

Комплексный подход к диагностике миомы матки и оценке темпов ее роста

Ю.Ю. Уханова¹, Л.В. Дикарёва¹, Е.Г. Шварёв¹, А.К. Аюпова²

¹Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121;

²лаборатория физики конденсированного состояния ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет»; Россия, 414056, Астрахань, ул. Татищева, 20а

Контакты: Людмила Васильевна Дикарёва dikareval@mail.ru

Распространенность миомы матки, в том числе и быстрорастущей, в популяции достаточно высока и не имеет тенденции к снижению. Оценка темпов роста миомы матки важна для своевременного выбора адекватной тактики ведения таких пациенток. В то же время отсутствуют четкие критерии, позволяющие практическому врачу решить вопрос об оптимальном объеме лечения. Одним из подходов к решению данной проблемы является разработка новых методов диагностики клинко-морфологических вариантов миомы матки. В этой связи изучены и сопоставлены особенности структур твердой фазы менструальных выделений, содержание маркеров пролиферации (APRIL) и апоптоза (TRAIL) у больных медленно- (простой) и быстрорастущей миомой матки. Установлена взаимосвязь между клинко-морфологическими показателями, темпом роста миомы матки, уровнями APRIL и TRAIL, а также аномальными структурами, выявленными в менструальных выделениях пациенток с использованием метода краевой дегидратации.

В исследование включены 111 женщин в возрасте от 31 до 56 лет. Все они были разделены на 3 группы: 1-я — контрольная, в которую была включена 41 пациентка без гинекологических заболеваний; 2-я, куда вошли 40 больных с медленно-растущей миомой матки, и 3-я, включающая 30 больных с быстрорастущей миомой матки.

Цель исследования — разработать комбинированный подход к диагностике быстрорастущей миомы матки путем определения структурных особенностей биологической жидкости (менструальных выделений), идентификации в них лиганда, индуцирующего пролиферацию (APRIL), и лиганда, индуцирующего апоптоз (TRAIL).

В исследовании использовались клинический, биохимический, статистический методы и метод краевой дегидратации биологических жидкостей.

Ключевые слова: метод краевой дегидратации биологических жидкостей, менструальные выделения, медленно-растущая миома матки, быстрорастущая миома матки, маркеры апоптоза и пролиферации

DOI: 10.17650/1994-4098-2015-11-4-71-75

An integrated approach to the diagnosis and evaluation of uterine myoma in growth rates

Yu. Yu. Ukhanova¹, L. V. Dikaryova¹, E. G. Shvartsov¹, A. K. Ayupova²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics with Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia;

²Laboratory of Condensed State Physics, Astrakhan State University; 20a Tatishcheva St., 414056, Astrakhan, Russia

The incidence of uterine myoma, including rapid-growing, in a population is sufficiently high and does not tend to decrease. Therefore, assessment of growth of uterine myoma is important for the early selection of adequate tactics of these patients. At the same time, there are no clear criteria for the practitioner to decide on the optimal amount of treatment. One approach to solving this problem is the development of new methods of diagnosis of clinical and morphological variants of uterine myoma. In this regard, we studied and compared features of the structures of solids menstrual content of markers of proliferation and apoptosis (APRIL and TRAIL) in patients with slow- (simple) and rapid-growing uterine myoma. The relationship between the clinical and morphological parameters, the rate of growth of uterine myoma, the levels of APRIL and TRAIL, and abnormal structures identified in menstrual secretions of patients using the method of boundary dehydration.

The study included 111 women aged 31 to 56 years. They were divided into three groups: control, which included 41 patients without gynecological diseases; the second one, which included 40 patients with slow-growing and the third one — 30 patients with rapid-growing uterine myoma.

Objective: to develop a combined approach to the diagnosis of rapid-growing uterine myoma by determining structural features of the biological fluid — menstrual flow, identifying them ligand induces proliferation (APRIL), and the ligand induces apoptosis (TRAIL).

The study used clinical, biochemical, statistical methods and the method boundary dehydration of biological fluids.

Key words: method of boundary dehydration of biological fluids, menses, slow-growing uterine myoma, rapid-growing uterine myoma, markers of apoptosis and proliferation

Введение

Актуальность проблемы быстрорастущей миомы матки (ММ) обусловлена не только развитием известных осложнений, но и частым сочетанием ее с гиперпластическими процессами и раком эндометрия, особенно у пациенток перименопаузального возраста [1, 2]. Как показывает опыт, до 75 % больных ММ подвергаются оперативному лечению, причем каждая четвертая — это женщина репродуктивного возраста, нуждающаяся в сохранении фертильности [2]. Для повышения возможности выполнения органосберегающего варианта лечения ММ у пациенток молодого возраста принципиально важным является не только выявление заболевания на ранних этапах развития, но и возможность оценки темпов роста опухоли, что пока еще остается трудной и далеко не до конца решенной задачей [3].

Традиционно морфологические исследования в медицине были сосредоточены главным образом на тканях и клеточных элементах, в то время как структурные особенности биологических жидкостей (БЖ) остаются малоизученными. Исследование анизотропных структур сыворотки крови в аналитических ячейках у здоровых лиц и при различных заболеваниях позволило российским ученым В.Н. Шабалину и С.Н. Шатохиной получить результаты, имеющие как фундаментальное (общебиологическое), так и прикладное значение [4]. Обращено внимание на перспективность микроскопического изучения строения твердой фазы БЖ с использованием методов структурного анализа (клиновидной, угловой и краевой дегидратации) для ранней диагностики акушерской и гинекологической патологии [1, 3, 5]. При этом наибольший объем клинически важной информации, связанной с формированием патологических процессов репродуктивных органов, заключается в появлении ряда структурных маркеров твердой фазы в цервикальной слизи, эндометриальных смывах (ЭС) и менструальных выделениях (МВ) — БЖ, оттекающих непосредственно из патологически измененной матки [3, 5].

В последние годы активно изучаются процессы нарушения апоптоза — запрограммированной гибели постаревших, структурно и функционально неполноценных клеток [2, 6]. Именно торможение апоптоза, в результате которого указанные клетки не элиминируются, а накапливаются, по мнению ряда авторов, служит пусковым механизмом образования и роста многих новообразований [7, 8].

Разработка и внедрение новых методов диагностики гормонозависимых опухолей (в том числе и ММ) на основе микроскопического изучения особенностей строения твердой фазы БЖ (ЭС и МВ) в сочетании с определением уровней лигандов, индуцирующих пролиферацию (TRAIL) и апоптоз (APRIL), является

одним из инновационных подходов к решению рассматриваемой клинической проблемы [9].

Материалы и методы

Объектом нашего исследования явились МВ женщин с медленно- и быстрорастущей ММ. В исследование вошли 111 женщин в возрасте от 31 до 56 лет. Все они были разделены на 3 группы: 1-я — контрольная, в которую была включена 41 пациентка без гинекологических заболеваний; 2-я и 3-я, куда соответственно вошли 40 больных медленно- и 30 больных быстрорастущей ММ. Средний возраст пациенток в указанных группах был сопоставим ($p > 0,05$).

МВ получали путем аспирации зондом Пайпель содержимого из полости матки или заднего свода влагалища на 2–3-й дни менструального цикла в количестве 5 мл, затем полученную жидкость центрифугировали в течение 5 мин при скорости 3000 об/мин.

В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2007) при исследовании сыворотки крови пациенток было установлено, что показателями нормы являются нитевидные структуры и сферолиты различных размеров. Данные текстуры были отнесены к базисным формам. При развитии заболеваний появляются кристаллы вторичной формы (веерные, игольчатые и др.), атипичные структуры (имеющие дефекты, чужеродные вставки, обладающие дихроизмом), а также состояние так называемой аморфности, при котором оптически активные структуры не регистрируются. Наличие вторичных форм кристаллов указывает на процесс адаптации организма к изменившимся условиям существования, а появление атипичных форм и состояние аморфности свидетельствуют о выраженном нарушении механизмов гомеостаза.

Морфологическую картину твердой фазы полученных МВ изучали с использованием метода краевой дегидратации [10]. Для создания аналитических ячеек каплю МВ объемом 0,02 мл помещали между предметным и покровным стеклами и высушивали при комнатной температуре в течение 48–72 ч. В этих условиях, когда испарение воды из исследуемой жидкости происходит медленно, биохимические компоненты, содержащиеся в ней, остаются неподвижными и трансформируются в структуры определенной конфигурации и размера, обладающие, в частности, анизотропными свойствами.

Анализ морфологических элементов аналитических ячеек осуществлялся при различных увеличениях с помощью обычной световой и поляризационной микроскопии. Для этого использовались микроскопы фирмы Leica ICC 50 и MZ 12,5, оснащенные телевизионной цифровой насадкой. Известно, что биокристаллические структуры, формирующиеся в аналитических ячейках в процессе высушивания БЖ, обладают двулучепреломлением, поэтому для их оцен-

ки успешно применялась поляризационная микроскопия.

В литературе представлены данные о связи между уровнем лигандов, индуцирующих пролиферацию (APRIL, или TNFSF13, — члена надсемейства факторов некроза опухоли 13, являющегося внеклеточным белками), и выраженностью гиперпластических процессов эндометрия, что подтверждается увеличением содержания APRIL в сыворотке крови пациенток [11]. А также TRAIL, или TNFSF10, — цитокина семейства факторов некроза опухоли (TNF-related apoptosis-inducing ligand), который запускает и индуцирует быстрый апоптоз во многих злокачественных линиях клеток посредством активации фермента каспазы-8 [12].

Изучение выраженности процессов апоптоза и пролиферации проводили путем определения уровня APRIL и TRAIL методом иммуноферментного анализа надосадочной жидкости МВ, полученной после центрифугирования, с использованием наборов фирмы Bender MedSystems.

Результаты и обсуждение

Медленнорастущая ММ представляет собой доброкачественную неактивную опухоль с преобладанием соединительнотканых элементов [2]. Быстрорастущая ММ является доброкачественной активной опухолью с повышенным пролиферативным потенциалом, размеры которой увеличиваются за год на 4 нед и более соответственно сроку беременности.

В табл. 1 представлены результаты исследования твердой фазы МВ в поляризованном свете в изучаемых группах.

Анализ полученных результатов позволил установить следующие отличительные особенности твердой фазы МВ при медленно- и быстрорастущей ММ. Так, у женщин контрольной группы и у пациенток с медленнорастущей ММ преобладали базисные формы кристаллов — показатели нормы. При быстрорастущей ММ наблюдалось достоверное уменьшение содержания данного морфотипа по сравнению с таковым при медленнорастущей ММ ($p < 0,05$), а также отмечалась тенденция к увеличению количества вторичных форм кристаллов (46,7 %); в единичных случаях появлялись атипичные структуры (6,7 %).

Особенности структурных элементов твердой фазы МВ в норме и при медленно- и быстрорастущей ММ, установленные с помощью обычной световой микроскопии, представлены в табл. 2.

Согласно полученным результатам, в группе контроля преобладали дендритные и переходные структуры, являющиеся вариантами нормы. В небольшом количестве выявлялись пластинчатые ($9,8 \pm 4,63$ %) и параллельные ($2,4 \pm 2,41$ %) структуры. Такие женщины, по-видимому, должны быть отнесены к группе риска по развитию гиперпластических процессов тела матки.

При медленнорастущей ММ в составе морфологических элементов твердой фазы МВ также преобладали

Таблица 1. Распределение морфотипов МВ у обследованных групп пациенток

Морфотипы	Контроль ($n = 41$), %	Медленнорастущая ММ ($n = 40$), %	Быстрорастущая ММ ($n = 30$), %
Базисный	$68,3 \pm 7,27$	$67,5 \pm 7,41$	$40 \pm 8,94^*$
Вторичный	$26,8 \pm 6,92$	$42,5 \pm 7,82$	$46,7 \pm 9,11$
Атипичный	—	—	$6,7 \pm 4,55$

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с медленнорастущей ММ.

Таблица 2. Состав структурных элементов твердой фазы МВ обследованных женщин

Группы обследованных	Изотропные формы, %							
	скелетные	дендритные	переходные	пластинчатые	параллельные	волокнистые	комбинированные	решетчатые
Контроль ($n = 41$)	—	$41,5 \pm 7,69$	$34,2 \pm 7,41$	$9,8 \pm 4,63$	$2,4 \pm 2,41$	—	—	—
Медленнорастущая ММ ($n = 40$)	$2,5 \pm 2,47$	$47,5 \pm 7,9$	$45,0 \pm 7,87$	$27,5 \pm 7,06^*$	$37,5 \pm 7,65^*$	$10,0 \pm 4,74$	$5,0 \pm 3,45$	$5,0 \pm 3,45$
Быстрорастущая ММ ($n = 30$)	—	$13,3 \pm 6,2^{**}$	$3,3 \pm 3,28^{**}$	$3,3 \pm 3,28^{**}$	$83,3 \pm 6,8^{**}$	$50,0 \pm 9,13^{**}$	$13,3 \pm 6,21$	$40,0 \pm 8,94^{**}$

Примечание. * — $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля; ** $p < 0,05$ в сравнении с группой медленнорастущей ММ.

Таблица 3. Уровни APRIL и TRAIL в МВ

Показатель	APRIL, нг/мл			TRAIL, пг/мл		
Группы обследованных	контроль (n = 41)	медленнорастущая ММ (n = 40)	быстрорастущая ММ (n = 30)	контроль (n = 41)	медленнорастущая ММ (n = 40)	быстрорастущая ММ (n = 30)
Диапазон показателей	3,0–4,8	4,8–6,4	11,1–14,7	35,1–36,8	24,0–27,0	20,0–22,5
Среднее значение (M ± m)	3,7 ± 0,07*	5,4 ± 0,08*	12,6 ± 0,14*	35,9 ± 0,11*	25,8 ± 0,11*	21,0 ± 0,12*

Примечание. * – $p < 0,0001$ – достоверное различие между группами.

дендритные (47,5 ± 7,9 %) и переходные (45,0 ± 7,87 %) структуры. Однако на этом фоне достоверно увеличивалось количество параллельных (37,5 ± 7,65 %; $p < 0,05$) и пластинчатых (27,5 ± 7,06 %; $p < 0,05$) структур, а также появлялись волокнистые (10,0 ± 4,74 %), комбинированные (5,0 ± 3,45 %), решетчатые (5,0 ± 3,45 %) и скелетные (2,5 ± 2,47 %) формы, не отмеченные у женщин контрольной группы.

При быстрорастущей ММ преобладали параллельные (83,3 ± 6,8 %) и волокнистые (50,0 ± 9,13 %) структуры, достоверно возрастало содержание решетчатых форм (40,0 ± 8,94 %), при этом значительно снижалось количество дендритных (13,3 ± 6,21 %; $p < 0,05$), переходных (3,3 ± 3,28 %; $p < 0,05$) и пластинчатых (3,3 ± 3,28 %; $p < 0,05$) форм по сравнению с таковыми при медленнорастущей ММ. Отмечалась также тенденция к увеличению содержания комбинированных структур.

Согласно результатам, полученным В.Н. Шабалиным и С.Н. Шатохиной (2009), у практически здоровых людей в сыворотке крови были обнаружены дендритные и переходные формы, а пластинчатые структуры являлись маркером деструкции и воспаления.

В ходе данного исследования установлено, что наибольшее количество пластинчатых структур, указывающих на воспалительный процесс и/или деструктивные изменения, наблюдалось при медленнорастущей ММ.

Показано, что параллельные структуры являются маркером пролиферации, гиперплазии и выявляются только у больных с гиперпластическими процессами матки (решение о выдаче патента № 2554824 от 19.03.2015, заявка № 2013153542 от 03.12.2013) [13–15]. Вероятно, именно с этих позиций можно объяснить значительное повышение их содержания у женщин с быстрорастущей ММ.

Параллельно с изучением особенностей твердой фазы БЖ исследовался уровень лигандов, участвующих в процессах пролиферации (APRIL) и апоптоза (TRAIL).

При уровнях APRIL от 4,8 до 6,4 нг/мл и TRAIL от 24,0 до 27,0 пг/мл диагностировали медленнорастущую ММ, а при значениях APRIL от 11,1 до 14,7 нг/мл

и TRAIL от 20,0 до 22,5 пг/мл – быстрорастущую ММ (заявка № 2014152668 (084 204), приоритет от 24.12.2014).

В контрольной группе уровень APRIL колебался от 3,0 до 4,8 нг/мл, а TRAIL – от 35,1 до 36,8 пг/мл.

Данные проведенного исследования представлены в табл. 3.

С помощью критерия Колмогорова–Смирнова показано, что проверяемое распределение в группах являлось нормальным ($p < 0,0001$).

Для сравнения 3 выборок и проверки нулевых гипотез, согласно которым различные выборки были взяты из одного и того же распределения или из распределений с одинаковыми медианами, был использован критерий Краскела–Уоллиса для APRIL ($H = 94,9$) и TRAIL ($H = 97,16$), что является высоко значимым ($p < 0,0001$).

Таким образом, характеристики экспериментальных групп значимо отличаются друг от друга. Критерий χ^2 для APRIL составил 73,49 ($p < 0,00001$), для TRAIL – 74,59 ($p < 0,00001$).

Корреляционный анализ полученных данных у пациенток с быстрорастущей ММ указал на зависимость между наличием параллельных структур и появлением вторичных морфотипов ($r \approx 0,5$); отрицательная корреляционная связь выявлена между формированием волокнистых и дендритных структур ($r \approx -0,3$). В группе больных с медленнорастущей ММ наличие вторичных структур коррелировало с выявлением пластинчатых ($r \approx 0,3$) и параллельных ($r \approx 0,4$) структур.

Корреляционный анализ в группе женщин с медленнорастущей ММ указывал на положительную корреляцию между APRIL и переходными формами ($r \approx 0,27$), уровнем TRAIL и решетчатыми формами ($r \approx 0,28$). Наблюдалась взаимосвязь между дендритами и уровнем TRAIL ($r \approx 0,3$), решетчатыми структурами и APRIL ($r \approx 0,3$).

При проведении корреляционного анализа в группе женщин с быстрорастущей ММ обращала на себя внимание положительная корреляционная связь между размерами матки (данные ультразвукового исследования органов малого таза) и уровнем APRIL

($r \approx 0,35$), а также отрицательная обратная связь между размерами матки и уровнем TRAIL ($r \approx -0,26$).

Заключение

Согласно данным И.С. Сидоровой (2003), рост узлов при простой ММ (наблюдается преимущественно медленный рост) происходит прежде всего за счет увеличения массы соединительнотканного компонента. При пролиферирующей ММ (с быстрым ростом узлов) активизируются пролиферативные процессы патологически измененных миоцитов [2]. Эти особенности находят свое отражение в результатах проведенного исследования МВ – БЖ, отекающей из матки – органа, непосредственно вовлеченного в патологический

процесс. Отсюда объяснимо отмеченное значительное преобладание в аналитических ячейках параллельных и волокнистых структур, являющихся маркерами пролиферации, в исследуемых МВ больных быстрорастущей ММ.

Описанные особенности морфологической картины МВ позволяют на ранних этапах формирования ММ определить темп ее роста, оценить результаты проводимой консервативной терапии и своевременно скорректировать тактику лечения больных для сохранения репродуктивной функции. Доступность методов морфологического анализа БЖ позволяет проводить подобное обследование женщин даже в условиях женских консультаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дикарёва Л.В., Шварёв Е.Г., Аюпова А.К. Клинико-прогностическое значение быстрорастущей миомы матки. Успехи современного естествознания 2008;(8):102–5. [Dikaryova L.V., Shvaryov E.G., Ayupova A.K. Clinical and prognostic value of the fast growing hysteromyoma. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Successes of Modern Natural Science 2008;(8):102–5. (In Russ.)].
2. Сидорова И.С. Миома матки. М., 2003. 255 с. [Sidorova I.S. Hysteromyoma. Moscow, 2003. 255 p. (In Russ.)].
3. Дикарёва Л.В. Гиперпластические процессы матки: клинико-диагностическое значение маркеров биологических жидкостей. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Волгоград, 2009. 46 с. [Dikaryova L.V. Hyperplastic processes of the uterus: clinical and diagnostic value of biologic liquids' markers. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Volgograd, 2009. 46 p. (In Russ.)].
4. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Диагностика различных патологических состояний по морфологической картине биологических жидкостей (литос-система): новая медицинская технология. М.: Хризостом, 2009. 80 с. [Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Diagnostics of different pathologic conditions by the morphologic picture of biologic liquids (lithos-system): new medical technology. Moscow: Hrizostom, 2009. 80 p. (In Russ.)].
5. Дикарёва Л.В., Аюпова А.К., Шварёв Е.Г. и др. Диагностические аспекты акушерской и гинекологической патологии по морфологии твердой фазы биологических жидкостей (обзор). Естественные науки 2014;(3):40–8. [Dikaryova L.V., Ayupova A.K., Shvaryov E.G. et al. Diagnostic aspects of the obstetric and gynecologic pathology by morphology of the solid phase of biologic liquids (review). Estestvennye nauki = Natural Sciences 2014;(3):40–8. (In Russ.)].
6. Davis B.J., Risinger J.I., Chandramouli G.V. et al. Gene expression in uterine leiomyoma from tumors likely to be growing (from black women over 35) and tumors likely to be non-growing (from white women over 35). PLoS One 2013;8(6):e63909.
7. Киселёв В.И., Сидорова И.С., Унянян А.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М., 2011. С. 26–37; 57–9. [Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L. Hyperplastic processes of female reproductive system organs: theory and practice. Moscow, 2011. Pp. 26–37; 57–9. (In Russ.)].
8. Коваль М.В., Аскольская С.И., Адамян Л.В. Возможности использования теломеразной активности в оценке темпов роста миомы матки. В кн.: Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических больных. Под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. М., 2010. С. 137–9. [Koval' M.V., Askol'skaya S.I., Adamyan L.V. Possibilities of use of the telomerase activity in the evaluation of rates of the hysteromyoma growth. In: New technologies in the diagnostics and treatment of gynecologic patients. Ed. by G.T. Sukhikh, L.V. Adamyan. Moscow, 2010. Pp. 137–9. (In Russ.)].
9. Dikareva L.V., Shvarev E.G., Shvarev G.E. Clinical meaning of rapid growth hysteromyoma, approaches to the diagnostics. Eur J Nat Hist 2008;4:44–8.
10. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. М., 2001. 303 с. [Shabalin V.N., Shatokhina S.N. Morphology of human biological liquids. Moscow, 2001. 303 p. (In Russ.)].
11. Берлим Ю.Д. Маркеры пролиферативной активности и ангиогенеза у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2010. 25 с. [Berlim Yu.D. Proliferative activity and angiogenesis markers at patients with hyperplastic processes of the endometrium. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Rostov-on-Don, 2010. 25 p. (In Russ.)].
12. Song C., Jin B. TRAIL (CD253), a new member of the TNF superfamily. J Biol Regul Homeost Agents 2005;19(1–2):73–7.
13. Дикарёва Л.В., Шварёв Е.Г., Теплый Д.Л. Способ диагностики гиперпластических процессов эндометрия у больных миомой матки. Патент № 2007101040/15; заявл. 09.01.2007; опубл. 20.06.2008. [Dikaryova L.V., Shvaryov E.G., Teply D.L. Method of diagnostics of the hyperplastic processes in the endometrium at patients with hysteromyoma. Patent № 2007101040/15; application 09.01.2007; published 20.06.2008. (In Russ.)].
14. Дикарёва Л.В., Шварёв Е.Г., Шрамкова И.А., Шварёв Г.Е. Способ диагностики быстрорастущей миомы матки. Патент № 2007106294/14; заявл. 19.02.2007; опубл. 27.08.2008. [Dikaryova L.V., Shvaryov E.G., Shramkova I.A., Shvarev G.E. Method of diagnostics of fast growing hysteromyoma. Patent № 2007106294/14; application 19.02.2007; published 27.08.2008. (In Russ.)].
15. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Способ диагностики гиперплазии клеток организма. Патент № 2002118431/14; заявл. 10.07.2002; опубл. 27.08.2004. [Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Method of diagnosis of hyperplasia of cells of the organism. Patent № 2002118431/14; application 10.07.2002; published 27.08.2004. (In Russ.)].