрической спектроскопии. Показаны возможности метода диэлектрической спектроскопии для исследования физических свойств биологических объектов в широком диапазоне частот переменного электрического поля. Обнаруженные закономерности могут быть использованы в качестве предикторов ответа на терапевтическое воздействие при ХЛЛ и ММ. Обнаружены следующие закономерности.

1. Уменьшение электропроводности сыворотки крови пациентов может являться следствием изменения концентрации свободных ионов при развитии патологических процессов.

2. Существует корреляция между значениями показателя степени  $s$  и содержанием общего белка  $N$  доноров и пациентов. Увеличение значения  $s$  с ростом содержания общего белка означает увеличение высоты потенциального барьера, преодолеваемого носителями в сыворотке крови пациентов.

3. Наблюдаемое изменение в спектре релаксаторов сыворотки крови пациентов связано с изменением конформации белков альбуминов и глобулинов (вторичной структуры) при онкогематологических заболеваниях.

## Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания при финансовой поддержке Минпросвещения России (проект № FSZN-2020-0026).

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] N.A. Nikonorova, M.Y. Balakina, O.D. Fominykh, A.V. Shariyeva, T.A. Vakhonina, G.N. Nazmieva, R.A. Castro, A.V. Yakimansky. *Mater. Chem. Phys.*, **181**, 217 (2016). DOI: 10.1016/j.matchemphys.2016.06.052
- [2] R.A. Castro, A.I. Ignatiev, N.V. Nikonorov, A.I. Sidorov, M.V. Stolyarchuk. *J. Non-Cryst. Solids*, **461**, 72 (2017). DOI: 10.1016/j.jnoncrysol.2017.01.041
- [3] M.A. Baranov, S.V. Rozov. *J. Phys. Conf. Ser.*, **1326**, 012006 (2019). DOI:10.1088/1742-6596/1326/1/012006
- [4] K. Kremer, A. Schonhals. *Broadband dielectric spectroscopy* (Berlin Heidelberg: Springer, 2003).
- [5] M. Wolf, R. Gulich, P. Lunkenheimer, A. Loidl. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, **1810**, 727 (2011).
- [6] T. Chelidze. *J. Non-Cryst. Solids*, **305**, 285 (2002). DOI: 10.1016/S0022-3093(02)01101-8
- [7] K. Asami. *J. Non-Cryst. Solids*, **305**, 268 (2002). DOI: 10.1016/S0022-3093(02)01110-9
- [8] А.Н. Романов, Е.Ю. Винокурова, А.О. Ковригин, А.Ф. Лазарев, В.А. Лубенников, Н.А. Романова, С.А. Комаров. *Диэлектрические характеристики биологических жидкостей человека при развитии онкологических заболеваний (микроволновый диапазон)* (Азбука, Барнаул, 2008).
- [9] *American Cancer Society. Key Statistics for Chronic Lymphocytic Leukemia* [Electronic resource]. URL: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/about/key-statistics.html>
- [10] A. Miranda-Filho et al. *Lancet Haematol* (Elsevier, 2018), 5.
- [11] А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. *Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность)* (МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ „НМИЦ радиологии“ Минздрава России, Москва, 2020).
- [12] M. Hallek, B. Cheson, D. Catovsky, et al. *Blood*, **111** (12), 5446 (2008). DOI: 10.1182/blood-2007-06-093906
- [13] M. Hallek, B. Cheson, D. Catovsky, et al. *Blood*, **131** (25), 2745 (2018). DOI: 10.1182/blood-2017-09-806398
- [14] P. Ghia, M. Hallek. *Haematologica*, **99** (6), 965 (2014). DOI: 10.3324/haematol.2013.096107
- [15] А.Д. Гарифуллин. *Особенности диагностики, клинического течения и результатов терапии больных множественной миеломой в зависимости от биологических характеристик опухолевого клона*. Автореф. канд. дис. (Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства, СПб., 2016).
- [16] T.M. Annesley, M.F. Burritt, R.A. Kyle. *Mayo. Clin. Proc.*, **57** (9), 572 (1982).
- [17] C.A. Burtis, E.R. Ashwood. *Tietz textbook of clinical chemistry* (WB Saunders, Philadelphia, 1998).
- [18] A.V. Wolf. *Aqueous solutions and body fluids, their concentrative properties and conversion tables* (Hoeber Medical Division, Harper and Row, New York, 1966).
- [19] Н. Мот, Э. Дэвис. *Электронные процессы в некристаллических веществах* (Мир, Москва, 1982).
- [20] S.R. Elliot. *Adv. Phys.*, **36** (2), 135 (1987). DOI: 10.1080/00018738700101971
- [21] Y. Ben Taher, A. Oueslati, M. Gargouri. *Ionics*, **10**, (2014). DOI: 10.1007/s11581-014-1288-8
- [22] В.П. Пол, О.А. Руковицын. *Множественная миелома и родственные ей заболевания* (Изд-во ГЭОТАР Медия, Москва, 2016).

- [23] Ю.А. Гусев. *Основы диэлектрической спектроскопии* (КГУ, Казань, 2008).
- [24] Е.А. Тельная, Л.В. Плотникова, А.Д. Гарифуллин, А.Ю. Кувшинов, С.В. Волошин, А.М. Поляничко. *Биофизика*, **65** (6), 1154 (2020).  
DOI: 10.31857/S0006302920060150.
- [25] Л.В. Плотникова, М.О. Кобелева, Е.В. Борисов, А.Д. Гарифуллин, А.В. Поволоцкая, С.В. Волошин, А.М. Поляничко. *Цитология*, **60** (12), 1037 (2018).  
DOI: 10.7868/S0041377118120111.
- [26] Л.В. Плотникова, А.М. Поляничко, М.О. Кобелева, А.А. Никехин, М.В. Успенская, А.В. Каява, А.Д. Гарифуллин, С.В. Волошин. *Опт. и спектр.*, **124** (1), 140 (2018).
- [27] L.V. Plotnikova, M.O. Kobeleva, E.V. Borisov, A.D. Garifullin, A.V. Povolotskaya, S.V. Voloshin, A.M. Polyanchko. *Cell and Tissue Biology*, **13** (2), 130 (2019).  
DOI: 10.1134/S1990519X19020093.