

О проблеме объективизации цитологической диагностики с помощью оптоэлектронных систем (морфоденситометрический метод)

А.В. Жукоцкий, А.С. Строгалов, Э.М. Коган,
Е.А. Николаева, М.П. Анисимов, Н.И. Якубова

Постоянно возрастающие требования к точности и оперативности постановки диагноза и контроля эффективности лечения в клинической медицине диктуют необходимость совершенствования аппаратно-программных комплексов анализа изображений биообъектов (оптоэлектронных систем – ОЭС).

Одним из самых распространенных методов диагностики является клиническая цитология. Традиционно исследование клеточного состава входит в комплекс клинических лабораторных анализов крови, костного мозга, экссудатов, отделяемого различных органов. Вместе с тем, в отличие от классических лабораторных методов, которые, как правило, являются количественными, клиническая цитология носит преимущественно описательный характер. Цитологическое исследование препаратов должно состоять из подробного описания морфологической картины и заключения, по возможности с указанием характера процесса (доброкачественный или злокачественный). Описание цитологической картины должно проводиться по одной схеме и включает в себя следующие свойства и признаки [15]:

1. Фон препарата, наличие и характер межклеточного вещества.
2. Количество и расположение клеток, образование комплексов или структур, сохранность клеточных границ.
3. Размеры и формы клеток.
4. Ядро – форма и размеры, расположение и окрашиваемость.

5. Ядерно-цитоплазматическое соотношение.
6. Характер строения хроматина.
7. Ядрышки – количество, форма, размеры, четкость границ.
8. Цитоплазма – объем, окраска, четкость границ, секреция, включения, вакуолизация.
9. Наличие многоядерных клеток, фигур деления (атипичные митозы).

Как следует из выше изложенного, с одной стороны основной проблемой в объективизации заключения по цитологической картине является отображение описания на количественные показатели, которые подразделяются на два типа:

1. Оптические (фон препарата, окрашиваемость, четкость границ);
2. Геометрические (размеры и формы клеток, ядер).

С другой стороны, в связи с переходом от качественной картины к количественным показателям возникает необходимость интерпретации измеренных характеристик, обоснования их адекватности требованиям клинико-цитологического заключения.

Итак, проблемы количественной морфологии в медицине можно подразделить на две группы:

1. Проблема гомеоморфизма (в данном контексте соотносительность количественных признаков описания и исходной цитологической картины) при отображении морфологических объектов оптоэлектронной системы (ОЭС). Решение этой проблемы является необходимым условием однозначности цитологической диагностики. Для обеспечения этого на сегодняшний день, за редким исключением, несмотря на очевидный прогресс ОЭС, ориентированных на анализ биообъектов, все еще требуется участие человека – специалиста-цитолога. И дело тут не только в недостаточной формализации задач анализа изображений в медицине, а в том, что принятие диагностического решения требует использования еще пока недостаточно формализованной информации. Следовательно, в настоящее время основная задача ОЭС – обеспечить эффективное содействие, а не подмену клинического морфолога при принятии диагностического решения. Эта задача требует разработки различных прикладных систем, инструментария для их создания на основе теории интеллектуальных систем и, в частности,

теории автоматов и нечеткой логики [7, 16, 23].

2. Проблема программной реализации оптимального взаимодействия измерительной установки со специалистом-морфологом.

По последней проблеме в течение последних 20 лет велись работы по созданию аппаратно-программного комплекса [13, 25, 26], адаптированного к специфике клинической морфологии. Результатом многолетних исследований была разработка принципиально нового подхода в цифровой обработке изображений биомедицинских объектов, адаптированного к рутинной клинико-лабораторной практике – метод компьютерной морфоденситометрии (КМДМ) [9, 25, 26, 30]. Работа завершилась созданием аппаратно - программного комплекса (АПК "ДиаМорф", 1997), рекомендованного к серийному производству и применению в медицинской практике Комитетом по новой медицинской технике Минздрава РФ от 04.11.96.

КМДМ представляет собой технологию, включающую: способы подготовки исследуемых препаратов, интеллектуальную систему компьютерной микроденситометрии (АПК "ДиаМорф"), алгоритмы обработки изображений, усовершенствованные методы статистической обработки результатов исследований (интеллектуальный пакет статистической обработки ИПСО). КМДМ включает также специализированные программы, позволяющие получать объективные и точные характеристики клеток и тканей (исследуется более 200 параметров биообъектов – оптических, геометрических, текстурных, топологических) и минимизирующие субъективный фактор в оценке цитологической и гистологической картины, что особенно важно для ранней диагностики опухолевых заболеваний, количественной оценки эффективности лечебного воздействия и прогноза.

Разработанная методика морфоденситометрического исследования адаптирована к структурно-функциональному анализу начальных этапов патологических процессов, что позволило совместно с клиницистами внедрить ее для успешного решения целого ряда задач ранней диагностики (дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза, рака эндометрия, эритродермий различной этиологии, иммунодефицитных вариантов острого лимфобластного лейкоза у детей, доброкачественных заболеваний и рака молочной желе-

зы, лимфосарком, ранней диагностики воздействия неблагоприятных экологических факторов, в том числе инкорпорированных радионуклидов, изучение механизма катарактогенеза, диагностика начальных этапов поражения почки при диабетических нефропатиях, оценка функционального состояния печени при перитоните). На разработанные способы диагностики получены патенты (патент №2104526 на изобретение "Способ диагностики Т-клеточных лимфом кожи"; патент №2089904 на изобретение "Способ диагностики воздействия малых доз радиации на организм человека"; положительное решение о выдаче патента на изобретение "Способ диагностики гиперпластических процессов и рака эндометрия" от 12.02.98).

В настоящей работе мы сосредоточились на решении первой проблемы – проблеме гомеоморфизма. Как известно, при подготовке исходного объекта для клинико-морфологического диагноза (гистологический срез, цитологический препарат – отпечаток, мазок периферической крови) первичная информация представляет собой двумерное распределение оптических характеристик объекта, отображаемое ОЭС.

Следовательно, при проведении диагноза возникает проблема соотношения объемных (трехмерных) оптико-геометрических характеристик морфологического объекта и их двумерных проекций.

Итак, одна из решаемых задач – это восстановление трехмерных биообъектов по их проекциям. Условно ее можно разделить на две части:

1. Восстановление геометрических свойств (размер) морфологического объекта (предполагаемое решение основывается на модификации теоремы *Кавальери-Ажера-Глаголева*);

2. Восстановление оптических характеристик (весовых) трехмерного морфологического объекта (предполагаемое решение может базироваться на теореме о центральном сечении в оптической томографии применительно к цитологическому объекту).

Обоснование возможности статистической реконструкции свойств объемных морфологических объектов (трехмерных) по двумерной матрице их оптических характеристик (в пределах по единичной линии сканирования), на примере важнейшего объекта цитологической

диагностики – ядра клетки в таких распространенных в клинической цитологии препаратах как мазок, отпечаток, является одной из актуальных задач.

Другими словами, нам необходимо обосновать возможность получения диагностически значимых заключений о количественных признаках структурных элементов ядра (трехмерного) по количественным показателям (двумерным, одномерным, рис. 2 б, в), отображающим эти элементы [2, 3, 17].

Как упоминалось выше, всю совокупность признаков, описывающих морфологический объект, можно распределить на два типа: геометрические и оптические. В связи с этим возможно два независимых способа количественного описания биоструктур: морфометрия - анализ геометрических характеристик (линейных, планиметрических, объемных), цито-гистофотометрия – анализ оптических характеристик, представленных различными классами приборов. Например, для определения геометрических характеристик – типа "Видеооплан", на ранних этапах использовалась сетка Г.Г. Автандилова. Для определения геометрических характеристик: микроскоп и спектрофотометр. Однако, как показано в современной морфологии в работах школы профессора Э.М. Когана [9, 11, 12, 22, 25, 26], наиболее информативными показателями при принятии диагностических решений [9, 14] является их комбинация (морфоденситометрические показатели).

Ряд исследователей [1, 4, 5, 6, 13] показали, что важнейшими информационными показателями являются показатели размеров объекта – структурные (площадь, объем) и их весовые соотношения, определяющиеся по их интегральной оптической плотности (сумма оптических компонент). В случае выполнения закона Бугера-Ламберта-Бееера оптические характеристики (интегральная оптическая плотность) позволяют выносить суждение о весовом (концентрационном) соотношении компонент биообъекта.

Для определенности будем говорить о геометрических показателях – доле площадей и объемов, об оптическом показателе – интегральной оптической плотности. Интегральная оптическая плотность представлена как элементарная единица цифровой обработки изоб-

ражения, полученного вследствие прохождения света через толщю объекта (см. рис 3, столбик на графике между двумя пунктирами – элемент интегрирования на pixel'e), и является основной характеристикой всего элемента структуры гранулы s_2 на том же элементе структуры (геометрически представленной площадью криволинейной трапеции, см. рис 3). Математически отображение линейных характеристик объекта и их оптических плотностей представляет собой некоторый функционал.

Разберем проблему отображения морфологических характеристик биообъекта ОЭС (проблема гомеоморфизма) на примере материала бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) – легочного секрета, содержащего различные клеточные элементы, например, бронхоальвеолярные макрофаги. Представим этапы формирования отображения цитологического объекта с помощью ОЭС (в процессе цитофотометрического анализа ядра клетки):

Этап I. Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) – взвесь клеток, произвольным образом ориентируется относительно предметного стекла (см. рис. 1 а).

Ввиду неопределенности ориентации взвеси клеток БАЛ относительно воздухоносных путей легких и относительно стекла, φ и θ (азимут и полярный угол, соответственно) неразличимы. Поэтому в дальнейшем для упрощения будем рассматривать азимут φ .

Этап II. Приготовление мазка БАЛ на стекле. На этом этапе взвесь клеток должна быть равномерно распределена (цитоцентрифугирование, мазок) по поверхности предметного стекла (рис.1 б).

Этап III.

Как известно из фотометрии, оптическая плотность (D) определяется выражением

$$D = -\lg \frac{I}{I_0}, \quad (1)$$

где D – оптическая плотность, I_0 – интенсивность светового потока, прошедшего через свободный участок предметного стекла и зарегистрированного в pixel'e (см. рис. 3), I – интенсивность светового потока, прошедшего через объект (гранулу) и зарегистрированного в pixel'e.

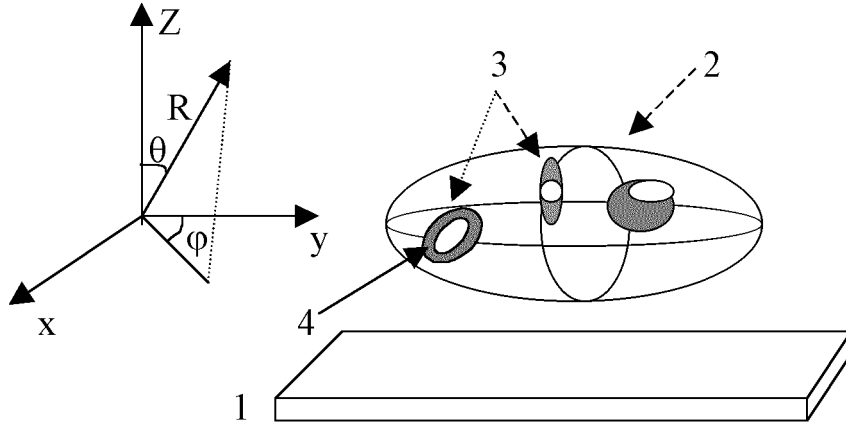


Рис. 1 а. Ориентация взвеси клеток относительно предметного стекла.

1 – предметное стекло, 2 – фрагмент объема бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), 3 – клетки, 4 – ядро клетки.

Вектор R в сферической системе координат $\{R, \varphi, \vartheta\}$ ориентирован вдоль большой оси ядра клетки (4). Плоскость zoy соответствует плоскости рис. 1 б, а ось z перпендикулярна плоскости предметного стекла. Линия пересечения плоскости zoy с поверхностью предметного стекла (рис. 1 б) соответствует единичной линии сканирования L , формализуемой единичной телевизионной системой 8 (рис.1 б).

В случае стехеометричности процесса окрашивания ДНК ядра клетки и соблюдения условий основного фотометрического закона Бугера-Ламберта-Беера можно по оптическим характеристикам (D) определить распределение вещества ДНК (при окрашивании ядра красителем галлоцианин – хромовые квасцы на нуклеиновые кислоты, после РНК-азной обработки [8]):

$$D = \varepsilon \cdot l \cdot c, \quad (2)$$

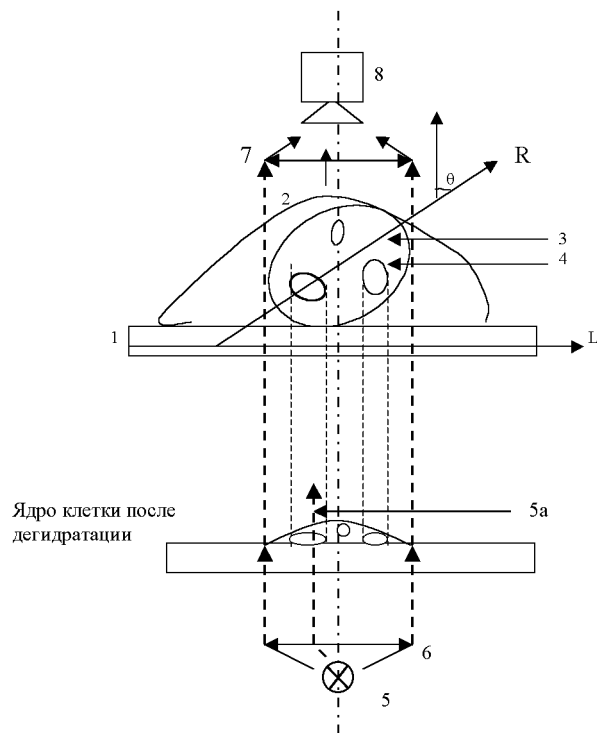


Рис. 1 б. Адгезия клеток на стекло (вверху) и дегидратация.

1 – предметное стекло, 2 – клетка, 3 – ядро клетки, содержащее интерфазный хроматин (хромосомный материал в период между митозами, т.е. в момент функциональной активности генома), 4 – гранула – конденсированный участок интерфазной хромосомы в ядре клетки (соответствует п. 4 на рис. 1 а), 5 – источник света (5а – пучок света, сформированный в оптической части ОЭС и прошедший через гранулу ядра клетки), 6 – диафрагма коллектора осветителя, 7 – фронтальная линза объектива микроскопа, 8 – телевизионная система.

где D – оптическая плотность, ε – молекулярный коэффициент экстинкции, c – концентрация вещества (в данном случае ДНК), l – длина оптического пути (z).

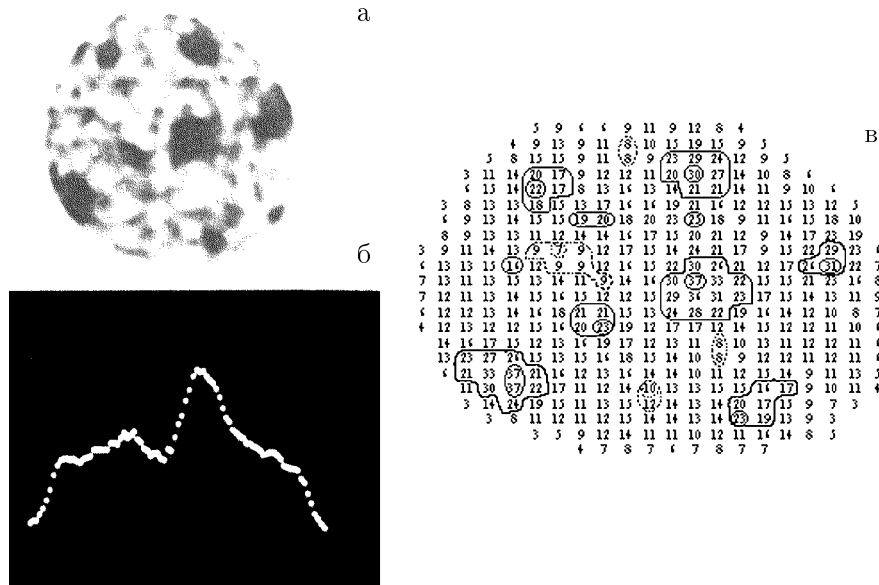


Рис. 2. Представление первичной информации.

а – Общий вид интерфазного хроматина ядра клетки в ОЭС, б – сканограмма оптической плотности (D), в – денситограмма (матрица оптических плотностей $\|D_{ij}\|$).

Контурами обозначены границы фаз. Каждый элемент растра – точка изображения (pixel), значение оптической плотности участка хроматина. Расстояние между точками – шаг сканирования системы (размер pixel'a $\approx 0,2$ мкн.)

Тогда выражение

$$c = \frac{D}{\varepsilon \cdot z} = -\frac{\lg \frac{I}{I_0}}{\varepsilon \cdot z} \quad (3)$$

позволяет определить концентрацию ДНК.

Заметим, что в связи с исходной неопределенностью ориентации (эти соображения справедливы и при приготовлении гистологического среза из биоптата) – врач-цитолог наблюдает ядро клетки, фиксированное на предметном стекле (этап III, рис. 2 а, б), а, следовательно, азимутальная (φ) и угловая компоненты (θ) неразличимы ($\varphi \equiv \theta$),

где φ, θ случайные величины, поэтому дальнейшие построения относятся к φ .

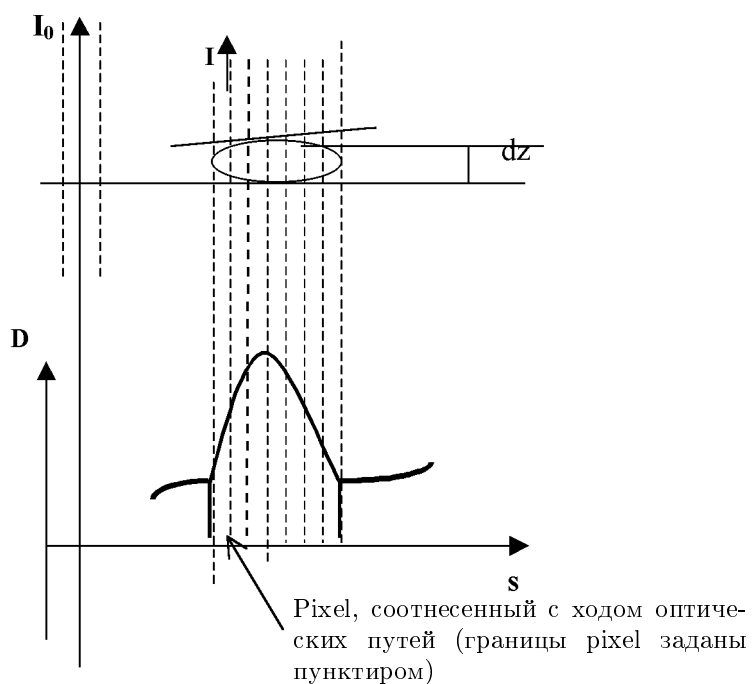


Рис. 3. Формирование отображения на мониторе ОЭС (фрагмент оптического профиля объекта – рис. 2 б, гранула 2).

I_0 – интенсивность светового потока, прошедшего через свободный участок предметного стекла и зарегистрированного в pixel'e, I – интенсивность светового потока, прошедшего через объект и зарегистрированного в pixel'e (объект – гранула – конденсированный участок интерфазного хроматина).

Pixel (*picture element*) – расстояние между двумя дискретными оптическими лучами (пунктирами).

Сделаем одно необходимое отступление в проблематику стереологии. Характеристики пространственной структуры морфообъекта (клетка, ткань) можно определить двумя принципиально различными способами:

1. Способ непосредственной реконструкции – его можно осуществить с помощью последовательных сечений серией параллельных плоскостей с заданным шагом (серийные гистологические срезы) или путем наблюдения трехмерного образца в компьютерной томографии (КТ).
2. Способ стереологической реконструкции, основанный на статистическом соответствии характеристик изображения в плоскости наблюдения структуры морфообъекта. Для его осуществления производят измерения в плоскости наблюдения и на основании теоремы Кавальери-Акера-Глаголева по статистическим характеристикам двумерных проекций (гистологические срезы A_A) или одномерных (линии сканирования L_L) восстанавливают объемные соотношения (V_V). Согласно этой теореме:

$$V_V = A_A = L_L \quad (4)$$

Применение этой теоремы позволяет собственно восстановить геометрические свойства (размер) морфологического объекта для нашего случая. В соответствии с [21] сформулируем принцип Кавальери-Акера-Глаголева:

Если в образец трехмерной двухфазной структуры поместить системы случайных плоскостей, прямых, то отношения суммарной площади плоских площадок – сечений частиц второй фазы к общей площади секущих плоскостей (A_A), суммарной длины отрезков, отсекаемых поверхностями этих частиц, к общей длине этих отрезков (L_L), будут равны отношению суммарного объема частиц к объему образца, т.е. объемной доле фазы (V_V). Это соотношение можно выразить так:

$$A_A = L_L = V_V, \quad (4.1)$$

где A_A – планиметрическая доля, L_L – линейная доля, V_V – объемная доля.

Имеем

$$V_V = \frac{V_2}{V} = \frac{V_2}{L^3}, \quad (4.2)$$

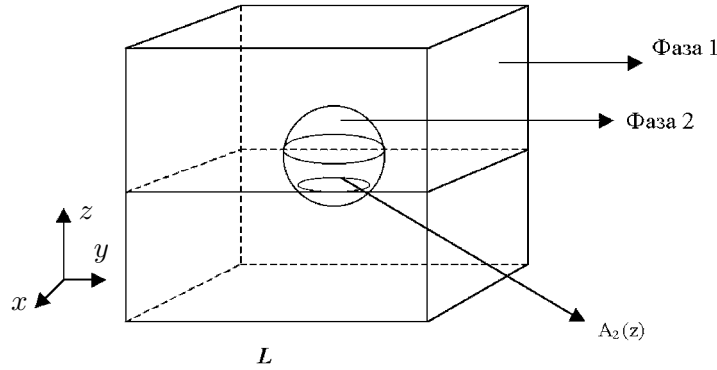


Рис. 4. Сечение объема фазы 1.

$A_2(z)$ – площадь сечения фазы 2 секущей плоскостью, L – линейный размер фазы 1.

где V_V – средняя объемная доля фазы 2, V_2 – объем фазы 2, V – объем фазы 1, L – линейный размер фазы 1.

$$A_A = \frac{A_2}{A} = \frac{A_2}{L^2}, \quad (4.3)$$

где A_A – средняя планиметрическая доля фазы 2, A_2 – площадь фазы 2, A – площадь фазы 1.

$$L_L = \frac{L_2}{L}, \quad (4.4)$$

где L_L – средняя линейная доля фазы 2, L_2 – линейный размер фазы 2.

Доказательство этого утверждения применительно к ядру клетки, в котором находится единичная гранула, проводится достаточно просто.

Рассмотрим эквивалентный объему ядра куб (рис. 4). Введем геометрическую вероятность $p(z)$ как вероятность расположения секущей плоскости z параллельно одной из сторон куба (или угла θ между радиус-вектором ядра и радиус-вектором, соединяющим центр ядра

и центр гранулы в случае цитологического препарата, см. рис. 1 а). Предположим, что $p(z)$ подчиняется равномерному распределению (равновероятность расположения $z(\theta)$ по всевозможным ориентациям). Тогда, исходя из определения геометрической вероятности:

$$p(z) = \frac{1}{L} \tag{4.5}$$

Докажем левую часть равенства (4.1).

Исходя из определения математического ожидания, запишем выражение для средней планиметрической доли:

$$A_A = \int_0^L A_A(z)p(z)dz = \int_0^L \frac{A_2(z)}{L^2} \cdot \frac{1}{L} dz = \frac{1}{L^3} \int_0^L A_2(z) dz = \frac{V_2}{L^3} = \frac{V_2}{V}$$

что и требовалось доказать.

Докажем правую часть равенства (4.1) для сечения z : $A_A = L_L$.

Развернем плоскость xy на рисунке 4 и поместим на нее единичную линию сканирования L (см. рис. 5).

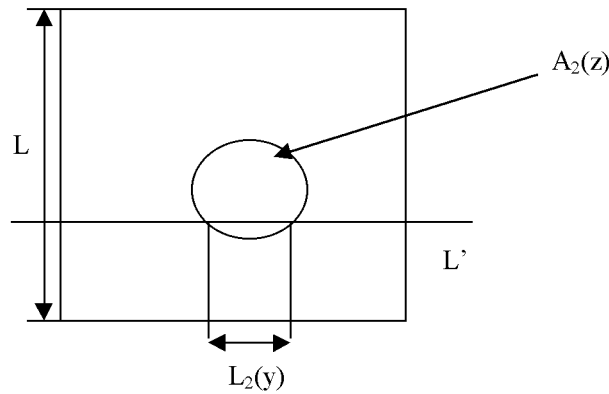


Рис. 5. Линия L' рассекла фазу 2 – $L_2(y)$.

$A_2(z)$ – площадь сечения фазы 2 секущей плоскостью (см. рис. 4).

Проведя рассуждения аналогично предыдущим, получаем выра-

жение для средних значений секущей линии L_L :

$$L_L = \int_0^L L_L(y)p(y)dy = \int_0^L \frac{L_2(y)}{L} \cdot \frac{1}{L} dy = \frac{A_2}{L^2} = A_A \quad (4.7)$$

Итак, нами доказана возможность статистической реконструкции геометрических характеристик элементов структуры ядра (гранулы) по одномерным (L) и двумерным (ρ) реализациям.

Проблема оптического соответствия решается более сложно, и мы планируем сделать на эту тему отдельную публикацию. В заключение заметим, что в клинической цитологии практически отсутствует возможность осуществления серии падений одного и того же ядра (клетки) на стекло. Исследователь имеет дело с конечной выборкой реализаций случайного процесса: регистрация совокупности k субпопуляций клеток, находившихся в БАЛ, каждая из которых случайным образом один раз необратимо фиксировалась, сориентировавшись (s, φ , см. рис. 3) относительно предметного стекла и TV-камеры микроскопа. В процессе принятия диагностического решения клиницист наблюдает эту одномоментно фиксированную на предметном стекле совокупность k субпопуляций, в каждой из которых имеется m_i клеток, и делает заключение о свойствах так называемых k типичных представителей, составляющих фактор-множество общего объема выборки N ($k \ll N$). Другими словами, статистические характеристики m_i -кратного падения одного представителя субпопуляции на предметное стекло эквивалентны однократному падению m_i представителей данной субпопуляции.

Аналогичное рассуждение можно провести относительно k типов гранул, находящихся в ядре, что позволяет распространить "одногранулярную" модель ядра ($k = 1$, рис. 4) и реально наблюдаемую картину k хромоцентров в интерфазной хромосоме.

Этим определяется следующая специфика цитологической диагностики (по сравнению с компьютерной томографией (КТ)): заключительный диагноз носит статистический характер – необходимо проанализировать достаточный объем (выборку N) случайно ориентированных ядер клеток. Следовательно, возникает необходимость об-

основания возможности реконструкции дифференциальных оптических характеристик $D(s, \varphi)$, описывающих морфо-функциональное состояние хромосом (интерфазного хроматина (ИХ)) по их интегральным отображениям в ОЭС.

Настоящая работа поддержана грантом РФФИ №98-01-00971 "Методы и алгоритмы качественной характеристики сложноструктурированных объектов (типа биоструктур)".

Список литературы

- [1] Автандилов Г.Г. Компьютерная микротелефотометрия в диагностической гистоцитопатологии. М.: РМАПО. 1996.
- [2] Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина, 1990.
- [3] Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии. М.: Медицина, 1984.
- [4] Автандилов Г.Г., Сухов Ю.З., Козлова Г.М. Применение микрокомпьютеров в дифференциальной диагностике: Учебное пособие. М.: ЦОЛИУВ. 1987.
- [5] Бродский В.Я. Успехи современной биологии. 1956, 12. С. 87-107.
- [6] Бродский В.Я. Трофика клетки, М., 1966.
- [7] Вашик К., Кудрявцев В.Б., Строгалов А.С. Проект IDEA. Germany. Dortmund. Publish. Link & Link Software GmbH. 1995.
- [8] Жукоцкий А.В. Микрофометрический анализ интерфазных ядер гепатоцитов в норме и при функциональных нагрузках. - Дис. канд. биол. наук: 03.00.11. - М., 1984. С. 143-168.
- [9] Жукоцкий А.В. Телевизионная компьютерная морфометрия структур клеток и тканей в норме и патологии: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - Москва, 1992.
- [10] Жукоцкий А.В., Бутусова Н.Н., Умудов Х.М., Щеголев А.И. Автоматизированный анализ клеток и тканей в изучении патологи-

- ческих процессов. - Тр. I науч. конф. мол. уч. / НИИ физ.-хим. мед. - М., 1986. - Деп. в ВИНТИ 11.11.86, №7709-B86.
- [11] Жукоцкий А.В., Киликовский В.В., Немировский Л.Е. Метод автоматизированной телевизионной гистофотометрии // Медицинская и биологическая кибернетика (Проблемы дистанционной диагностики и телеобработки медицинской информации): Тр. ин-та. Сер. автоматизированные системы управления в здравоохранении / II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. - М., 1980. Т. СXXXVI, №5. С. 123-126.
- [12] Коган Э.М., Жукоцкий А.В., Говорун В.М., Момыналиев К.Т., Потапов И.А., Якубова Н.И., Ялпаев В.В. Использование метода компьютерной морфоденситометрии в современной молекулярно-диагностической практике.// Вопросы медицинской химии, М.- 1998 - Вып. 6, т. 44. С. 527-536
- [13] Коган Э.М., Жукоцкий А.В., Копылов В.Ф., Ломакин О.А., Молодцов М.Ю., Путина Т.Г., Черныш С.А. Компьютерная морфоденситометрия и ее возможности в экспериментальных и клинических исследованиях.// Вест. Российской Академии Медицинских Наук. 1995, 3. С. 33-40.
- [14] Лопухин Ю.М., Гусев С.А., Жукоцкий А.В., Коган Э.М., Маркин С.С., Парфенов А.С., Рабовский А.Б., Торховская Т.И. Неинвазивные методы определения эпидермального холестерина в диагностике атеросклероза. М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, -1999.
- [15] Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная аналитика. Том 2, М., Лабинформ-РАМЛД, 1999.
- [16] Подколзин А.С. Об организации баз данных, ориентированных на автоматическое решение задач. Дискретная математика. Т. 3, вып. 3, 1991.
- [17] Прэтт У. Цифровая обработка изображений: Пер. с англ. - М.: Мир, 1982.
- [18] Салтыков С.А., Стереологическая металлография. 1970.
- [19] Смолянинов В.В. Математические модели биологических тканей. М., Наука, 1980.

- [20] Троицкий И.Н., Статистическая теория в томографии. М., 1989.
- [21] Чернявский К.С. Стереология в металловедении. М., Metallургия, 1977.
- [22] Якубова Н.И., Остапенко В.А., Прищепова Е.В., Остапенко С.М., Жукоцкий А.В. Применение метода компьютерной морфометрии в объективизации оценки иммуномодулирующего эффекта препарата "Белосорб" на донозологическом уровне у пострадавших в результате катастрофы на ЧАЭС детей Беларуси. БелНИИ экологии и профессиональной патологии, Могилев; РГМУ, Москва.- Тез.докл. IV Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М., 8-12 апреля, 1997. С. 281-282.
- [23] Kudrjavcev V., Waschik K., Strogalov A., Alisejtshik P., Peretruchin V. Modeling educational process using expert system. In: New Media for Education and Training in Computer Science. 1996. P. 89-96.
- [24] Zhukotsky A. V. and Kogan E. M. Automated analysis of chromatin structure in interphase cell nuclei // Sov. Med. Rev. B. Physicochem. Asp. Med. - Harwood Academic Publishers GmbH, 1989. - Vol. 2. - P. 25-77.
- [25] Zhukotsky A. V., Kogan E. M., Kopylov V., Marchenko O., Lomakin O. Image analysis of the blood cells for cytomorphodiagnosics and control of the treatment effectiveness // in book "Progress in biomedical optics. Proceedings of Biochemical Diagnostic Instrumentation" SPIE, Los-Angeles, January 1994. P. 36-42.
- [26] Zhukotsky A., Kopylov V., Marchenko O., Lomakin O., Chernysh S., Putina T., Kogan E. New Method Computerized Television Morphodensitometry in Clinical Application of Cytopathology // J. Analytical Cellular Pathology 1994, vol. N 3, April, P. 218.
- [27] Zhukotsky A.V., Erenpreisa J. Interphase genome as the active space: chromatin dynamics during chick embryo chondrogenesis. //Mechanisms of Ageing and Development. - Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd., 1993. - V. 67. - P. 21-32.
- [28] Zhukotsky A.V., Erenpreisa J., Budylin A. Positional regulation of interphase genome during cytodifferentiation. //The Wilhelm

Bernhard Workshop Proceedings, 13th Eur. Workshop on the Cell Nucleus, Balatonaliga, Hungary, 21-25 Jun. 1993 y.: Book of abstr. - Balatonaliga, Hungary, 1993. - P. 27

- [29] Zhukotsky A.V., Erenpreisa J., Kozlov A. The chromatin networks: image analysis of differentiating chick embryo chondrocytes. //Eur. J. Histochem. - 1993. - V. 37- P. 139-147.
- [30] Zhukotsky A.V., Yakubova N.I., Nikulina L.A., Korolev Yu.N., Zubkova S.M. Computer analysis of the ultrastructural and functional parameters of rat liver mitochondria. //Biophysics, 1993, Vol. 38, N 2, - P. 273-275.