

Биомедицинские приборы и системы

УДК: 517.938:616-006

Кінетика ^{99m}Tc -мібі в пухлинах молочної залози за даними математичного моделювання

М.О. Ніколов, канд.техн.наук

Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут»,
пр. Перемоги, 37, Київ-56, 03056, Україна.

Метою роботи є якісний опис кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині молочної залози для оцінки ступеня хіміорезистентності.

Аналіз кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині молочної залози здійснювався по даним математичного моделювання. Розроблена математична модель показує, що основними параметрами мамосцинтиграфії з ^{99m}Tc -МІБІ, які необхідно розглядати для оцінки хіміорезистентності пухлини є: ефективний кровоток пухлини, інтенсивність виведення радіофармпрепарату (РФП) з клітини, кліренс крові від РФП, рівень вимивання РФП з пухлини. (Бібл. 13, рис. 5).

Ключові слова: ^{99m}Tc -МІБІ, мамосцинтиграфія, пухлина, молочная железа, хіміорезистентність.

Вступ

Рак молочної залози (РМЗ) – одне з найпоширеніших онкологічних захворювань серед жінок у всьому світі. Основною причиною летальності є розвиток рецидивів і віддалених метастазів. Ситуація ускладнюється й тим, що в 45% випадків пухлина вперше діагностують на стадіях, коли радикальне лікування вже неможливо [11], тому особливого значення набуває ефективне хіміотерапевтичне лікування з попередньою оцінкою його ефективності.

Одним з методів діагностики РМЗ та оцінки ефективності хіміотерапевтичного лікування є радіонуклідна мамосцинтиграфія (МСГ). Радіофармацевтичними препаратами (РФП) для МСГ в клінічній міжнародній практиці є ^{99m}Tc -МІБІ (метоксіізобутилізонітрил) (^{99m}Tc -Sestamibi, ^{99m}Tc -Технетріл), ^{99m}Tc -Тетрофосмін, ^{99m}Tc -ГМПАО, ^{99m}Tc - $^{(V)}$ ДМСА, $^{201}\text{TlCl}$ й $^{199}\text{TlCl}$, ^{18}F -фтордезоксіглюкоза, ^{99m}Tc -пірофосфат й ^{99m}Tc -Цитрат, олігопептидний ^{99m}Tc -бомбезин [13].

Дана робота присвячена кінетиці ^{99m}Tc -МІБІ, що цікавий можливістю оцінювати in vivo сту-

пінь хіміорезистентності (ХР) пухлин молочної залози чому присвячено досить велику кількість публікацій [1 - 9]. Оцінка ХР пухлин на основі МСГ з ^{99m}Tc -МІБІ базується на припущеннях, що РФП накопичується в пухлинних клітинах за рахунок більш високих, ніж в нормальній тканини, васкуляризації і кровотоку, підвищеною проникністю гистогематического бар'єру в пухлини. Попадаючи в клітину, 90% ^{99m}Tc -МІБІ локалізується на мембранах мітохондрій. Внаслідок такої майже вибіркової локалізації, ступінь його накопичення практично відображає метаболічну активність тканини. Механізм накопичення ^{99m}Tc -МІБІ аналогічний накопиченню деяких широко застосовуваних хіміотерапевтичних препаратів, наприклад, доксорубіцину. Хіміорезистентність пухлин в даному випадку пов'язують з наявністю в пухлинних клітинах білка Р-глікопротеїну (PGP), який сприяє виведенню відповідних цитостатиків з клітин [2-4,6,7,9]. Однак, на практиці, при проведенні МСГ з ^{99m}Tc -МІБІ результати, описані в літературі, неоднозначні, незважаючи на статистичну достовірність відмінностей між групами пацієнтів, не дозволяють упевнено зробити медичний висновок для конкретного пацієнта.

У зв'язку з цим, метою роботи є якісний опис кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині молочної залози для оцінки ступеня їх ХР з ціллю подальшої модифікації методики проведення сцинтиграфічних досліджень та кількісного комп'ютерного аналізу отриманих даних.

Математична модель

Математична модель кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині будувалася на основі системи диференціальних рівнянь, відомих в літературі як проточна модель Моно з пригніченням субстрату [12]. Для математичного моделювання кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині молочної залози модель Моно була дещо модернізована, а її змінні асоційовані з тотожними процесами в пухлині:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = \mu(y)x - Ex \\ \frac{dy}{dt} = DS_0 - \alpha\mu(y)x - Dy + Ex \\ \mu(y) = \frac{\mu_{\max}y}{K_S + y} \end{cases} \quad (1)$$

де x – кількість РФП в пухлинних клітинах; y – кількість вільного, непоглиненого РФП пухлинними клітинами; S_0 – кількість РФП, що надходить до пухлини; D – усереднена або ефективна швидкість кровотоку, $\mu(y)$ – коефіцієнт, що характеризує ефективну швидкість (коефіцієнт поглинання, переробки) захоплення РФП пухлинною кліткою; μ_{\max} – максимальна швидкість поглинання РФП клітиною; K_S – константа, кількісно рівна концентрації РФП в околі клітини, при якій швидкість поглинання препарату дорівнює половині максимальної; E – швидкість виведення РФП з пухлинної клітини.

Таким чином, змінна x – характеризує відсоток включення РФП у пухлину, E – резистентність окремо взятих пухлинних клітин, S_0 – характеризує кліренс крові від РФП. Кількість пухлинних клітин передбачається постійною.

Оскільки в процесі циркуляції $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в організмі в цілому відбувається розбавлення РФП, поглинання його іншими органами і тканинами, то S_0 так само є функцією від часу. З літератури відомо, що кліренс крові від $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ є поліекспоненціальним. Однак для спрощення в даній роботі прийнято припущення, що:

$$S_0(t) = A \exp(-t/\tau), \quad (2)$$

де A – початкова концентрація РФП, τ – постійна часу зменшення концентрації РФП в крові.

Обмеження, пов'язане зі швидкістю накопичення РФП в пухлинній клітині, тобто функціональною залежністю швидкості накопичення РФП в клітині від кількості субстрату $\mu(y)$, пояснюється тим, що накопичення тої чи іншої речовини в клітині завжди обмежене і не може перевищувати певну величину. Як наслідок існує і максимальна швидкість накопичення РФП в пухлинних клітинах μ_{\max} . На тлі цього, відносно велика концентрація субстрату ($^{99m}\text{Tc-MIBI}$) навколо пухлинної клітини викликає процеси конкуренції між молекулами субстрату і адаптації клітини до дії зовнішнього хімічного подразника, як наслідок, коефіцієнт захоплення повинен знижуватися.

Так само слід зазначити, що при моделюванні кінетики РФП, всі змінні і коефіцієнти слід розглядати як питомі, тобто віднесені до характерного розміру пухлини (об'єму, масі, діаметру і т.д.). Всі абсолютні значення є безрозмірними (мають розмірність умовних одиниць), щоб уникнути необхідності калібрування системи та введення додаткових співвідношень і коефіцієнтів.

Рішення системи диференціальних рівнянь (1) проводилося явним кінцево-різницеvim методом. Вихідні та початкові умови для коефіцієнтів і змінних системи приймалися наступними: $\mu_{\max}=1, \alpha=1, K_S=1, t=0:400, dt=0.01, S_0(t=0)=1, x(0)=0, y(0)=0, \tau=30$.

Результати математичного моделювання

Згідно математичної моделі (1) кінетика $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в пухлині при повній відсутності виведення РФП з пухлинної клітини ($E = 0$) при різних значеннях ефективного кровотоку в пухлині представлені на рис. 1.

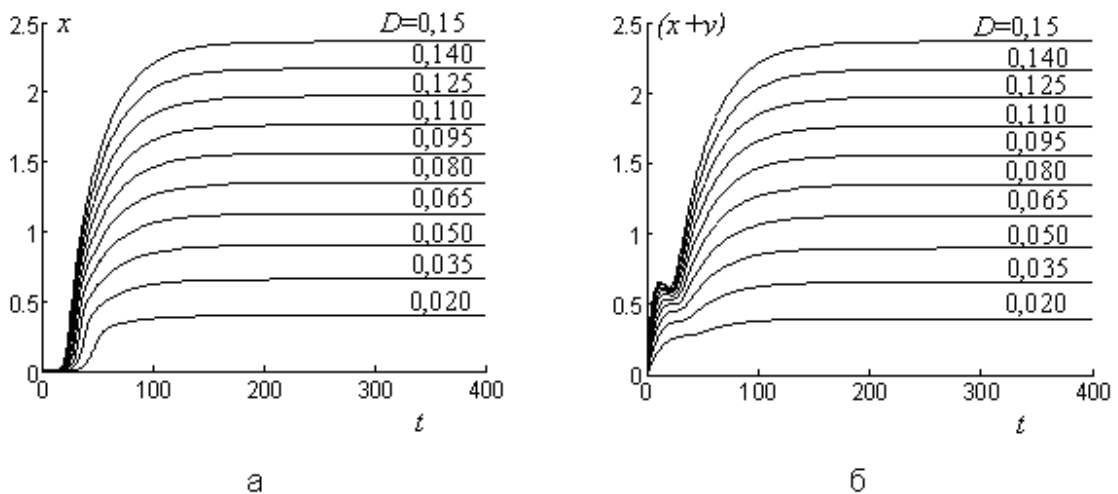


Рис. 1. Кінетика $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в пухлині при відсутності виведення РФП з клітини: а – загальна кількість РФП накопичилася в пухлинних клітинах; б – загальна кількість РФП що знаходиться в пухлині

Проведення порівняння результатів динаміки змінних системи x і $(x + y)$ пов'язане з тим, що при сцинтиграфічних дослідженнях на практиці неможливо розділити вільну і пов'язану фракції РФП, так як вони обидві потрапляють в «зону інтересу». У той же час, необхідно відзначити, що наявність судинного сегмента на кривих (рис. 1.б) в перші 20 одиниць часу теоретично дозволяє кількісно оцінити величину ефективного кровотоку D . Однак, практичний досвід показує, що відносно швидкі процеси, для яких характерний час прояву є секунди, досить важко оцінити з ^{99m}Tc -МІБІ. Тому, для оцінки швидкості ефективного кровотоку пухлини доцільно виконувати сцинтиграфічні дослідження з іншими РФП, наприклад, з ^{99m}Tc -пірофосфат [10].

Аналізуючи отримані дані, можна помітити, що за відсутності виведення РФП з пухлинних клітин (що ототожнюється з вкрай низькою концентрацією RGP) після «судинного» ділянки на кривих (рис. 1.б) кількість РФП, що накопичилося в пухлині монотонно зростає і після деякого моменту виходить на «плато». Тобто, чим більше розвинена судинна мережа пухлини і інтенсивніше кровоток, тим більше препарату накопичується в клітинах.

При наявності явищ накопичення та виведення РФП з клітин ($E \neq 0$) кінетичні криві мають інший вигляд, для яких характерна наявність точки максимального накопичення РФП, екстремуму (рис. 2).

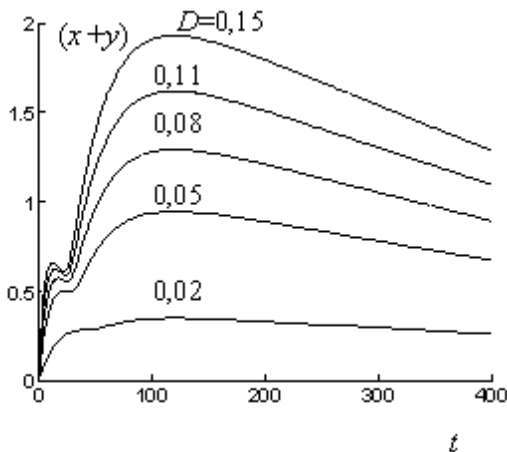


Рис. 2. Кінетика ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині при наявності виведення РФП з клітини $E = 0,02$

В даному випадку, звертає на себе увагу, що амплітуда кривих, які характеризують відсоток накопичення РФП в пухлині, дещо знижується в порівнянні з випадком, представленим на рис. 1. У досліджуваному діапазоні параметрів зміна максимального відсотка включення РФП в пухлину $(x + y)$ залежно від ефективного пухлинно-

го кровотоку при постійному рівні виведення РФП має практично лінійну залежність. Час максимального накопичення практично не змінюється, хоча і має тенденцію до збільшення при зростанні D .

Зміна кінетики РФП в пухлині в залежності від інтенсивності виведення препарату з клітин при постійному значенні кровотоку представлено на рис. 3.

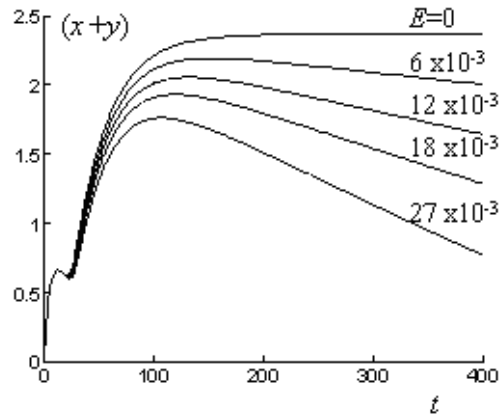


Рис. 3. Кінетика ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині при різних рівнях виведення РФП з клітини і постійному ефективному пухлинному кровотоку $D=0,155$

Отримані залежності (рис. 3) демонструють, що зі збільшенням інтенсивності виведення РФП з клітини максимальна кількість препарату в пухлині і відповідний їй час знижуються: амплітуда знижується квазілінійно, час – монотонно нелінійно (досить у великому інтервалі).

На практиці, при аналізі кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині і оцінюючи можливу ХР пов'язану з кількістю RGP в клітинах, використовують коефіцієнт вимивання (KB), який нерідко позначається в англійській літературі як washout rate (WOR) [8]:

$$KB = \frac{(A_1 - F_1) - (A_2 - F_2)}{(A_1 - F_1)} \times 100\%,$$

де A_1, F_1 – кількість РФП в пухлині та оточуючих тканинах відповідно на перших хвилинах після внутрішньовенного введення ^{99m}Tc -МІБІ в організм (як правило, становить 10 - 20 хв), A_2, F_2 – кількість РФП в пухлині та оточуючих тканинах відповідно через відносно тривалий інтервал часу (60 - 240 хв).

У загальному випадку для РМЗ вважають, що $KB < 45\%$ відповідає низькому рівню змісту RGP в пухлинних клітинах, $KB > 45\%$ – високому [8].

При математичному моделюванні кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в пухлині в даному масштабі часу зручно оцінити KB як

$$KB = \frac{(x + y)_{100} - (x + y)_{400}}{(x + y)_{100}} \times 100\%$$

де індекси 100 і 400 – час в околі точки максимуму накопичення РФП в пухлині і кінець дослідження відповідно.

Зміна KB в залежності від інтенсивності виведення РФП з клітини при трьох різних значеннях ефективного кровотоку в пухлині представлено на рис. 4. Аналізуючи отримані криві, можна помітити, що при низьких значеннях E KB має від'ємні значення. Це свідчить про те, що $(x + y)_{400} > (x + y)_{100}$. При цьому ефективний пухлинний кровоток практично не впливає на значення KB . При збільшенні E в діапазоні 0,01-0,04 KB стає додатним й практично лінійно зростає. Коефіцієнт нахилу (швидкість) зміни KB як функція від E тим більше, чим більше кровоток D . При відносно високих значеннях $E > 0,04$ за час спостереження кількість РФП в пухлині прямує до нуля, KB – виходить на «плато» і прямує до одиниці. Слід звернути увагу, що чим більше значення E (в діапазоні 0,02 - 0,04), тим більше коефіцієнт вимивання KB залежить від ефективного пухлинного кровотоку D .

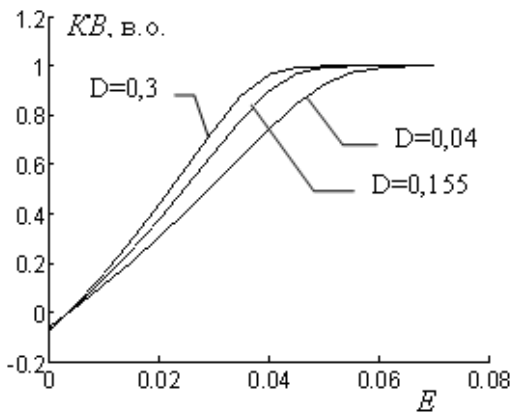


Рис. 4. Зміна коефіцієнта вимивання РФП з пухлини (KB) в залежності від інтенсивності виведення РФП з пухлинних клітин і ефективного пухлинного кровотоку

Крім представлених модельних закономірностей кінетики ^{99m}Tc -МІБІ в пухлинах молочної залози становить інтерес простежити зміну транспорту РФП в залежності кліренсу крові від препарату. На рис. 5 представлено зміна KB в залежності від постійної часу очищення крові та РФП при різних E і D .

Аналізуючи результати (рис. 5), слід особливо підкреслити, що один з основних інформативних кількісних показників при МСГ KB істотно залежить від швидкості очищення крові від РФП та інтенсивності виведення препарату з клітини

E . Швидкість очищення крові від РФП, часто характеризується часом напівочищення крові від РФП або показником експоненти кліренсу крові, досить сильно залежить від функціонального стану різних органів і тканин. У першу чергу до таких органів відносять печінка й нирки. У той же час в літературних джерелах даний аспект ігнорується, що може суттєво впливати на результати досліджень.

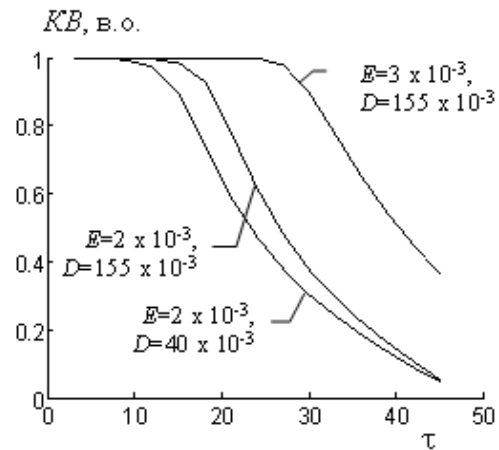


Рис. 5. Зміна KB в залежності від постійної часу очищення крові від РФП при різних E і D

Таким чином, узагальнюючи результати роботи, ефективність подальшої хіміотерапії залежить не тільки від власної ХР окремо взятої пухлинної клітини (E), але і від структурних особливостей пухлини як на субклітинному так і на макро рівні, що впливають на надходження хіміопрепарату – ефективний пухлинний кровотік. У досить великій мірі ефективність хіміотерапевтичного лікування залежить і від функціонального стану інших органів і тканин, відповідальних за кліренс крові від препарату.

Безпосередню оцінку ефективності подальшого хіміотерапевтичного впливу на пухлину за даними МСГ з ^{99m}Tc -МІБІ доцільно проводити за співвідношенням:

$$Eff \sim \frac{D}{E} + \frac{\tau}{\tau_0} \tag{3}$$

де Eff – кількісний критерій ефективності подальшої хіміотерапії, τ_0 – постійна часу кліренсу крові від РФП в ідеалізованій нормі. Більш закінчений вид даного співвідношення необхідно уточнювати і досліджувати виходячи з реальних даних МСГ.

Висновки

1. На якісному рівні представлена математична модель, яка розглядає пухлину як проточ-

ну систему, відображає реальну кінетику ^{99m}Tc -МІБІ за даними МСГ.

2. Основними параметрами кількісної оцінки результатів мамосцинтиграфічних досліджень з ^{99m}Tc -МІБІ для оцінки хіміорезистентності пухлини є: ефективний пухлинний кровотік (D), інтенсивність виведення РФП з клітини (E), кліренс крові від РФП (τ), рівень вимивання РФП з пухлини (KB).

3. Оскільки відносно швидкі процеси, для яких характерний час прояву є секунди, досить важко оцінити з ^{99m}Tc -МІБІ, для оцінки швидкості ефективного кровотоку пухлини доцільно проводити додаткові сцинтиграфічні дослідження з іншими РФП, наприклад, з ^{99m}Tc -пірофосфат.

4. Ефективність хіміотерапії злоякісних пухлин залежить не тільки від власної ХР окремо взятої пухлинної клітини (E), але і від структурних особливостей пухлини як на субклітинному так і на макро рівні, що впливають на надходження хіміопрепарату – ефективний пухлинний кровотік. У досить великій мірі ефективність хіміотерапевтичного лікування залежить і від функціонального стану інших органів і тканин, відповідальних за кліренс крові від препарату.

Література

1. *Cordobes M.D., Starzec A., Delmon-Moingeon L. et al. Technetium-99m-Sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with mdr gene expression // J. Nucl. Med. – 1996. – V. 37, No. 2. – P. 286 – 289.*
2. *Linn S. C., Giaccone G., van Diest P. J. et al. Prognostic relevance of P-glycoprotein expression in breast cancer // Annals of Oncology. – 1995. – No. 6. – P. 679-685.*
3. *Liu Z., Stevenson G.D., Barrett H.H. et al. Imaging recognition of inhibition of multidrug resistance in human breast cancer xenografts using 99mTc-labeled sestamibi and tetrofosmin // Nucl. Med. Biol. – 2005. – V. 32, No. 6. – P. 573 – 583.*
4. *Maini C.L., Tofani A., Sciuto R. et al. Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma // J. Nucl. Med. – 1997. – V. 38, No. 10. – P. 1546-1551.*
5. *Mubashar M., Harrington K.J., Chaudhary K.S. et al. 99mTc-Sestamibi imaging in the assessment of toremifene as a modulator of multidrug resistance in patients with breast cancer // J. Nucl. Med. – 2002. – V. 43. – P. 519 – 525.*
6. *Piwnica-Worms D., Chiu M.L., Budding M. et al. Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex // Cancer Res. – 1993. – V. 53. – P. 977 – 984.*
7. *Salmon S.E., Grogan T.M., Miller T. et al. Prediction of doxorubicin resistance in vitro in myeloma, lymphoma and breast cancer by P-Glycoprotein staining // J. of the National cancer institute. – 1989. – V. 81, No. 9. – P. 696 – 701.*
8. *Sciuto R., Pasqualoni R., Bergomi S. et al. Prognostic value of 99mTc-Sestamibi washout in predicting response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy // J. Nucl. Med. – 2002. – V. 43, No. 6. – P. 745 – 751.*
9. *Vecchio S.D., Ciarmiello A., Pace L. et al. Fractional retention of technetium-99m-Sestamibi as an index of P-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients // J. Nucl. Med. – 1997. – V. 38, No. 9 – P. 1348 – 1351.*
10. *Камінська А.Л., Ніколов М.О., Макаренко А.В., Муравка В.О. Особливості оцінки гемодинаміки нирок за даними непрямой ренангіографії // Український радіологічний журнал. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні досягнення ядерної медицини» 20-21 жовтня 2010 року, Львів. – 2010. – С. 291-294.*
11. *Моисеевко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 6 – 14.*
12. *Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. – М.: Наука, 1984. – 304 с.*
13. *Усов В.Ю. Сцинтиграфическая диагностика злокачественных опухолей молочной железы / Материалы Всероссийского научного форума «Достижения и перспективы современной лучевой диагностики» М. 2004 – Москва, Центр международной торговли, 18-21 мая 2004 г. – С. 389 – 393.*

УДК 517.938:616-006

Кинетика ^{99m}Tc -МИБИ в опухоли молочной железы по данным математического моделирования

Н.А. Николов, канд. техн. наук

Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт»,
пр. Победы, 37, Киев-56, 03056, Украина.

Целью работы является качественное описание кинетики ^{99m}Tc -МИБИ в опухоли молочной железы для оценки степени химиорезистентности.

Анализ кинетики ^{99m}Tc -МИБИ в опухоли молочной железы производится по данным математического моделирования. Разработанная математическая модель показывает, что основными параметрами маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ, которые необходимо рассматривать для оценки химиорезистентности опухоли являются: эффективный опухолевый кровоток, интенсивность выведения радифармпрепарата (РФП) из клетки, клиренс крови от РФП, уровень вымывания РФП из опухоли. Библиограф. 13, рис. 5.

Ключевые слова: ^{99m}Tc -МИБИ, маммосцинтиграфия, опухоль, молочная железа, химиорезистентность

UDC 517.938:616-006

Kinetics ^{99m}Tc -MIBI in breast cancer according to the results of mathematical modeling

N.A. Nikolov, Ph.D.

National Technical University of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute",
pr. Peremogy, 37, Kiyv-56, 03056, Ukraina.

Objective: qualitative description of the kinetics of ^{99m}Tc -MIBI in the breast tumor to assess chemoresistance.

Analysis of the kinetics of ^{99m}Tc -MIBI in breast tumors is according to mathematical modeling. The mathematical model shows that the main parameters mammostsintigraphy with ^{99m}Tc -MIBI to be considered for evaluation of tumor chemoresistance are effective tumor blood flow, rate of excretion radiopharmaceutical with cells, clearance of blood from the radiopharmaceutical, the level of radiopharmaceutical washout from the tumor. Bibl. 13, figures 5.

Keywords: ^{99m}Tc -MIBI, mammostsintigraphy, tumor, breast, chemoresistance

References

1. Cordobes M.D., Starzec A., Delmon-Moingeon L. et al. (1996), [Technetium-99m-Sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with mdr gene expression]. Vol. 37, no. 2, pp. 286 – 289.
2. Linn S. C., Giaccone G., van Diest P. J. et al. (1995), [Prognostic relevance of P-glycoprotein expression in breast cancer]. Annals of Oncology. No. 6. pp. 679-685.
3. Liu Z., Stevenson G.D., Barrett H.H. et al. (2005), [Imaging recognition of inhibition of multidrug resistance in human breast cancer xenografts using ^{99m}Tc -labeled sestamibi and tetrofosmin]. Nucl. Med. Biol. Vol. 32, No. 6. pp. 573 – 583.
4. Maini C.L., Tofani A., Sciuto R. et al. (1997), [Technetium-99m-MIBI scintigraphy in the assessment of neoadjuvant chemotherapy in breast carcinoma]. J. Nucl. Med. Vol. 38, No. 10. pp. 1546-1551.
5. Mubashar M., Harrington K.J., Chaudhary K.S. et al. (2002), [^{99m}Tc -Sestamibi imaging in the assessment of toremifene as a modulator of multidrug resistance in patients with breast cancer]. J. Nucl. Med. Vol. 43. pp. 519 – 525.

6. *Piwnica-Worms D., Chiu M.L., Budding M. et al.* (1993), [Functional imaging of multidrug-resistant P-glycoprotein with an organotechnetium complex]. *Cancer Res.* Vol. 53.pp. 977 – 984.
7. *Salmon S.E., Grogan T.M., Miller T. et al.* (1989), [Prediction of doxorubicin resistance in vitro in myeloma, lymphoma and breast cancer by P-Glycoprotein staining]. *J. of the National cancer institute.* Vol. 81, no. 9. pp. 696 – 701.
8. *Sciuto R., Pasqualoni R., Bergomi S. et al.* (2002), [Prognostic value of 99mTc-Sestamibi washout in predicting response of locally advanced breast cancer to neoadjuvant chemotherapy]. *J. Nucl. Med.* Vol. 43, No. 6. pp. 745 – 751.
9. *Vecchio S.D., Ciarmiello A., Pace L. et al.*(1997), [Fractional retention of technetium-99m-Sestamibi as an index of P-glycoprotein expression in untreated breast cancer patients]. *J. Nucl. Med.* Vol. 38, No. 9 , pp. 1348 – 1351.
10. *Kaminska A.L., Nikolov M.O., Makarenko A.V., Muravka V.O.* (2010), [Peculiarities of assessment of Kidney blood flow by indirect renangiography findings]. *Ukrainian Journal of Radiology.*Vol. XVIII, No. 3. pp. 291-294. (Ukr.)
11. *Moiseenko V.M.* (2002),["Natural History" growth of breast cancer]. *Practical oncology.* Vol. 3, No. 1. – pp. 6 – 14.(Rus.)
12. *Romanovsky Yu.M., Stepanova N.V., Chernavsky D.S.* (1984), [Mathematic biophysics]. *Moskow.: Nauka, P.* 304. (Rus.)
13. *Usov V.Yu.* (2004), [Scintigraphic diagnosis of malignant tumors of the breast]. *Proceedings of the All-Russia Scientific Forum "Achievements and prospects of modern radiation diagnosis,"* Moscow, International Trade Centre, pp. 389-393. (Rus.)

Поступила в редакцию 22 декабря 2012 г.