

УДК 618.11.006:615.28:612.1

САМООРГАНИЗАЦИЯ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ ФОРМАМИ РАКА ЯИЧНИКОВ ПРИ ХИМИОТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ИНГАРОНОМ

Арджа А.Ю., Пржедецкий Ю.В., Неродо Г.А., Шихлярова А.И., Куркина Т.А.
ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: protasovatk@yandex.ru

Применение химиотерапии (ХТ) с включением интерферона-гамма Ингарона больным распространенным раком яичников способствует восстановлению процессов самоорганизации сыворотки крови при переходе биожидкости в твердотельное состояние. Частота восстановления нарушенных системных и подсистемных ритмов конденсации белков и солей увеличивается в 9,6 раз по отношению к исходному уровню и в 2,2 раза – по отношению к контролю (ХТ без Ингарона). Отмечен переход из аномальных типов фаций в нормотипы, снижение маркеров интоксикации, склерозирования, воспаления и нарушений метаболизма печени. Эти диагностические тесты четко отражали клиническую картину: уменьшение в 5 раз токсических реакций, значительной регрессии опухоли и резорбции асцитической жидкости, улучшения качества жизни больных.

Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, Ингарон, морфология, сыворотка крови

SELF-ORGANIZATION OF THE BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH EXTENSIVE OVARIAN CANCERS UNDER CHEMOTHERAPY IN COMBINATION WITH INGARON

Ardzha A.Y., Przhedetskiy Y.V., Nerodo G.A., Shikhliarova A.I., Kurkina T.A.
FGBU «Rostov Cancer Research Institute», Rostov-on-Don, e-mail: protasovatk@yandex.ru

Using chemotherapy (CT) by including interferon gamma Ingaron for patients with extensive ovarian cancers favors recovering the self-organization of the blood serum, as the biological fluid turns solid-state. Frequency of recovering of the upset system and subsystem rhythms of condensation of proteins and salts grows by 9,6 times regarding the initial level, and by 2,2 times regarding the control level (CT without Ingaron). Transition from anomalous types of facies to normotypes, as well as decrease of markers of intoxication, sclerosing, inflammation and liver metabolism disorders were registered. These diagnostic tests clearly reflected the clinical finding: 5-time decrease of toxic reactions, considerable regression of the tumor and resorption of the ascitic fluid, improvement of the patients' life quality.

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, Ingaron, morphology, blood serum

Рак яичников, как одно из наиболее распространенных и лидирующих по числу летальных исходов заболеваний женских половых органов, диктует необходимость поиска и разработки новых методов диагностики и лечения [5]. Перспективным является комплексный подход, когда на этапах неoadъювантной и адъювантной химиотерапии включают иммунокорректирующие препараты, улучшающие иммунный статус, непосредственный эффект и качество жизни пациентов [2]. Среди цитокинов, используемых при лечении меланомы, рака шейки матки, молочной железы, отмечена эффективность Ингарона [4], что указывает на новые возможности применения препарата в терапии рака яичников.

Традиционные подходы к оценке эффективности лечения рака на современном этапе развития медицины и биологии, их сближения с науками о поведении сложных систем, процессах самоорганизации, дополняются и обогащаются диалектикой событий не только в опухоли, но и в системах жизнеобеспечения, в том числе в жидких средах [3]. Системы биологических жидко-

стей в организме – это не только средства коммуникации и связи, но и управления и обеспечения всех жизненных процессов. Входящие в их состав аминокислоты, пептиды, белки, ферменты и т.д. обладают огромными структурными резервами для образования внутри- и межмолекулярных связей как основы самоорганизации в различных ее формах. Наряду с ковалентными связями особую роль играет супрамолекулярная химия на основе формирования слабых нековалентных ван-дер-ваальсовых связей. Динамика фазовых переходов конденсирующейся биологической жидкости осуществляется в направлении повышения сложности при самоорганизации: от комплементарной агрегации до самосборки и далее к вершине программного системного уровня – реализации интегрального «фазового портрета» биожидкости от нано- до макроуровня [8]. Для анализа пространственно-временных структур биологических жидкостей основополагающее значение имеет научная методология акад. В.Н. Шабалина и проф. С.Н. Шатохиной. Авторы показали, что в условиях клиновидной дегидратации

в такой структуре реализуется аутоволновая природа дифференцировки системных, подсистемных и локальных уровней самоорганизации, маркеров патологических процессов, позволяющих дать объективную интегральную оценку состояния внутренней среды организма в условиях нормы и патологии [9]. В инволютивных механизмах, особенно при крайне опасной патологии – распространенных злокачественных процессах, биожидкости содержат огромный объем соответствующей информации о влиянии прогрессивного роста опухоли, факторов противоопухолевой терапии и эффективности лечения.

Цель работы состояла в определении клинических параллелей между эффективностью лечения на этапе неoadьювантной химиотерапии с включением Ингарона у больных распространенной формой рака яичников и характером изменений морфологической структуры сыворотки крови, как интегрального критерия резистентности организма.

Материалы и методы исследования

Клиническим материалом для исследования послужили данные о 78 пациентках с верифицированной III-IV стадией рака яичников. Верификация проводилась путем цитологического исследования асцитической жидкости, полученной в результате лапароцентеза или пункции заднего свода. Возраст больных колебался от 34 до 77 лет и составил в среднем $57,7 \pm 2,3$ лет. Из них 73 % приходилось на III стадию и 27 % на IV стадию. В основную группу вошли 42 пациентки, которым лечение было начато с проведения неoadьювантной химиотерапии (ХТ) с включением рекомбинантного человеческого интерферона-гамма (Ингарона). Химиоиммунотерапия проводилась в следующем режиме: в 1-й, 2-й, 3-й, 5-й день Ингарон 500 тыс. МЕ/м², но не более 1 млн. МЕ при одном введении внутримышечно на 0,9 % физиологическом растворе. На 4-й день проводилась внутривенная химиотерапия на фоне гипергидратации и форсированного диуреза по схеме: цисплатин 100 мг/м², эндоксан 600 мг/м², доксорубин 50 мг/м². Количество курсов определялось индивидуально для каждой больной и составило в среднем от 2 до 3, с интервалом в 28 дней. Эффективность проведенного лечения оценивалась по результатам объективного осмотра, данных УЗИ органов брюшной полости и малого таза, резорбции асцитической жидкости, уровня маркера СА-125, оценки общего состояния. В контрольную группу вошли 36 больных, идентичных основной группе, которые подверглись неoadьювантной химиотерапии по аналогичной схеме, без введения Ингарона.

Для получения твердотельных образцов сыворотки крови осуществляли забор венозной крови в объеме 3 см³, которую центрифугировали ($v=1000$ об/мин, $t=10$ мин). Полученную сыворотку наносили пипеткой-дозатором в количестве 10 мкл по 1-3 капли на предметное стекло с обезжиренной поверхностью и лецитиновой подложкой. Процесс дегидратации осуществлялся в открытых условиях при темпера-

туре 22-24 °C и влажности 65 % в течении суток при отсутствии прямых потоков воздуха. Оценка структурных изменений проводилась с помощью световой и поляризационной микроскопии на микроскопе «Leica» DMLS 2 с увеличением от $\times 10$ до $\times 90$. При исследовании учитывали данные [8], что наличие термодинамических условий свободного испарения воды приводит к системному вращению всей массы капли в горизонтальной плоскости против часовой стрелки. При тяжелых патологических состояниях системное вращение происходит в вертикальной плоскости капли в виде тора, что образует двойную фацию. В норме I уровень самоорганизации соответствует образованию концентрационных волн, характеризующих порядок перемещения и чередования белковых и солевых компонентов от краев к центру фации. Онкотические, осмотические и аутоволновые параметры молекул белка и солей, связанных с водой, регулируют расположение структур в пространстве и дальнейший процесс дегидратации и кристаллизации. Испарение связанной с белками воды приводит к свертыванию белка, растяжению и сжатию пленки и образованию трещин. Трещины формируют структуру с радиальной симметрией от периферии к центру, а их концы, закругляясь, образуют аркады и сектора, чем и завершается I системный уровень самоорганизации. На следующем этапе высыхания белково-солевой основы происходит структуризация секторов в результате поперечных соединений трещин, образования ограниченного белкового участка сектора – отдельности, внутри которой формируется сложная солевая агрегация в виде воронкообразной окружности – конкреции. Завершение II уровня самоорганизации совпадает со структурированием маркеров локальных аутоволновых процессов – токсических белков в виде «морщин» и «бляшек», воспалительных белков – «языки Арнольда», «ковры Серпинского», склерозирования – «структур листа», ангиоспазма – «гребешков» и др. вплоть до включения продуктов незавершенного метаболизма печени, жирового обмена, кандидомикоза. Такая палитра системных и локальных диагностических маркеров обеспечивала уточненное интегральное представление о состоянии внутренней среды, функциональных систем, процессов самоорганизации на уровне организма. Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica.6c расчетом параметрических показателей: среднее, среднее стандартное отклонение, t-test Стьюдента для оценки уровня значимости различий.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка клинической картины до проведения лечения больных в основной и контрольной группах характеризовалась предъявлением жалоб на увеличение живота в размерах, общую слабость, похудение, нарушение аппетита, мочеиспускания, одышку, боли внизу живота или брюшной полости. По данным УЗИ органов малого таза и брюшной полости у 45,5 % больных основной группы определялись опухолевые образования в малом тазу размером до 10 см, более 10 см – у 22,6 % пациенток. У 45,4 % больных была отмечена метаста-

тическая инфильтрация заднего свода, у 9% больных отмечено наличие плеврита, у всех обследованных пациенток выявлено накопление асцитической жидкости.

При изучении текстуры фаций сыворотки крови больных с распространенным раком яичников до лечения в 63,1% случаев установлено отсутствие или значительные аномалии круговых концентрационных волн. Сбой I-го уровня самоорганизации проявлялся в на-

рушении формы окружности, зигзагообразных натеках и гребнях, слиянии аутоволн или их аннигиляцией в краевой и промежуточной зонах фации (рис. 1-а). В целом, суммарная частота нарушений и отсутствия системного аутоволнового ритма в 11,7% раз превышала число случаев с сохраненной структурой концентрационных волн. Частично сохраненный ритм превышал долю сохраненного в 5,8 раза (табл. 1).

Таблица 1

Системные и подсистемные признаки самоорганизации сыворотки крови у больных с распространенным раком яичников при химиотерапии с включением Ингарона, %

Признаки структуро-построения фаций сыворотки крови	До лечения <i>n</i> =78	После проведения химиотерапии	
		с Ингароном основная группа <i>n</i> =42	без Ингарона контрольная группа <i>n</i> =36
I уровень самоорганизации. Системный ритм круговых волн			
Сохранен	5,40	52,0 ¹	23,5 ^{1,2}
Частично сохранен	31,50	29,4	46,0 ^{1,2}
Глубокие аномалии ритма	18,30	9,6 ¹	13,5 ^{1,2}
Отсутствие ритма	44,80	9,0 ¹	17,0 ^{1,2}
Устойчивость системного ритма			
Физиологически устойчивый	0	26,5 ¹	2,7 ^{1,2}
Физиологически неустойчивый	7,50	42,4 ¹	15,3 ^{1,2}
Патологически устойчивый	79,50	13,0 ¹	34,5 ^{1,2}
Патологически неустойчивый	3,0	18,1 ¹	47,5 ^{1,2}
Морфотипы фаций			
Радиальный	0	27,0 ¹	14,2 ^{1,2}
Частично-радиальный	14,5	38,5 ¹	36,5 ¹
Иррадиальный	30,0	25,0	29,3 ²
Циркулярный	39,0	6,0 ¹	9,5 ^{1,2}
Двойная фация	16,5	3,5 ¹	10,5
II уровень самоорганизации. Подсистемные признаки			
Трещины	5,0 ± 1,5	22,3 ± 2,9 ¹	9,8 ± 1,6 ^{1,2}
Отдельности	19,3 ± 2,7	71,8 ± 5,3 ¹	33,5 ± 2,7 ^{1,2}
Конкреции	16,5 ± 3,1	68.5 ± 4,8 ¹	27,3 ± 1,9 ^{1,2}

Примечание: различия показателей в фациях сыворотки крови до и после химиотерапии с Ингароном – ¹ и без Ингарона – ² достоверны: $p < 0,05$.

При анализе устойчивости системного ритма выявлено доминирование патологически устойчивого типа, когда имеющиеся отклонения структуры сохраняются в сыворотке через 1-2 суток, т.е. имеют постоянный характер. Из таблицы видно, что в общей выборке в фоновом состоянии не встречалось физиологически устойчивых типов фаций, а количество физиологически неустойчивых, т.е. подверженных изменению структуры, увеличивалось. Напротив, десятикратное увеличение патологически устойчивых изменений свидетельствовало о хроническом десинхронозе и глубоких нарушениях межсистемных отношений в результате прогрессирования онкозабо-

левания. Патологический сывороточный состав, насыщенный некомплементарными формами белков, токсинов, продуктов незавершенного метаболизма, демонстрировал кристаллизацию с преимуществом асимметричных иррадиальных и циркулярных типов, составляющих 2/3 всех образцов. Частота формирования двойной фации – крайне неблагоприятного высокотоксичного состояния биожидкости, была несколько выше, чем уровень фаций с частично-радиальной симметрией. Второй уровень самоорганизации сыворотки крови больных с распространенным опухолевым процессом характеризовался нарушением порядка формирования основных структурных еди-

ниц: количество трещин было единичным, а отдельности и конкреции встречались в некоторых секторах и были полиморфными (рис. 1-б). Это свидетельствовало о том, что

выраженная патологическая инвариантность самоорганизации биологической жидкости по сути выполняет функцию отражения нарушений, вызванных ростом опухоли.

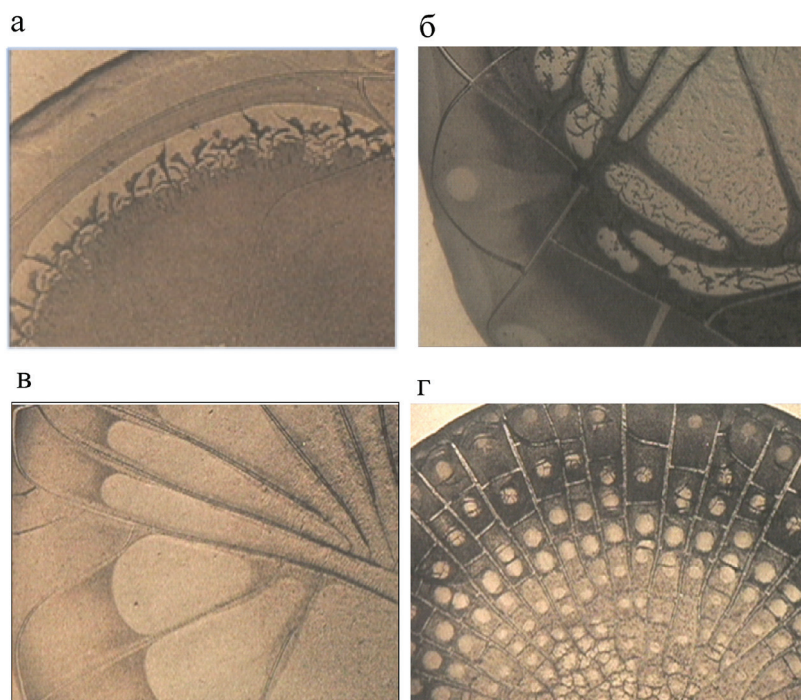


Рис. 1. Фрагменты фаций сыворотки крови у больных распространенным раком яичников до лечения (а, б) и после химиотерапии с Ингароном (в, г):

а – аномалия нарушений ауторитмов процессов самоорганизации I и II уровня; б – нарушение порядка и симметрии единичных трещин, отдельностей и конкреций; в) восстановление радиальной симметрии трещин фации; г – формирование нормотипа фации. Увел. 10

Сопоставляя процессы структурирования сыворотки крови в исходном состоянии и после проведения химиотерапии (в самостоятельном варианте и с включением Ингарона), были установлены статистически достоверные признаки упорядоченности и нормализации I и II уровня самоорганизации, увеличения нормотипов фаций (табл. 1). Причем, ХТ с Ингароном способствовала увеличению частоты фаций сыворотки крови с сохраненным ауторитмом концентрационных волн по отношению к фону (до лечения) и лекарственному лечению без Ингарона в 9,6 и 2,2 раза соответственно. Именно в группе с применением Ингарона было отмечено возрастание физиологических типов фаций хотя и с неустойчивым системным ритмом, а при стандартной ХТ доминировал патологически неустойчивый тип. Данная ситуация неустойчивости формирования физиологических и патологических типов фации могла свидетельствовать о значительном ослаблении конкурентноспособности и патогенного влияния опухоли на системные процессы. Это четко подтвердилось на уровне

структурирования трещин, отдельностей и конкреций, которые при ХТ с Ингароном достигали частоты выявления, превышающей таковую в контрольной группе в 2,1-2,5 раза (рис. 1-в). Соответственно этому, восстанавливался порядок симметрии, что обуславливало появление отсутствовавшего в фоне радиального нормотипа с достоверным повышением частоты выявления в 1,9 раза в основной группе относительно контроля (рис. 1-г). Отмечалось реципрокное снижение исходно высокой доли патологического циркулярного типа и двойной фации, выраженное в основной группе в 1,6 и 3 раза больше, чем в контроле. Эти межгрупповые различия проявились и на уровне локальных топографических особенностей фаций сыворотки крови у больных с распространенным раком яичников. Обращало внимание формирование структур типа «листа» – маркеров склеротических поражений кровеносных сосудов, выраженность которых напрямую связана с соотношением поперечного размера листа к продольному (рис. 2а). Значительно уменьшилась частота выявления структур

ных маркеров интоксикации: токсические белки формировали в краевой зоне фаций

крупные бляшки, морщины с полукруглой и спиральной симметрией (рис. 2б).

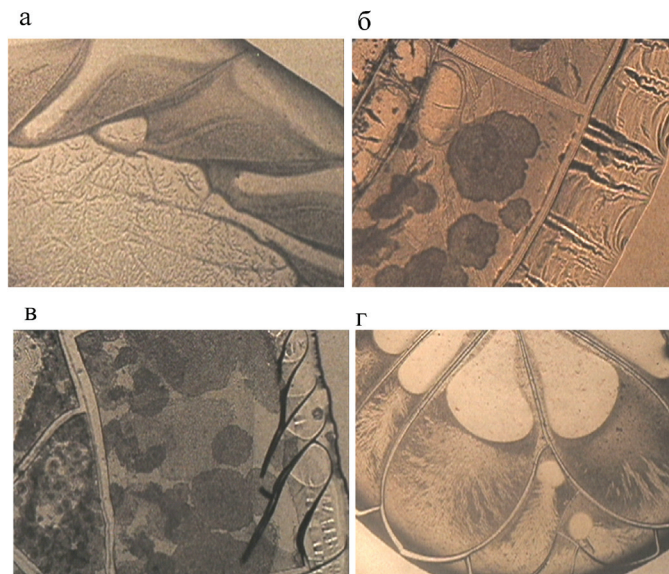


Рис. 2. Фрагменты фаций сыворотки крови у больных распространенным раком яичников с маркерами различных сопутствующих патологических процессов:
а – структуры типа листа (склерозирование); б – токсические бляшки, морщины и спирали токсических белков; в – гребешковые структуры (ангиоспазмы) и пигментированные включения продуктов незавершенного метаболизма печени; г – «ковры Серпинского» и «языки Арнольда» – маркеры воспаления. Увел. $\times 40$

Частота выявления маркеров ангиоспазма в фациях сыворотки крови у больных до лечения составляла 21%, а после ХТ вне зависимости от применения Ингарона снижалась до 14-16% (рис. 2-в). Идентификация маркеров типа «языков Арнольда» и «ковров Серпинского» свидетельствовало о наличии белков воспаления в сыворотке крови (рис. 2г). При ХТ с включением Ингарона этот маркер определялся в 36% случаев, в то время как в исходном состоянии и после проведения ХТ без Ингарона частота выявления этих маркеров была в 1.9 раза больше.

Наиболее заметными являлись патологические изменения печени. Известно, что при росте опухоли происходит замедление метаболических процессов и активности алкогольдегидрогеназной системы, наличие циклических сдвигов гормональной активности, снижение обменных процессов, уменьшение кровотока печени. Практически у всех обследованных больных обеих групп с распространенным раком яичников III и IV стадии до начала лечения и в 46% случаев после терапии дифференцировались изменения кожных покровов по типу жирового гепатоза, определялась гепатомегалия, хронический холецистит или холецистопанкреатит. В морфоструктуре сыворотки крови до лечения больных ра-

ком яичников были обнаружены в краевой и промежуточной зоне пигментированные белково-липидные натеки высокой плотности, связанные с повышенным содержанием в крови холестерина, триглицеридов, липопротеинов, пула желчных кислот (рис. 2-в). Появление черно-коричневых участков в фациях могло быть связано и с нарушениями печеночного кровотока, при которых развивается некробиоз мышечных волокон сосудов с разрушением дыхательного пигмента – миоглобина с характерной угольной окраской.

Наличие патологических белков, в частности β -глобулинов, свободных внеклеточных нуклеиновых кислот и др. в сыворотке крови до и после лечения обуславливало процесс самосборки и агрегации компонентов, способный генерировать супрамолекулярные структуры с нелинейной динамикой самоорганизации белка с симметрией кручения, хиральной, зеркальной симметрией. При большом увеличении можно было видеть образование белковых агрегаций в виде скрученных пленок с элементами самоподобия сегментов, т.е. обладающих фрактальными свойствами (рис. 3-а). В текстуре фации присутствовали жидкокристаллические плотные упаковки, напоминающие вторичную структуру ДНК в момент фазового перехода из белок-солевого рас-

твора (рис. 3б) [1]. Отмечалась высокая частота встречаемости аллотропных форм белка типа «стекло», представляющих собой высокоупорядоченную сверхрешетку (макрокристалл) с новым видом симметрии. Высказывается предположение о взаимосвязи «застеклованных» форм белка с развитием злокачественных новообразований

(рис. 3-в,г) [6]. В количественном выражении частота выявления маркеров патологических процессов, включая макрокристаллы типа «стекло», снизилась по сравнению с состоянием до лечения в 1,5 раза в контрольной группе после проведения ХТ и в 1,8 раз в основной группе при сочетании ХТ с Ингароном.

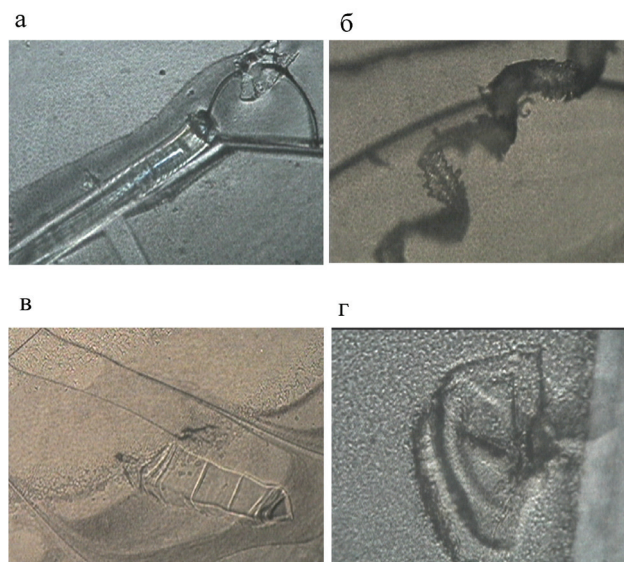


Рис. 3. Фрагменты фазий сыворотки крови у больных распространенным раком яичников с включением локальных белковых агрегаций жидкокристаллической природы: а – скручение трубок нематического кристалла; б – спиралевидная раковина белка в виде вторичной структуры ДНК; в, г – застеклованные монокристаллы белка с фрактальными свойствами. Увел. $\times 90$

Клиническая оценка состояния больных свидетельствовала, что после проведения химиотерапии с введением Ингарона в 80 % случаев был отмечен гриппоподобный синдром, лихорадка, интенсивность проявления которых снижалась с каждым последующим введением. В результате проведенного химиотерапевтического лечения в основной группе проявления лейкопении не было отмечено ни у одной больной, в то время как в контрольной группе лейкопения наблюдалась у 18 % пациенток. При анализе токсических проявлений, таких как рвота, алоpecia, тошнота, астенический синдром, в основной группе было отмечено, что эти явления встречались у 12 % больных, в контрольной – у 60 %. При оценке непосредственных результатов лечения по данным УЗИ и объективного осмотра пациенток в основной группе в 70 % случаев выявлено уменьшение опухоли на 50 % и более, резорбция асцитической жидкости наблюдалась в 90 %, снижение маркера СА-125 отмечено более чем на 50 % в 60 % случаев, в 100 % отмечено улучшение общего состояния. У больных контрольной группы, не

получавших Ингарон, уменьшение опухоли на 50 % и более отмечено у 40 % больных, резорбция асцитической жидкости отмечена у 60 %, улучшение общего состояния на фоне лечения у 70 % больных.

Таким образом, обобщая полученные результаты, можно было констатировать четкую взаимосвязь эффективности химиотерапии с Ингароном и процессами самоорганизации сыворотки крови у больных распространенным раком яичников основной группы по сравнению с контролем. Включение в схему лечения иммунокорригирующего препарата позволило увеличить частоту регрессии опухоли в 1,8 раза, резорбции асцитической жидкости в 1,5 раза, снизить в 5 раз токсические проявления и улучшить общее состояние у всех больных. Эти данные коррелировали с изменением состояния жидких сред организма, что подтверждает упорядоченный и заверченный характер системной организации твердых пленок сыворотки крови в процессе кристаллизации. Начиная с первого уровня самоорганизации – наличия круговых концентрационных волн и формирования

радиальных трещин, осуществлялось построение адекватных структурных элементов – отдельностей и конкреций. Подобные изменения свидетельствовали о снижении суммарной энергетической и аутоволновой активности патологических субстратов и токсических веществ и преобладания потенциала физиологически полноценных белковых молекул с синхронизированным аутоволновым ритмом. В результате регрессия онкопатологических сдвигов в организме нашла объективное отражение в интегрированной картине улучшения самоорганизации твердой фазы биожидкости. Таким образом, использование диагностической технологии визуализации, базируясь на извлечении информации надмолекулярного уровня, открывает «смотровое окно» для познания и идентификации переходных состояний организма при развитии злокачественных новообразований яичников и противоопухолевой терапии с включением иммунокорректирующих воздействий. Последние, на примере Ингарона, способны оказывать не только прямое действие на иммунную систему, но и неспецифическое регуляторное влияние на синхронизацию аутоволновых ритмов биологических молекул.

Список литературы

1. Евдокимов Ю.М. Жидкокристаллические формы нуклеиновых кислот // Вестник российской Академии Наук – 2003. – Т.73. – № 8. – С. 712-721.
2. Кадагидзе З.Г. Современные методы иммунотерапии в онкологии // Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М. – 2011. – С. 49-54.
3. Князева Е.Н., Курдюмов С.П. Синергетика как новое мировоззрение: диалог с Пригожиным // Вопросы философии. – 1992. – № 12. – С. 3-20.
4. Платинский Л.В., Брюзгин В.В., Подпетое Ю.И., Соколова В.Д., Алексеева И.С., Завольская Ж.А., Маркович А.А., Рахманкулова З.П. Возможности иммунотерапии в онкологической практике // Российский биотерапевтический журнал. – № 4. – 2008. – С. 86-94.
5. Прохач Н.Э., Сорочан П.П., Громакова И.А. Современный опыт и перспективы применения иммуномодуляторов в комплексной терапии онкологических больных // Международный медицинский журнал. – № 4. – 2006. – С. 86-93.
6. Рапис Е. Самоорганизация и супермолекулярная химия пленки белка от нано- до макромасштаба // Журнал технической физики. – 2004. – Т.74. – Вып. 4. – С. 117-122.
7. Сидоренко Ю.С., Шихлярова А.И., Максимов Г.К. Особенности структуропостроения фаций ликвора при аутоликворхимиотерапии опухолей головного мозга // Вестник ЮНЦ. – 2004. – пилотн. вып. – С. 52-60.
8. Шабалин В.Н., Шатохина. С.Н. Морфология биологических жидкостей человека. – Хризостом. – М. – 2001. – 300 с.
9. Шабалин В.Н., Шатохина. С.Н. Морфология биологических жидкостей в клинической лабораторной диагностике // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 3. – С. 25-32.
10. Шихлярова А.И., Шейко Е.А., Козель Ю.Ю., Куркина Т.А. Прогностические возможности метода клиновидной дегидратации при оценке эффективности лечения детей с гемангиомами светодиодным излучением красного спектра // Лазерная медицина. – 2013. – Т.17. – Вып. 2. – С. 27-32.