# Е.И. Савин, Н.М. Исаева, Т.И. Субботина, А.А. Хадарцев, А.А. Яшин

ВОЗДЕЙСТВИЕ МОДУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ РАВНОВЕСНЫХ СОСТОЯНИЙ В УСЛОВИЯХ НЕОБРАТИМОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)



Тула, 2012

# Министерство образования и науки Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования ТУЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

Е.И. Савин, Н.М. Исаева, Т.И. Субботина, А.А. Хадарцев, А.А. Яшин

# ВОЗДЕЙСТВИЕ МОДУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ РАВНОВЕСНЫХ СОСТОЯНИЙ В УСЛОВИЯХ НЕОБРАТИМОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Тула, 2012

# УДК 681.51:621.391.008.05

Авторы: Е.И. Савин, Н.М. Исаева, Т.И. Субботина, А.А. Хадарцев, А.А. Яшин. Воздействие модулирующих факторов на формирование равновесных состояний в условиях необратимого патологического процесса (экспериментальное исследование): монография / Е.И. Савин [и др.]. - Тула: Изд-во ТулГУ, 2012. -168 с.

ISBN 978-5-7679-2120-4

В монографии представлены результаты исследований по влиянию комбинированного воздействия модулирующих факторов (стволовые клетки, электромагнитное излучение крайне высокой частоты и фитомеланин) на патологические процессы, обусловленные введением в организм цитостатиков. Разработанные математические модели отражают достоверность полученных результатов. Практические рекомендации, приводимые в монографии, направлены на то, чтобы помочь использовать результаты данного исследования в практической медицине.

Для аспирантов медицинских и биологических специальностей, интернов, ординаторов, а также практикующих врачей.

Печатается по решению библиотечно-издательского совета Тульского государственного университета.

### Рецензенты:

д-р. мед. наук, профессор кафедры медико-биологических дисциплин ТГПУ им. Л.Н. Толстого Ю.И. Григорьев;

канд. мед. наук, старший научный сотрудник кафедры медикобиологических дисциплин ТГПУ им. Л.Н. Толстого Е.Д. Берестенко.

ISBN 978-5-7679-2120-4

© Е.И. Савин, Н.М. Исаева, Т.И. Субботина, А.А. Хадарцев, А.А. Яшин, 2012 © Издательство ТулГУ, 2012

# ОГЛАВЛЕНИЕ

введение	5
Глава 1 ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ	
<b>БИОЛОГИИ И БИОИНФОРМАТИКИ В МЕДИЦИНЕ</b> 1.1. Математическое моделирование в медико-биологических	8
исследованиях	8
биологических исследованиях	15
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	22
2.1 Объект исследования	22
2.2 Методы исследования	22
2.3 Методы математической обработки результатов	24
Глава 3	
<b>РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b>	28
условиях экспериментальной гипоплазии ККМ	28
3.2. Модулирование процессов в системах СРО и РАСК	
сочетанным воздействием электромагнитного излучения,	
стволовых клеток и фитомеланина	33
Глава 4	
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	0.2
ПРИ ПОМОЩИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АППАРАТА	93
4.1. Изучение зависимостей между уровнями оксидантов и антиоксидантов при применении фитомеланина, ЭМИ КВЧ и	
стволовых клеток, действующих как модулирующие факторы	93
4.2. Изучение зависимостей между уровнями коагулянтов и ан-	, ,
тикоагулянтов при применении стволовых клеток, фитомелани-	
на и ЭМИ КВЧ, действующих как модулирующие факторы	100
4.3. Изучение зависимостей между показателями уровня СРО и	
системы РАСК при применении стволовых клеток, фитомелани-	
на и ЭМИ КВЧ, действующих как модулирующие факторы	120
4.4. Математическое моделирование процессов СРО и РАСК на	
основании данных корреляционного анализа между базовыми	
лабораторными показателями, отражающими активность этих	122
систем. Построение систем дифференциальных уравнений	132

4.5. Изучение распространения законов «золотого сечения» и «золотого вурфа» на патогенетические взаимосвязи между показателями СРО и системы РАСК, полученными в экспериментах	142
Заключение	147
Выводы	149
Практические рекомендации	151
Список используемой литературы	152
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1.</b> Классическое «золотое сечение»	164
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2.</b> Характеристики обобщённых «золотых сечений»	165
<b>ПРИЛОЖЕНИЕ 3.</b> Характеристики «аттракторов отталкивания»	166

# **ВВЕДЕНИЕ**

Математическое моделирование как нормальных физиологических, так и патологических процессов является в настоящее время одним из самых актуальных направлений в медицинских научных исследованиях, так как современная медицина представляет собой в основном экспериментальную науку с огромным эмпирическим опытом воздействия на ход тех или иных патологических процессов различными средствами, что же касается подробного изучения процессов в биосредах, то наиболее эффективным аппаратом их исследования представляется математическое моделирование. При исследовании биомедицинских проблем используются самые различные методы математического моделирования физиологических и патологических процессов – аппараты обыкновенных дифференцированных уравнений, систем алгебраических нелинейных уравнений, разностные отображения, теории бифуркаций, хаоса и порядка и т.д. [73].

В качестве исследуемого патологического процесса выбрана экспериментальная гипоплазия красного мозга, достигаемая путем внутривенного введения животному цитостатика фторурацила. Изучение данной проблемы является актуальной темой, так как фторурацил показан к применению у большого числа пациентов с злокачественными опухолями молочной железы, желудка, поджелудочной железы, прямой кишки и других отделов толстого кишечника [104]. При этом у пациентов, принимающих цитостатики, одним из частых побочных эффектов является угнетение всех ростков кроветворения в красном костном мозге [126]. Также при употреблении цитостатиков происходит поражение иммунной системы, что часто приводит к развитию вторичных иммунодефицитов [57]. Неблагоприятно влияет данная группа препаратов и на процессы свободно-радикального окисления. Под действием цитостатиков наблюдается истощение внутриклеточных запасов восстановленного глутатиона с последующим повреждением всей системы антиоксидантной защиты, что ведет к интенсификации перекисного окисления липидов [52]. Воздействие цитостатиков на систему регуляции агрегатного состояния крови также выражается неблагоприятными побочными эффектами. В экспериментах на лабораторных животных было показано, что при введении фторурацила в организме вначале наблюдается гиперкоагуляция, происходит активакоагулянтов на фоне снижения активности гепаринантитромбиновой и плазминоген-плазминовой систем, однако указанные изменения формировались на фоне тромбоцитопении и быстро приводили к развитию коагулопатии потребления [82].

В качестве модулирующих факторов, оказывающих восстановительные эффекты на вышеописанные побочные эффекты фторурацила, были взяты стволовые клетки, электромагнитное излучение крайне высокочастотного диапазона и фитомеланин, известный в медицине своими антиоксидантными свойствами [128].

Стволовые клетки уже давно применяются в медицине для лечения различных заболеваний пищеварительной, эндокринной, дыхательной, мочевыделительной, сердечно-сосудистой, иммунной систем, ЦНС, кожных покровов, органов чувств, так как они оказывают мощное модулирующее воздействие на восстановление клеток при самых различных видах их повреждения [11, 16, 20, 22, 37-40, 44, 56, 63, 64, 66, 83, 95 125, 127]. В работе Е.Д.Гольдберга с соавторами показана роль стволовых клеток в восстановлении кроветворения при цитостатических и лучевых миелосупрессиях [28]. Анализ многочисленных источников отечественной и зарубежной литературы, описывающих действие на организм ЭМИ КВЧ, позволяет сделать вывод о том, что ЭМИ КВЧ обладает мощным модулирующим эффектом как на саногенные реакции, так и на возникновение и развитие патологии в различных органах и системах, причем характер и сила эффекта зависят от множества факторов, таких как выбранный режим облучения, участие в облучении других организмов (параллельное облучение), характер самого патологического процесса, происходящего в организме (либо полного отсутствие патологического процесса) и т.д. [12, 13, 23-25, 52, 70, 88, 98, 122, 123, 131-141, 143, 146-154, 158, 166, 167, 168, 170-173]. Например, проведенные исследования по влиянию ЭМИ КВЧ на систему РАСК и процессы СРО показывают, что при воздействии ЭМИ КВЧ на здоровый организм происходит усиление активности коагулянтов и оксидантов и снижение активности антикоагулянтов и антиоксидантов, что приводит к развитию гиперкоагуляции и интенсификации ПОЛ [18, 106-108]. При воздействии ЭМИ КВЧ на пациентов со стенокардией, напротив, происходят усиление активности антикоагулянтов, что приводит к снижению уровня свертываемости крови [21, 90], а в работах Чуян Е.Н. и соавторов (2006-2008 гг.) указывается на увеличение активности антиоксидантной системы организма [118, 119]. В работе Каревой Н.П. с соавторами описано модулирующее влияние ЭМИ КВЧ на восстановление кроветворения, нарушение которого вызвано применением цитостатиков [126]. Вместе с тем остаются не исследоваными характер и сила воздействия ЭМИ КВЧ на изменение показателей СРО и системы РАСК в организме, подверженном введению цитостатиков.

Сочетанное воздействие двух модулирующих факторов – стволовых клеток и ЭМИ КВЧ – в настоящее время является малоизученным. В работе Иванова Д.В. с соавторами описывается теоретическая возможность управления дифференцировкой стволовых клеток воздействием ЭМИ КВЧ [96]. В работе Игнашевой Л.П. приводятся результаты исследований, согласно которым ЭМИ КВЧ может оказывать модулирующее воздействие на пролиферацию стволовых клеток нативного и криоконсервированного костного мозга [41]. Вместе с тем изучение сочетанного, в различных комбинациях, воздействия стволовых клеток, ЭМИ КВЧ и фитомеланина на организм, подверженный введению цитостатиков, до настоящего времени не проводилось.

Таким образом, актуальность данного исследования заключается в том, что впервые проводится подробное изучение и сравнение модулирующих эффектов на восстановление показателей СРО и системы РАСК изолированного, так и сочетанного в разных комбинациях воздействия стволовых клеток, ЭМИ КВЧ и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ, моделируемой путем введения фторурацила, исходя из соблюдения законов «золотого сечения» и «золотого вурфа»

В работе впервые проведен сравнительный анализ формирования гармоничных состояний при необратимом патологическом процессе в системе кроветворения при сочетании различных факторов, обладающих модулирующим эффектом.

В связи с тем, что цитостатики широко применяются в медицине, но имеют огромное количество побочных эффектов, были рассмотрены пути снижения их количества путем применения факторов, которые могут обладать саногенными свойствами, а также при помощи их сочетанного применения. Даны рекомендации по использованию данных факторов для коррекции уровня показателей СРО и системы РАСК в организме, подверженном введению цитостатиков. Построенный математический аппарат послужит надежной доказательной базой для объяснения результатов проведенных экспериментов.

### Глава 1

# ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ И БИОИНФОРМАТИКИ В МЕДИЦИНЕ

# 1.1. Математическое моделирование в медико-биологических исследованиях

В последние несколько десятилетий разработка методов математического моделирования различных патологических процессов, состояний и заболеваний ведется очень активно. Результаты данных работ отражены во множестве публикаций. Рассматриваются биохимическая и электрокардиографическая модели инфаркта миокарда, анализ которых выявил механизм его формирования и некоторые закономерности его течения [9, 10, 73]. Сопоставление результатов расчетов с клиникой острого инфаркта миокарда выявило, что они позволяют отличить инфаркт миокарда легкого клинического течения от инфаркта тяжелого клинического течения. Механическая модель сердца рассматривалась в работах [74, 129, 162]. Исследование распространения импульсов Пуркинье проводится в работах [5, 71]. Описание простейших математических моделей работы систем кровообращения и сердца можно найти в [8, 81]. Математическое описание работы дыхательной системы на участке трахея - бронхи представлено в работах [31, 109, 163]. Моделирование функционирования кровеносной системы, базирующееся на квазитрехмерной модели системы кровообращения, предложено в [31]. Нестационарный квазиопериодический режим кровообращения головного мозга рассматривался в работе [60].

По инициативе нейрохирургов Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко и Института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского была поставлена задача о расчете последствий черепно-мозговых травм. Экспериментальным данным, описывающим последствия черепно-мозговых травм, посвящены хорошо известные в нейрохирургии работы [54, 130]. Также вопросам математического моделирования последствий черепно-мозговых травм были посвящены работы [1-3].

К проблеме математического моделирования травматологических процессов относится задача о залечивании ран. Численному изучению этого процесса посвящены работы [72, 161], в которых получено количественное описание динамики залечивания резаной раны кожного покрова человека. Важнейшей областью в травматологии является проблема математического моделирования движения ног человека при ходьбе с целью построения ортопедических протезов, имитирующих

их движение. Авторы работы [101] не только строят такие модели, но и реализуют их.

Перспективным направлением вычислительной медицины представляется компьютерная реализация виртуальных хирургических операций и предсказания их последствий. Так, в работе [32] представлено численное моделирование операций литотрипсии. Целью этих исследований было найти режимы работы литотриптора (длительность и интенсивность импульса, количество импульсов), при которых фрагменты разрушенного камня были бы достаточно малыми для выведения из организма естественным путем. Для этого численно исследовалась картина распространения акустического импульса в теле и в камне, а также решалась задача его разрушения. Другой пример — моделирование офтальмологической операции экстракции катаракты [79, 65].

Важным приложением вычислительной медицины являются проблемы предсказания динамики развития онкологических заболеваний, то есть развития опухолей, в том числе с учетом кровообращения. Для их численного решения используются уравнения гидродинамики, уравнения типа реакция-диффузия. Численное моделирование этих процессов проводится в работах [6, 157]. С помощью нелинейных уравнений параболического типа (реакция-диффузия) проводится также и численное моделирование процессов структурообразования в активных биосредах, колониях бактерий, микроорганизмов (например, Esherichia coli, Distyostelium discoicleum). Этим задачам посвящены работы [55, 75, 142, 164], в которых численно решаются двух- и трехмерные динамические задачи об образовании таких структур. Задачи структурообразования при свертывании крови и тромбообразовании рассматривались в работах [29, 55].

При изучении некоторых медицинских процессов необходимо численно решать жесткие системы обыкновенных дифференцированных уравнений, например, при моделировании протекания химических реакций, что представляет собой самостоятельную проблему, которой посвящена обширная литература [78, 102, 105].

Методы математического моделирования широко применяются в описании процессов свободно-радикального окисления и регуляции агрегатного состояния крови. Общей целью данных исследований было выявление и анализ механизмов регуляции свертывания крови при помощи математических моделей.

Предложены оригинальные математические модели свертывания крови, активированного по внешнему пути, количественно описывающая процесс свертывания как в гомогенной, так и в пространственной экспериментальных постановках. В качестве объекта модели-

рования были выбраны две экспериментальные модели гемостаза. Первой моделью был тест генерации тромбина, в котором свертывание в плазме или в цельной крови активируется тканевым фактором (ТФ) и регистрируется изменение активности тромбина со временем. Второй моделируемой системой была разработанная в лаборатории физической биохимии ГНЦ РАМН методика по исследованию пространственного формирования фибринового сгустка в тонком, неперемешиваемом слое рекальцифицированной плазмы при активации свертывания монослоем клеток, экспрессирующих ТФ. Практическое применение разработанной модели заключалась в том, что с ее помощью автором был проведен анализ чувствительности и информативности теста генерации тромбина, показано различие механизмов работы внутреннего и внешнего путей в фазе распространения свертывания: установлено, что активированный фактор Х производится внутренней теназой, тогда как фактор IX активируется по внешнему пути и распространяется в пространстве путем диффузии, оценен вклад ТФ-зависимого и ТФ-независимого механизмов действия препарата NovoSeven в нормализацию генерации тромбина в плазме больных гемофилией и показано, что при физиологических условиях главным является вклад ТФнезависимого механизма, представлено теоретическое обоснование терапевтической эффективности гипердоз препарата NovoSeven, был предсказан эффект локализации фибринового сгустка в присутствии тромбомодулина, подтвержденный экспериментом. Также в этой работе Пантелеевым М.А. было экспериментально показано, что фактор VIIIa связывает фактор X на фосфолипидных мембранах и регулирует его доставку к ферменту в реакции, катализируемой внутренней теназой, предложен механизм регуляции внешнего пути свертывания крови ингибитором пути тканевого фактора.

В дальнейшем были разработаны алгоритмы анализа сложных сетей биохимических реакций, основанный на применении функционально-ориентированного анализа чувствительности в комбинации с анализом временной иерархии процессов в системе, построена детальная математическая модель свертывания крови, превосходящая существующие аналоги корректностью описания биохимии свертывания и успешно прошедшая тестирование сравнением с большим набором экспериментальных данных [69].

Построенные модели описывают процессы свертывания крови либо в точечной, либо в пространственной системе. В частности, вариант модели для свертывания в точечной системе представляет собой систему из 24 обыкновенных уравнений, выписанных на основании закона действующих масс. Переменными модели служат концентра-

ции шести ферментов (факторы VIIa, IXa, Xa, IIa, XIa, активированный протеин C), шести зимогенов (факторы VII, IX, X, II, XI, протеин C), двух активных кофакторов (Va, VIIIa) и двух их предшественников (V, VIII), двух стехиометрических ингибиторов (AT-III и TFPI), трех белков других классов (ТГ, фибрин, фибриноген) и трех комплексов (VIIa-TF, VII-TF, Xa-TFPI). Для некоторых видов расчетов в модель включались иные компоненты: тромбомодулин, комплексы и реакции с его участием; активация тромбоцитов. При построении модели сначала описывались отдельные реакции и простые системы из нескольких очищенных белков, вплоть до достижения согласия с экспериментом. Затем моделируемые системы постепенно усложнялись, постоянно сопоставляясь с экспериментом. Диапазон параметров модели ограничивался экспериментально измеренными значениями. Юстирования констант не проводилось, лишь в некоторых случаях осуществлялся выбор между несколькими значениями, сообщавшимися разными группами. Конечная версия модели подверглась проверке путем сравнения с большим набором экспериментальных данных. В точечном случае математическая модель интегрировалась численно с использованием солвера ode45 в MATLAB, версия R2008a (The MathWorks, Natick, MA, USA). Задача интегрирования системы уравнений в частных производных решалась вложенным методом Рунге-Кутты-Фельберга порядка 2(3). Численная схема реализована с помощью программы, написанной на Watcom C/C++ 10.0. [69].

С использованием математических моделей и экспериментальных данных выявлен механизм и динамика порогового поведения системы свертывания крови, экспериментально показана новая роль фактора VIII в регуляции доставки субстрата к ферменту в комплексе внутренней теназы, впервые построена детальная модель мембраннозависимой реакции, катализируемой комплексом внутренней теназы, выявлен механизм, с помощью которого внутренняя теназа регулирует пространственную динамику свертывания крови, теоретически предсказана и экспериментально обнаружена локализация пространственного роста тромба in vitro; показано, что она определяется путем протеина С, установлено преимущественное связывание компонентов внутренней теназы с малой субпопуляцией, формирующейся при активации тромбоцитов [67-69, 97, 144, 145, 165, 160].

Таким образом, с помощью математического моделирования выявлен новый режим регуляции внешнего пути ингибитором пути тканевого фактора, путем теоретических и экспериментальных исследований влияния препаратов Агемфил А, Коэйт DVI, НовоСэвен на динамику свертывания крови пациентов с гемофилией A in vitro установ-

лены зависимости их эффективности от дозы, выявлены механизмы действия, предложены стратегии по оптимизации терапии, показано, что в системе свертывания крови могут быть идентифицированы шесть функциональных модулей и соответствующих им функций [69].

Создание математических моделей свободно-радикальных процессов, а также работы в организме антиоксидантных систем отражено в ряде публикаций. Измайловым Д.Ю. и соавторами была создана компьютерная программа для расчетов кинетики химических реакций, в которой реализован набор функций, облегчающих процесс математического моделирования, на основе экспериментальных данных хемилюминесценции суспензии фосфолипидных липосом определена минимальнодостаточная математическая модель Fe-индуцированного перекисного окисления липидов, изучено влияние 20 комбинаций реакций антиоксидантного действия на кинетику хемилюминесценции (рассмотрены 4 реакции молекулы антиоксиданта и 5 реакций радикала антиоксиданта), на основе анализа реакций антиоксидантого действия предложена методика математического моделирования действия антиоксидантов и определения эффективных констант скоростей реакций[42, 43, 103]. С использованием этой метолики проведено математическое моделирование действия антиоксидантов α-токоферола, β-каротина, ионола, аскорбиновой кислоты, ликопина и ЭДТА. Для всех исследуемых жирорастворимых антиоксидантов (α-токоферол, β-каротин, ионол и ликопин) соответствие экспериментальных данных и математической модели было получено при использовании реакций взаимодействия с липидными радикалами. В ходе математического моделирования были определены значения эффективных констант скоростей этих реакций. Было показано, что в ряду жирорастворимых антиоксидантов происходит рост значений эффективных констант скоростей реакций в следующем порядке: ликопин < β-каротин < ионол < α-токоферол. При математическом моделировании водорастворимых антиоксидантов (аскорбиновой кислоты и ЭДТА) было показано, что их действие связано с изменением концентрации ионов железа [42].

Работы Хасая Д.А., Субботиной Т.И., Исаевой Н.М. посвящены математическому моделированию патогенетических взаимосвязей между показателями СРО и системы РАСК в случае воздействия на организм ЭМИ КВЧ без экранирования и с экранированием биологического объекта шунгитом с использованием системы дифференциальных уравнений [59, 107]. В данных исследованиях проводился корреляционный анализ между базовыми лабораторными показателями СРО и системы РАСК, составлялись уравнения множественной регрессии, после чего были построены поверхности регрессии и математические

модели. В итоге были получены корреляционные зависимости, свидетельствующие о существовании патогенетической зависимости между высокой активностью коагулянтов и высокой активностью процессов ПОЛ. Методы математического моделирования позволили подтвердить эти зависимости [107].

Попытки применения математического моделирования использования клеточных технологий в биомедицине проводились в 80-х гг. XX века. В исследованиях А.Д.Андреева описываются математические модели восстановления клеток от радиационного поражения (модели восстановления клеток при остром облучении и метод уменьшения эффективной дозы, общая модель восстановления при произвольных условиях облучения, специальные случаи общей модели — модель восстановления при фракционировании, модель восстановления при пролонгированном облучении, а также модель восстановления при облучении короткоживущим изотопом) [4]. Данные исследования показали, что восстановление в клетках можно рассматривать как специальный случай схемы массового обслуживания. Исходя из полученных математических моделей предложено описание восстановления лучевых повреждений в клетках, базирующееся на следующих положениях:

- восстановление осуществляется отдельными каналами (свойство дискретности);
- каждый канал может восстанавливать только одно повреждение (ординарность);
- все каналы фактически одинаковые и работают однотипно (однородность);
- восстановление каждого повреждения происходит независимо от восстановления отдельных повреждений (независимость);
- некоторые повреждения, возникнув, оказываются устойчивыми и восстановлению не поддаются. В работе каналов восстановления возможны случайные отказы (вероятностный характер функционирования канала);
- невосстановленные повреждения вместе с устойчивыми повреждениями образуют необратимый компонент радиационного поражения.

Математическому моделированию динамики селективного размножения клонообразующей популяции аномальных клеток в культуре стволовых клеток человека посвящены Работы М.С.Виноградовой и соавторов [61]. Целью данных исследований было спрогнозировать динамику размножения в культуре аномальных злокачественных клеток, которые могут появляться in vitro в силу естественной изменчивости и обладать селективным преимуществом, что может привести к трансформации стволовых клеток из нормального состояния в злокачественную форму. Рассматривалась культура клеток, в которой различают нормальные и аномальные (анеуплоидные) клетки. При разработке математической модели были приняты следующие допущения: клеточная популяционная система является изолированной и имеет значительную численность; влияние фактора плотности посева клеток не учитывается; параметры математической модели считаются постоянными. При посеве все клетки считаются нормальными. В процессе размножения нормальная клетка может погибнуть, может выжить и не разделиться, может выжить, разделиться и остаться нормальной, может выжить, разделиться и стать аномальной. При дальнейшем развитии популяции аномальные клетки могут погибнуть, могут выжить и не разделиться, и могут разделиться, оставаясь при этом аномальными. Методами численного моделирования была исследована динамика клеточных популяций, установлены значения параметров модели, при которых реализуются различные сценарии: экспоненциального роста числа нормальных клеток, стабилизации численности популяций, подавления популяции нормальных клеток аномальными и др. Проведено сравнение с экспериментом, показавшее адекватность модели. Построенная при данных исследованиях математическая модель позволяет рассчитать численность нормальных и аномальных клеток, находящихся в момент времени t в k-м состоянии митоза [19].

Имитационному моделированию кинетики популяций нормальных и облученных клеток посвящены Работы Зорина А.В. и соавторов [35, 36]. Предложенная в работе имитационная модель позволила осуществить воспроизведение и интерпретацию комплекса радиобиологических феноменов:

- колебаний выживаемости синхронизированных клеток при их облучении в различные моменты времени после синхронизации и увеличение размаха этих колебаний с ростом дозы облучения;
- репарации клеток от сублетальных радиационных повреждений;
- репарации клеток от потенциально летальных радиационных повреждений;
- репарации потенциально летальных повреждений в условиях фракционированного облучения культуры клеток в стационарной фазе роста:
- различий в выживаемости клеток в культуре при облучении в экспоненциальной и стационарной фазах роста.

Было установлено, что кривая, отражающая увеличение выживаемости клеток с ростом срока их пребывания в покоящемся состоя-

нии после однократного облучения достигает плато по завершении репарации потенциально летальных повреждений. Дальнейший рост этой кривой обусловлен селекцией клеток, которая является следствием репродуктивной и интерфазной гибели части клеточной популяции. Вклад механизма селекции важно учитывать и при интерпретации опытов, направленных на исследование изменений выживаемости клеток при фракционировании дозы облучения. Количественная оценка этого вклада может быть осуществлена с помощью предложенной в работе имитационной модели.

Имитационные эксперименты, направленные на воспроизведение кривых выживаемости (кривых «доза-эффект») и кинетики репарации потенциально летальных повреждений при облучении культуры клеток LICH в экспоненциальной и стационарной фазах роста, позволили установить следующий факт: покоящиеся клетки могут обладать одновременно как большей чувствительностью к радиационному воздействию, так и большей выраженностью пострадиационной репарации, чем активно пролиферирующие клетки [35].

# 1.2. Применение принципа «золотого сечения» в медико-биологических исследованиях

Последние десятилетия были отмечены всплеском интереса к применению закона «золотого сечения» в математическом моделировании в медицине и биологии. В медико-биологических исследованиях 70-90-х гг. показано, что в природе всюду проявляет себя «золотая пропорция» как характеристика соразмерности и гармоничности живых систем. «Золотое сечение», числа Фибоначчи и пентагональная симметрия являются бесспорным элементом роста живых существ [14, 17, 76, 77, 80, 100]. В публикациях [27, 58, 98, 159] указывается, что организм человека имеет множество подсистем, открытых и относительно замкнутых, подведение «порции» внешней энергии к которым может выборочно возбуждать ее определенные структуры. Этот основной принцип резонанса реализован природой в работе нашего организма — своеобразной нелинейной (фрактальной) конструкции, богатой «золотыми пропорциями».

Проблемы «золотого сечения» в медицине нашли отражение в разнообразных публикациях [30, 46, 76, 84, 86, 92, 93, 99, 114, 115, 120, 155]. «Золотое сечение» обнаружено при исследовании сердечнососудистой системы (В.Д. Цветков, Н.В. Дмитриева, А.М. Жирков, А.Г. Суббота), в системе крови (К.С. Симонян, В.Н. Кидалов, А.Г. Суббота, С.В. Петухов), при анализе биоэлектрической активности

больших полушарий головного мозга (А.А. Соколов, Я.А. Соколов). «Золотые пропорции» получены при изучении строения тела человека (С.В. Петухов, П.Ф. Шапоренко, Ю.И. Гуминский) и центральной нервной системы (Т.А. Свистун, А.Г. Суббота). Авторами всех этих публикаций утверждается, что соответствие соразмерности «золотого сечения» характеризует идеальную норму, к которой стремится функциональная система при обеспечении гомеостаза. В связи с этим принципы «золотого сечения» очень важны в области патологии, так как позволяют оценить функциональные сдвиги при диагностике и терапии заболевания. Кроме того, принцип ЗС может быть связан с проблемой «отхода» от принципа симметрии мозга и некоторых органов. В ряде публикаций, например [93], был поставлен вопрос, нельзя ли понять проблему односторонне расположенных главных органов (сердце, печень) с позиций закона «золотого сечения».

Гармонические отношения в системе крови были описаны во многих работах. Э.М.Сороко показал [87], что форменные элементы крови сбалансированы по объему в пропорции, близкой к «золотой». К.С.Симоняном было установлено [84], что объем циркулирующей крови и плазменный объем находятся в отношении 5:3, а плазменный объем относится к глобулярному объему как 3:2. Это же отношение получается для альбуминов и глобулинов. Все указанные отношения близки к числу Фибоначчи. Гармонический анализ эритрона был проведен В.Н. Кидаловым [45-47]. Нормальный зрелый эритроцит – это симметричный двояковогнутый диск, заполненный гемоглобином. Диаметр этого диска у млекопитающих группируется возле величин 3-5-8 мкм, то есть чисел Фибоначчи. Толщина диска в центральной вогнутой части может изменяться в пределах от 40 до 60 % толщины тора. Диапазон этих колебаний близок к «золотой» пропорции. Гармонические размеры эритроцита также совпадают с числами Фибоначчи. В работе [45] было рассмотрено более 40 конфигураций трансформированных эритроцитов и показано, что распределение эритроцитов по их конфигурациям в норме соответствует «золотой» пропорции. Установлено, что у человека и четырех видов лабораторных животных количество дискоцитов в крови близко к «золотому» числу 61,8 %, на остальные трансформированные эритроциты приходится 38,2 % (второе «золотое» число). При этом процентное распределение трансформированных эритроцитов также соответствует ряду Фибоначчи. Кроме того, в приведенных выше работах был вычислен ряд вурфов, характеризующих гармонические отношения в системе крови. Их значения сравнивались с величиной «золотого» вурфа  $W = \Phi^2/2 = 1,309$ , который был впервые введен С.В. Петуховым [76]. В целом «сверхподвижная»

кровь в течение всей жизни обеспечивает общую двигательную (локомоторную) активность организма, которая по данным А.Г. Субботы основана на «золотых» пропорциях двигательных актов [27, 50]. Замечено, например, что лишь при оптимальном кровоснабжении мышечное волокно имеет временное соотношение фазы расслабления и сокращения, близкое к «золотой» пропорции [27].

Большую роль играет принцип «золотого сечения» в физиологии состояния сердечно-сосудистой системы. Анализ электрокардиограммы показывает, что при частоте сердечных сокращений в 1 Гц продолжительность электрической систолы и диастолы с точностью до второго знака после запятой совпадает с «золотыми» числами 0,382 и 0,618 [93]. В.Д. Цветков проанализировал зависимость электрической систолы и диастолы между собой, а также их зависимость от «золотого сечения» [110-115, 169]. Он установил общий закон связи электрической и механической систол у животных при различной частоте сердечных сокращений и параметров «золотого сечения», на основании чего выделил так называемые «зоны оптимума» (пределы отклонения исследуемых параметров от идеальных составляют 5-6 %). В.Д. Цветков установил, что у человека и других млекопитающих имеется оптимальная («золотая») частота сердцебиения, при которой длительности систолы, диастолы и полного сердечного цикла соотносятся между собой в пропорции 0,382:0,618:1, то есть в полном соответствии с «золотой» пропорцией.

Н.В. Дмитриевой была построена геометрическая модель ЭКГ здоровых и больных гипертонической болезнью людей [30], которая позволила проанализировать с позиций «золотого сечения» не только длительность интервалов, но и амплитуду зубцов ЭКГ. На основании данной модели можно сделать вывод, что у здоровых людей длительности систолы, диастолы и всего кардиоцикла относятся как 0,388:0,612:1, а продолжительности систолы предсердий, желудочков и общей систолы относятся как 0,4:0,6:1. Таким образом, в двух рассмотренных случаях была получена «золотая» пропорция, отклонение от которой составило не более 5 %.

В 1998 г. В.В. Шкариным было исследовано клиническое соотношение величин систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления. Этому соотношению присвоен термин «структурная точка АД» (СТАД). К настоящему времени известно, что СТАД приближается к «золотому числу» — 0,618 [50]. Большие отличия от пропорции ЗС характерны для нестабильных состояний: пограничной артериальной гипертензии (АГ), тяжелых форм АГ, возможно кризовых форм АГ. В состоянии относительного покоя, т.е. ночью,

отношение ДАД/САД ближе к пропорции ЗС (0,618), нежели днем, когда на АД действует гораздо больше возмущающих факторов [50, 121]. П.П. Черныш установил, что отношения величины САД к ДАД, САД к частоте сердечных сокращений (ЧСС), пульсового АД к ДАД также относятся друг к другу в «золотой» пропорции [116, 117]. При анализе фонокардиограммы также получается интервальная последовательность, близкая к «золотой» пропорции, которая проанализирована в работе [93]. В качестве примера приводится ФКГ из «Атласа практической фонокардиографии» Ю.М. Бала [7], согласно которой «у здорового человека между I и II тонами имеется интервал около 10 мм, а между II и I — около 16 мм, то есть соответствует числу Ф».

А.Г. Суббота в работе [93] обращает внимание на действие закона «золотого сечения» в системе дыхания. На основании спирограммы человека, взятой из работы И.С. Бреслава [15], он показывает, что отношение длительности фазы выдоха и фазы вдоха близко к «золотой» пропорции.

Наличие «золотого сечения» в некоторых показателях электрических колебаний мозга было впервые отмечено А.А. и Я.А. Соколовыми [86]. Эмоциональному возбуждению мозга соответствует гаммаритм с граничными частотами 35-55 Гц, умственной работе отвечает бета-ритм с граничными частотами 14-35 Гц, при появлении неприятности или опасности в мозге доминирует тета-ритм с частотой 4-7 Гц, что в среднем соответствует 5 Гц. Для состояния спокойного бодрствования характерен альфа-ритм с частотами колебаний от 8 до 13 Гц, а наиболее медленные колебания с частотой 1,5-4 Гц (дельта-ритм) характерны для состояния сна. Таким образом, граничные частоты ритмов почти точно отвечают числам Фибоначчи. Отклонения граничных частот от чисел Фибоначчи находятся в пределах точности эксперимента. Наличие «золотого сечения» в функциональной организации высших отделов головного мозга человека подтверждается не только психофизиологическими методами, но и объективной регистрацией колебаний ЦНС [93].

# Правило «золотого сечения», как показатель равновесного состояния в условиях необратимого патологического процесса

Следует отметить ряд исследований, проведенных на кафедре медико-биологических дисциплин лечебного факультета Тульского государственного университета [33, 34, 50, 53, 85, 89, 94]. Данные работы посвящены проблеме использования правила «золотого сечения» в качестве способа интерпретации полученных результатов с медико-

биологической точки зрения. Согласно исследованиям, проведенным в лаборатории указанной кафедры, приложение правила «золотого сечения» к задачам обработки результатов в экспериментальной электромагнитобиологии, оказалось чрезвычайно эффективным [50]. В публикациях [53, 94] приводятся результаты научных работ, целью которых являлось изучение соблюдения равновесного состояния в условиях развития необратимого патологического процесса при сочетанном воздействии ЭМИ КВЧ и нефротоксического антибиотика гентамицина. Данное исследование проводилось на четырех группах лабораторных животных. Крысам первой группы вводили внутримышечно гентамицин, а также подвергали их воздействию КВЧ-излучения. Крысы второй группы подвергались только воздействию ЭМИ КВЧ, а третьей - только введению гентамицина. Четвертая группа животных - контрольная. С использованием правила «золотого сечения» проводилось сравнение соотношения между площадью полости, площадью ядер и площадью нормальной цитоплазмы тканей почек крыс всех исследуемых групп. Исследование позволило установить, что к «золотому сечению» приближается большинство отношений между морфометрическими и функциональными показателями в контрольной группе и в группе крыс, подверженных сочетанному воздействию ЭМИ КВЧ и гентамицина, из чего следует, что «золотое сечение» типично не только для показателей нормы, но и для показателей, отражающих формирование равновесного состояния в условиях сформировавшегося необратимого патологического процесса [53, 94].

Целью следующего исследования, проведенного на кафедре медико-биологических дисциплин лечебного факультета Тульского государственного университета, было изучение соблюдения правила «золотого сечения» как критерия гармоничного состояния в биологических системах при помощи оценки тяжести морфологических изменений в тканях почек лабораторных мышей, подверженных воздействию магнитных полей различных режимов. Результаты проведенного исследования подтверждают предположение о том, что закон «золотого сечения» соблюдается не только в условиях нормы, но и при формировании тяжелых патологических процессов. Данное явление связано с тем, что биологическая субстанция максимально стремится к состоянию равновесия в условиях сформировавшегося необратимого патологического процесса и характеризуется минимальной свободной энергией и, как следствие, высоким уровнем энтропии, соответственно такая равновесная, но патологическая система будет подчиняться правилу «золотого сечения», либо стремиться к нему. Напротив, в условиях развивающегося патологического процесса, сопровождающегося высокой активностью реакций компенсации, формируется неравновесная система с высоким уровнем свободной энергии и относительно низкой энтропией по сравнению как со стабильной системой в условиях нормы, так и с системой, подверженной необратимым патологическим изменениям [34, 85].

В публикациях [33, 50, 89] приводятся данные исследований по сравнению биохимических и иммунологических показателей крови в норме и при патологии печени для контрольной группы и для пяти групп больных (больные с хроническим активным гепатитом вирусной этиологии, больные с хроническим персистирующим гепатитом вирусной этиологии, больные с циррозом печени вирусной этиологии, больные желчнокаменной болезнью и микросфероцитарной гемолитической анемией и больные с алкогольными поражениями печени в форме хронического персистирующего гепатита и жировой дистрофии). Вначале у всех исследуемых пациентов сравнивались основные биохимические показатели, отражающие развитие гепатоцеллюлярной недостаточности: общий белок, альбумины, глобулины. Также рассматривались показатели, характеризующие уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови. Анализ соотношения данных показателей позволил сделать вывод о том, что правило «золотого сечения» соблюдается только в контрольной группе, следовательно, правило «золотого сечения» в данном случае связано с идеальной нормой в организме, всякие же отклонения от этой нормы приводят к нарушению этого правила [33]. Далее была поставлена цель установить для каждой группы пациентов, находится ли система биохимических и иммунологических показателей в устойчивом равновесном состоянии. Для этого вычислялась относительная информационная энтропия для маркеров воспалительного синдрома, а также синдромов холестаза и цитолиза. Значения, полученные в контрольной группе, сравнивались с соответствующими значениями, вычисленными для пяти указанных выше групп пациентов с заболеваниями печени, при этом учитывалось соответствие значения относительной энтропии не только «золотому сечению», но и «обобщенным золотым сечениям». Анализ относительной энтропии, полученной для маркеров воспалительного синдрома, а также для синдромов холестаза и цитолиза позволил подтвердить полученный в предыдущих исследованиях вывод о стремлении биологической субстанции к состоянию равновесия не только в норме, но и в условиях сформировавшегося необратимого патологического процесса [89].

Анализ литогенных свойств желчи и исследование вурфов, характеризующих кристаллы и собственно структуру желчных камней, для тех же пяти групп пациентов (больные с хроническим активным гепати-

том вирусной этиологии, больные с хроническим персистирующим гепатитом вирусной этиологии, больные с циррозом печени вирусной этиологии, больные желчно-каменной болезнью и микросфероцитарной гемолитической анемией и больные с алкогольными поражениями печени в форме хронического персистирующего гепатита и жировой дистрофии) показал, что правилом «золотого сечения» можно адекватно описать зависимости между литогенными свойствами желчи и тяжестью морфологических изменений в печени. Было установлено, что «золотая» пропорция имеет место как при анализе состава желчи в норме, так и при анализе характеристик литогенных свойств желчи [50].

Исходя из проведенного обзора отечественной и зарубежной литературы можно заключить, что методы математической биологии и биоинформатики широко применяются в медицине, однако сведения о применении этих методов для исследования процессов СРО и системы РАСК в организме с гипоплазией ККМ, вызванной введением цитостатиков, отсутствуют. В настоящей работе предпринято подробное изучение процессов СРО и системы РАСК в условиях введения в организм фторурацила, в том числе при последующем изолированном и сочетанном в различных комбинациях воздействии модулирующих факторов – стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ, путем сравнения силы биологических эффектов данных факторов, корреляционного и регрессионного анализа между базовыми лабораторными показателями, построения и решения дифференциальных уравнений, а также при помощи исследования распространения законов «золотого сечения» и «золотого вурфа» при анализе показателей.

### Глава 2

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При выполнении исследования была составлена программа, сформулированы ее цели, задачи, определены объект, объем и методы исследования.

## 2.1. Объект исследования

Экспериментальные исследования выполнены на беспородных крысах обоих полов в возрасте от 3 до 6 месяцев. Выбор указанных животных обусловлен тем, что на крысах хорошо моделируется изучаемая патология и они не требуют особых условий содержания [49]. Модедирование у животных экспериментальной гипоплазии ККМ проводилось путем внутривенного введения им фторурацила 0,1 мл.

### 2.2. Методы исследования

Для решения поставленных задач и достижения цели работы все животные были разделены на следующие экспериментальные группы:

- Первая группа животных, контрольная, это крысы, содержащиеся в стандартных условиях вивария [49, 62].
- Животным второй группы внутривенно вводили фторурацил 0,1 мл.
- Животным третьей группы внутривенно вводили фторурацил 0,1 мл, после чего вводили аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, полученные из подкожного жира. Стволовые клетки для проведения экспериментов были предоставлены ГУП «НИИ Новых медицинских технологий», г. Москва.
- Четвертая группа животных одновременно с внутривенным введением цитостатика фторурацила 0,1 мл подвергалась воздействию электромагнитных полей миллиметрового диапазона частотой 37 ГГц, мощностью 0,3 мВт/см². Продолжительность однократного облучения составила 30 минут, суммарное время воздействия составило 180 минут.
- Животным пятой группы внутривенно вводили фторурацил 0,1 мл, аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, полученные из подкожного жира, кроме того, их подвергали воздействию электромагнитных полей миллиметрового диапазона частотой 37 ГГц, мощно-

стью 0,3 мВт/см<sup>2</sup>. Продолжительность однократного облучения составила 30 минут, суммарное время воздействия составило 180 минут.

- Животным шестой группы внутривенно вводили фторурацил 0,1 мл, после чего подкожно вводили фитомеланин 1,0 мл.
- Седьмая группа животных подвергалась внутривенному введению фторурацила 0,1 мл, подкожному введению фитомеланина 1,0 мл, а также воздействию ЭМИ КВЧ частотой 37 ГГц, мощностью 0,3 мВт/см². Продолжительность однократного облучения составила 30 минут, суммарное время воздействия составило 180 минут.
- Восьмая группа животных подвергалась внутривенному введению фторурацила 0,1 мл, подкожному введению фитомеланина 1,0 мл и введению аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из подкожного жира.
- Девятая группа животных подвергалась внутривенному введению фторурацила 0,1 мл, подкожному введению фитомеланина 1,0 мл, введению аллогенных мезенхимальных стволовых клеток, полученных из подкожного жира, и воздействию электромагнитных полей миллиметрового диапазона частотой 37 ГГц, мощностью 0,3 мВт/см². Продолжительность однократного облучения составила 30 минут, суммарное время воздействия составило 180 минут.

На седьмые сутки по окончании каждой серии экспериментов у всех животных после их усыпления посредством эфира производилось взятие для проведения исследований гистологического материала: красного костного мозга, селезенки и печени, а также крови. Гистологический материал фиксировали в 10 %-ном растворе формалина с последующим приготовлением и окраской гематоксилином и эозином по стандартной методике. Печень использована в морфологическом исследовании как орган, участвующий в эмбриональном гемопоэзе, и как орган, относящийся к ретикуло-эндотелиальной системе. Мофрологическая оценка гистологического материала выполнялась на микроскопе Nikon Eslip CE-400 при максимальном увеличении 6х600.

В крови животных по стандартным методикам исследовались показатели, отражающие состояние гуморальных факторов гемостаза и состояние свободно-радикальных процессов [26, 48, 91]. Состояние гуморальных факторов гемостаза оценивалось по следующим показателям: время свертывания крови, время рекальцификации, концентрация фибриногена и растворимого фибрина, продукты деградации фибрина, концентрация гепарина, активность антитромбина III, активность плазмина. Уровень свободно-радикальных процессов оценивался на основании активности оксидантов и антиоксидантной защиты. В качестве исследуемых показателей определяли уровень гидроперекисей липидов, концентрацию малонового диальдегида, антиокислительную активность плазмы, активность каталазы и супероксиддисмутазы.

# 2.3. Методы математической обработки результатов эксперимента

Корреляционный и регрессионный анализ между базовыми лабораторными показателями СРО и системы РАСК. Решение дифференциальных уравнений. Для математической обработки и анализа информации в работе использовались методы математической статистики, такие, как корреляционный анализ, а также составлялись линии регрессии, которые позволяют предсказывать значения одного из показателей по ряду других показателей.

В работе был проведен корреляционный анализ, позволяющий установить сильную зависимость между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов, и показателями ПОЛ. Вычислялся коэффициент корреляции, который служит мерой линейной взаимосвязи между двумя измеряемыми величинами. Он может принимать значения между +1 и -1. Если он равен нулю, то линейная связь между показателями x и y отсутствует. Если он равен +1 или -1, то связь строго линейная. В работе использовалась примерная шкала для коэффициента корреляции, позволяющая судить о тесноте связи между признаками. Если коэффициент корреляции принимал значения 0,5...0,6, то связь считалась средней; значение, меньше чем 0,5, указывало на слабую связь и лишь при значении коэффициента корреляции, превышающего 0,7, можно было судить о сильной связи. Вычислялся коэффициент корреляции Пирсона по формуле

$$r_{xy} = \frac{\sum (x_i - \overline{x})(y_i - \overline{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \overline{x})^2 \sum (y_i - \overline{y})^2}},$$

где  $x_i$  – значения, принимаемые в первой выборке X;  $y_i$  – значения, принимаемые во второй выборке Y; x – среднее значение по X; y – среднее значение по Y.

Регрессионный анализ, примененный в работе, позволил построить ряд регрессионных моделей с определенными значениями параметров модели (коэффициентов при независимых переменных) и использовать их для предсказания или прогнозирования значений зависимой переменной при новых значениях независимых переменных. Построенные в работе регрессионные модели позволяют прогнозировать значения ряда показателей в зависимости от воздействия на организм исследуемых модулирующих факторов: ЭМИ КВЧ, стволовых клеток и фитомеланина. При этом для каждой из регрессионных моделей вычислялся коэффициент детерминации, который показывает, какая доля вариации одного признака зависит от варьирования другого признака. Осуществлялась проверка гипотезы об адекватности модели имеющимся наблюдениям.

Уровни значимости, или вероятность ошибки, допускаемой при оценке статистических гипотез, рассматриваемых в работе, принимались следующие:

5 %-ный уровень значимости (вероятность ошибочной оценки P=0,05), 1 %-ный (P=0,01)и 0,1 %-ный (P=0,001).

Обработка данных проводилась с использованием пакетов статистических программ *Statistica 5.0 for Windows, Statistica 6.0 for Windows*, а также пакета *MS Excel*.

Патогенетические особенности формирования экспериментальной гипоплазии ККМ, в том числе при воздействии на организм модулирующих факторов, отражены в работе с помощью систем линейных однородных дифференциальных уравнений. При решении этих систем использовался видоизменённый метод Эйлера.

Согласно этому методу, система вида

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n, \\ \frac{dx_2}{dt} = a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n, \\ \frac{dx_n}{dt} = a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nn}x_n. \end{cases}$$

может быть записана в виде одного матричного дифференциального уравнения:

$$\frac{dX}{dt} = A \cdot X.$$

Здесь

$$A = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{pmatrix}, \qquad X = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{pmatrix}, \qquad \frac{dX}{dt} = \begin{pmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \frac{dx_2}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} \end{pmatrix}$$

Решение системы в работе находилось в следующем виде:

$$x_1 = p_1 e^{\lambda t}, x_2 = p_2 e^{\lambda t}, ..., x_n = p_n e^{\lambda t}.$$

Осуществлялась подстановка значений  $x_1$ ,  $x_2$ , ...,  $x_n$  в систему дифференциальных уравнений, вследствие чего была получена система линейных алгебраических уравнений относительно  $p_1$ ,  $p_2$ , ...  $p_n$ :

$$\begin{cases} (a_{11} - \lambda)p_1 + a_{12}p_2 + \dots + a_{1n}p_n = 0, \\ a_{21}p_1 + (a_{22} - \lambda)p_2 + \dots + a_{2n}p_n = 0, \\ a_{n1}p_1 + a_{n2}p_2 + \dots + (a_{nn} - \lambda)p_n = 0. \end{cases}$$

Система имела ненулевое решение, поэтому для определения значения  $\lambda$  в работе использовалось уравнение n-й степени

$$\begin{vmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \dots & a_{2n} \\ \hline a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Последнее уравнение является характеристическим уравнением матрицы A и в то же время характеристическим уравнением системы. Определялись корни  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ , ...,  $\lambda_n$  характеристического уравнения, которые являются характеристическими числами матрицы А. Каждому характеристическому числу соответствовал свой собственный вектор.

Пусть характеристическому числу  $\lambda_k$  соответствует собственный вектор ( $p_{1k}, p_{2k}, ..., p_{nk}$ ), где k=1, 2, ..., n.

Тогда система дифференциальных уравнений имеет п решений (фундаментальную систему решений):

1-е решение, соответствующее корню  $\lambda = \lambda_1$ :

$$x_{11}=p_{11}e^{\lambda_1 l},\, x_{21}=p_{21}e^{\lambda_1 l},\, \dots,\, x_{n1}=p_{n1}e^{\lambda_1 l};$$
 2-е решение, соответствующее корню  $\lambda=\lambda_2$ :

$$x_{12} = p_{12}e^{\lambda_2 t}, x_{22} = p_{22}e^{\lambda_2 t}, ..., x_{n2} = p_{n2}e^{\lambda_2 t}$$

Аналогично n-е решение, соответствующее корню  $\lambda = \lambda_n$ :

$$x_{1n} = p_{1n}e^{\lambda_n t}, x_{2n} = p_{2n}e^{\lambda_n t}, ..., x_{nn} = p_{nn}e^{\lambda_n t}.$$

На основании представленных результатов получалось общее решение системы дифференциальных уравнений:

$$x_1 = C_1 x_{11} + C_2 x_{12} + \dots + C_n x_{1n},$$
  

$$x_2 = C_1 x_{21} + C_2 x_{22} + \dots + C_n x_{2n},$$
  

$$x_n = C_1 x_{n1} + C_2 x_{n2} + \dots + C_n x_{nn}.$$

Оценка базовых лабораторных показателей СРО и системы РАСК с точки зрения законов «золотого сечения» и «золотого вурфа». Для лабораторных показателей СРО и системы РАСК, полученных в результате экспериментов, проводилась оценка их сочетаний в различных соотношениях с точки зрения близости к классическому «золотому сечению», обобщенным «золотым сечениям» и «золотому

вурфу», в том числе при помощи вычисления относительной энтропии. Энтропия вычислялась по формуле

$$H = -\frac{1}{\log n} \sum_{i=1}^{n} P_{i} \log P_{i}, (1)$$

где n — число частей,  $P_i$  — веса частей.

Близость полученных результатов к классическому «золотому сечению» (приложение 1) расценивалась как близость к норме. В свою очередь, близость результатов к обобщённым «золотым сечениям» (приложение 2) ставили в зависимость с понятием устойчивости системы, а близость к «антиузлам» (приложение 3) – с понятием неустойчивости системы, с ее неравновесным состоянием.

Вычисление вурфа по полученным в ходе экспериментов показателям, который применяется для характеристики трёхчленных блоков, проводилось по формуле

$$W = \frac{(A+B)(B+C)}{B(A+B+C)}, (2)$$

где A – наибольший трёхчлен, B – средний трёхчлен, C – наименьший трёхчлен.

В качестве показателей, отражающих зависимость между системами РАСК и СРО, брали растворимый фибрин (С),  $\alpha_2$  — макроглобулин (А) и малоновый диальдегид (В). Значение  $W = \frac{\Phi^2}{2} = 1{,}309$ , где

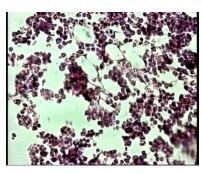
 $\Phi \approx 1,618$  — «золотое» число, принятое называть «золотым вурфом». Близость к нему использовали как близость к показателю нормы для характеристики гармонических отношений в организме.

### Глава 3

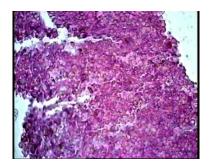
# РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

# 3.1. Изучение активности процессов СРО и системы РАСК в условиях экспериментальной гипоплазии ККМ

На седьмые сутки после начала эксперимента у всех животных второй группы (животные, подверженные введению фторурацила) в тканях ККМ выявлены признаки гипоплазии, характеризующиеся уменьшением количества переходных форм (I-III классов) клеток всех ростков ККМ. Гистологическая картина характеризуется мономорфностью клеточного состава, отсутствием четкой метафазной активности низкодифференцированных клеток, практически отсутствуют переходные клетки миелоидного ростка (рис. 1). Для сравнения приводится микрофотография ткани красного костного мозга животных первой (контрольной) группы (рис. 2).

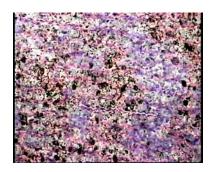


Puc. 1. Микроскопическая картина красного костного мозга крыс второй группы

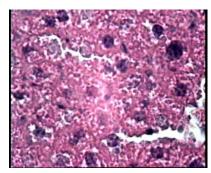


Puc. 2. Микроскопическая картина красного костного мозга крыс первой (контрольной) группы

В других исследуемых тканях (печень, селезенка) также выявлены морфологические изменения, свидетельствующие о поражении их цитостатиками. В ткани селезенки наблюдается гипоплазия лимфоидных фолликулов и уменьшение их количества, резко снижено количество селезеночных макрофагов (рис. 3).



Puc. 3. Микроскопическая картина селезенки крыс второй группы



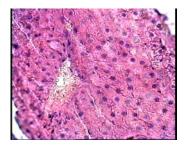
Puc. 4. Микроскопическая картина печени крыс второй группы

В ткани печени наблюдается уменьшение количества купферовских клеток, синусоиды и центральные вены расширены. В просвете синусоидов формируется слайдж-феномен, в просвете центральных вен – микротромбы. Отсутствует инфильтрация портальных полей макрофагами и лимфоцитами. Митотическая активность гепатоцитов во всех зонах классических печеночных долек низкая, двухъядерные гепатоциты отсутствуют (рис. 4).

Для сравнения приведены микрофотографии селезенки и печени животных первой (контрольной) группы (рис. 5-6).



Puc. 5. Микроскопическая картина селезенки крыс контрольной группы



Puc. 6. Микроскопическая картина печени крыс контрольной группы

Изучение активности свободно-радикальных процессов позволило установить, что у животных второй группы по сравнению с первой (контрольной) произошло значительное увеличение концентрации гидроперекисей липидов (с  $1,17\pm0,05$  до  $3,03\pm0,17$  ОЕ/мл) и малонового диальдегида (с  $0,81\pm0,03$  до  $2,03\pm0,15$  мкмоль/л). Эти результаты свидетельствуют о том, что после введения цитостатика происходит активация оксидантных систем организма.

В то же время по сравнению с первой группой у животных второй группы снизились общая антиокислительная активность плазмы (с  $25,48\pm0,40$  до  $17,15\pm0,81$  %), активность каталазы (с  $12,65\pm0,38$  до  $6,40\pm0,29$  мкат/л), активность супероксиддисмутазы (с  $2,04\pm0,17$  до  $1,57\pm0,19$  ОЕ/1 мг белка эритроц.) Данные результаты свидетельствуют о снижении активности антиоксидантных систем при введении в организм цитостатика. Приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней оксидантов и антиоксидантов (рис. 7).

Сравнение показателей, отражающих активность свертывающей и противосвертывающей систем крови животных первой и второй групп, позволило установить, что у крыс, подвергшихся введению фторурацила, по сравнению с контрольными крысами произошло снижение времени свертывания крови (с 120,75±2,17 до 62,25±6,66 с.) и времени рекальцификации плазмы (c 42,75±2,17 до 31,25±3,43 с.). Концентрация фибриногена снизилась с  $10,50\pm0,40$  до  $7,60\pm0,45$  мкмоль/л, а концентрация фибрина возросла с 0,25±0,04 до 0,53±0,06 мкмоль/л. Концентрация продуктов деградации фибрина (ПДФ) возросла с  $43,80\pm0,46$  до  $87,05\pm2,51$  нмоль/л. Концентрация гепарина снизилась с  $0.54\pm0.04$  до  $0.24\pm0.03$  E/л, а активность антитромбина III – с 91,95±0,93 до 76,25±2,62 %. Активность плазмина снизилась с  $9,80\pm0,49$  до  $5,33\pm0,99$  мм<sup>2</sup>. Концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина возросла с 3,93 $\pm$ 0,22 до 5,48 $\pm$ 0,40 мкмоль/л, а концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина – с 39,20±0,56 до 55,98±2,05 мкмоль/л. На рис. 8 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней коагулянтов и антикоагулянтов.

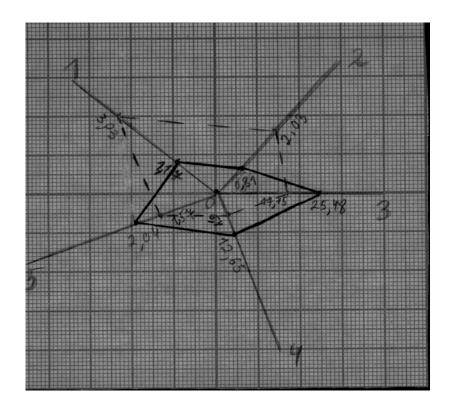


Рис. 7. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных второй группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - показатели контрольной группы;
- 1 уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2 уровень малонового диальдегида, мкмоль/л; 3 уровень антиокислительной активности плазмы,%; 4 уровень каталазы, мкат/л;
- 5 уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/1 мг белка эритроц.

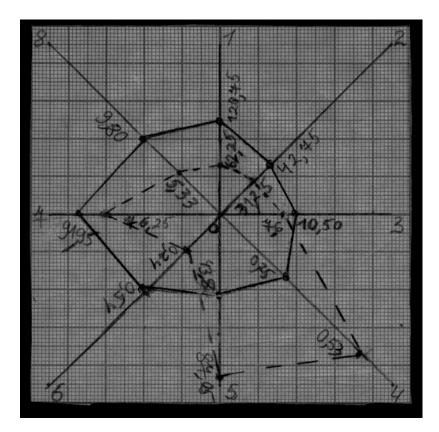


Рис. 8. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных второй группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - \_ показатели контрольной группы;
- 1 время свертывания крови, с.;
- 2 время рекальцификации плазмы, с.;
- 3 концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4 концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5 концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6 концентрация гепарина, Е/л;
- 7 активность антитромбина III, %;
- 8 активность плазмина, мм<sup>2</sup>.

Таким образом, у животных второй группы относительно первой (контрольной) наблюдается тенденция к гиперкоагуляции. Снижение концентрации фибриногена и увеличение концентрации фибрина свидетельствует о повышении скорости третьей фазы коагуляционного гемостаза (переход фибриногена в фибрин). Увеличение концентрации продуктов деградации фибрина говорит об усилении активности системы фибринолиза, то есть о повышенном взаимодействии плазмина с фибриногеном и фибрином. Уменьшение концентрации гепарина, активности антитромбина III и плазмина свидетельствует о снижении активности гепарин-антитромбиновой и плазминоген-плазминовой систем. Под действием фторурацила, введенного внутривенно, у животных второй группы была смоделирована экспериментальная гипоплазия красного костного мозга, сопровождающаяся также морфологическими изменениями в тканях печени и селезенки, свидетельствующими о поражении этих органов цитостатиками, активацией процессов СРО, значительной тенденцией к гиперкоагуляции.

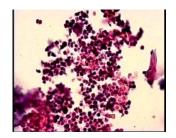
# 3.2. Модулирование процессов в системах СРО и РАСК сочетанным воздействием электромагнитного излучения, стволовых клеток и фитомеланина

У животных третьей экспериментальной группы, которым после введения цитостатика вводились стволовые клетки, на фоне блокады иммунной системы в морфологических препаратах регистрировалась тенденция к усилению пролиферативной активности клеток. В красном костном мозге наблюдается увеличение плюрипотентных клеток и появление переходных клеток, но обращает на себя внимание наличие единичных миелобластов с гипертрофированными палочковидными ядрами, что указывает на нарушение процессов дифференцировки (рис. 9).

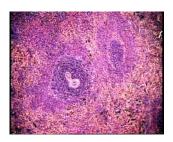
В ткани селезенки выявлено увеличение количества и размеров лимфоидных фолликулов, наблюдаются единичные селезеночные макрофаги, что может свидетельствовать о нарушении дифференцировки моноцитов (рис. 10).

Морфологическая картина ткани печени существенно не отличалась от таковой, полученной у животных второй экспериментальной группы, которым не вводились стволовые клетки. Инфильтрация портальных полей не выражена, в синусоидах появляются единичные купферовские клетки. Сохраняются морфологические признаки нарушения микроциркуляции: стаз и слайдж в синусоидах, сочетающиеся с тромбообразованием в центральных венах. К отличительным морфологическим особенностям следует отнести более выраженную митоти-

ческую активность в гепатоцитах перипортальной зоны и незначительное увеличение количества синусоидальных клеток (рис. 11).



Puc. 9. Микроскопическая картина красного костного мозга крыс третьей группы



Puc. 10. Микроскопическая картина селезенки крыс третьей группы



Рис. 11. Микроскопическая картина печени крыс третьей группы

Таким образом, введение стволовых клеток оказало модулирующий эффект на восстановление клеточного субстрата в ККМ и в селезенке, значительно в меньшей мере – в печени. Однако в морфологических препаратах ККМ и селезенки наблюдаются признаки нарушения дифференцировки клеток, в печени уровень пролиферации и дифференцировки клеток остается существенно низким, сохраняются нарушения микроциркуляции.

При исследовании уровня активности СРО в третьей группе экспериментальных животных были получены следующие результаты. Концентрация гидроперекисей липидов составила  $(2,26\pm0,12)$  ОЕ/мл, малонового диальдегида —  $(1,33\pm0,06)$  мкмоль/л, антиокислительная активность плазмы —  $(20,05\pm0,59)$  %, активность каталазы —  $(9,95\pm0,36)$  мкат/л,

активность супероксиддисмутазы —  $(1,80\pm0,03)$  ОЕ/1 мг белка эритроц. На рис. 12 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней оксидантов и антиоксидантов.

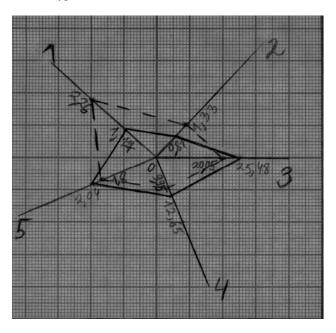


Рис. 12. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных третьей группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
- показатели контрольной группы;
- 1- уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2 уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3- уровень антиокислительной активности плазмы, %;
- 4 уровень каталазы, мкат/л;
- 5 уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

При сравнении активности СРО животных третьей группы с животными первой и второй групп (см. рис. 12 и 7) видно, что концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида у животных третьей группы снизились по сравнению с таковыми во второй группе, но значительно превышают показатели первой (контрольной)

группы. Антиокислительная активность плазмы, а также активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты — каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с показателями животных второй группы повысились, однако остаются значительно ниже показателей первой (контрольной) группы.

Таким образом, стволовые клетки обладают модулирующим эффектом на усиление антиоксидантной защиты организма с экспериментальной гипоплазией ККМ, при их введении происходит торможение активности СРО. Данный эффект, вероятно, связан с частичным восстановлением клеточного субстрата (см. рис. 9-11). Однако полного восстановления уровня СРО при введении стволовых клеток не произошло.

Изучение уровня активности коагулянтов и антикоагулянтов у животных третьей группы дало следующие результаты. Среднее время свертывания крови составило (83,00±2,53) с, время рекальцификации плазмы — (35,25±1,23) с, концентрация фибриногена — (8,25±0,19) мкмоль/л, концентрация фибрина — (0,42±0,02) мкмоль/л, концентрация ПДФ — (79,48±2,55) нмоль/л, концентрация гепарина — (0,33±0,03) Е/л, активность антитромбина III — (79,43±2,86) %, активность плазмина — (6,43±0,40) мм², концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина — (4,95±0,13) мкмоль/л, концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина — (47,13±1,05) мкмоль/л.

При сравнении показателей свертывающей и противосвертывающей систем животных третьей группы с животными первой и второй групп (рис. 13 и 8) отмечаются следующие закономерности. Время свертывания крови и время рекальцификации плазмы у крыс третьей группы повысились относительно данных показателей у крыс второй группы, но остаются значительно ниже, чем показатели в первой (контрольной) группе, следовательно, введение стволовых клеток в организм, пораженный цитостатиками, приводит к некоторому снижению гиперкоагуляции Концентрация фибриногена выше, чем у животных второй группы, но ниже, чем у животных контрольной группы. Концентрация фибрина, напротив, снизилась относительно данного показателя во второй группе, но остается выше концентрации фибрина у животных первой группы. Таким образом, скорость третьей фазы коагуляционного гемостаза при введении стволовых клеток в организм, пораженный цитостатиками, несколько снижается. Концентрация ПДФ у животных третьей группы по сравнению с данным показателем во второй группе снизилась, но остается значительно выше контрольных значений, следовательно, активность фибринолиза при введении стволовых клеток в организм, пораженный цитостатиками, снижается, хотя и остается значительно выше нормы. Концентрация гепарина, а также активность антитромбина III и плазмина по сравнению с данными показателями у животных второй группы повысились, но остаются значительно ниже показателей первой группы, следовательно, введение стволовых клеток в организм, пораженный цитостатиками, оказывает стимулирующий эффект на увеличение активности гепаринантитромбиновой и плазминоген-плазминовой систем, хотя она попрежнему остается значительно ниже контрольных значений.

Таким образом, стволовые клетки обладают модулирующим эффектом на ослабление активности свертывающей и усиление активности противосвертывающей систем организма с экспериментальной гипоплазией ККМ, что приводит к снижению гиперкоагуляции. Данный эффект, вероятно, также связан с частичным восстановлением клеточного субстрата. Однако полного восстановления системы РАСК при введении стволовых клеток не произошло.

На рис. 13 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней коагулянтов и антикоагулянтов.

Изолированное введение стволовых клеток животным с экспериментальной гипоплазией ККМ оказало модулирующий эффект на усиление пролиферативной активности клеток ККМ и селезенки (значительно в меньшей мере – печени). В результате частичного восстановления клеточного субстрата усилилась активация антиоксидантной защиты организма и активация антикоагулянтных систем, что привело к снижению уровня процессов СРО и гиперкоагуляции. Однако в морфологических препаратах ККМ и селезенки наблюдаются признаки нарушения дифференцировки клеток, в печени уровень пролиферации и дифференцировки клеток остается существенно низким, сохраняются нарушения микроциркуляции, а показатели СРО и системы РАСК вследствие этого остаются далекими от контрольных значений.

У животных четвертой группы (с введенным цитостатиком, но подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ), в исследуемых тканях ККМ, селезенки и печени наблюдались аналогичные полученным во второй группе морфологические изменения, свидетельствующие о поражении органов цитостатиками; в тканях ККМ – уменьшение количества переходных форм клеток всех ростков, мономорфность клеточного состава, отсутствие четкой метафазной активности низкодифференцированных клеток (рис. 14); в тканях селезенки обнаружены гипоплазия лимфоидных фолликулов и уменьшение их количества, а также резкое снижение количества селезеночных макрофагов (рис. 15); в тканях печени наблюдаются уменьшение количества купферовских клеток, расширение синусоидов и центральных вен, сохраняются нарушения микроциркуляции, низкая митотическая активность гепатоцитов, отсутствие инфильтрации портальных полей макрофагами и лимфоцитами (рис.

16). Таким образом, воздействие ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ не оказало модулирующего эффекта на восстановление клеточного субстрата в исследуемых тканях.

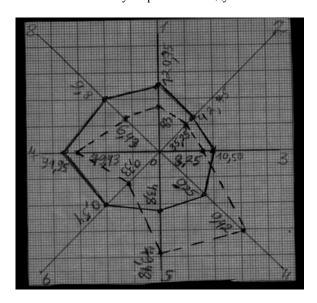
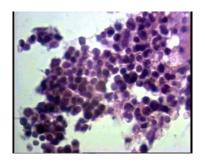
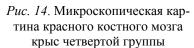


Рис. 13. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных третьей группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - \_ показатели контрольной группы;
- 1 время свертывания крови, с.;
- 2 время рекальцификации плазмы, с.;
- 3 концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4 концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5 концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6 концентрация гепарина, Е/л;
- 7 активность антитромбина III, %;
- 8 активность плазмина, мм<sup>2</sup>







Puc. 15. Микроскопическая картина селезенки крыс четвертой группы

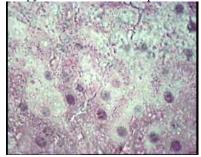


Рис. 16. Микроскопическая картина печени крыс четвертой группы

При исследовании уровня активности СРО в четвертой группе экспериментальных животных были получены следующие результаты. Концентрация гидроперекисей липидов составила  $(2,47\pm0,07)$  ОЕ/мл, малонового диальдегида —  $(1,63\pm0,06)$  мкмоль/л, антиокислительная активность плазмы —  $(18,18\pm0,27)$  %, активность каталазы —  $(8,73\pm0,26)$  мкат/л, активность супероксиддисмутазы —  $(1,68\pm0,02)$  ОЕ/1 мг белка эритроц.

На рис. 17 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней оксидантов и антиоксидантов.

При сравнении активности СРО животных четвертой группы с животными первой и второй групп (см. рис. 17 и 7) видно, что концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида у животных четвертой группы снизились по сравнению с таковыми во второй группе, но значительно превышают показатели первой (контрольной) группы. Антиокислительная активность плазмы, а также активности

ключевых ферментов антиоксидантной защиты — каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с показателями животных второй группы повысились, однако остаются значительно ниже показателей первой (контрольной) группы.

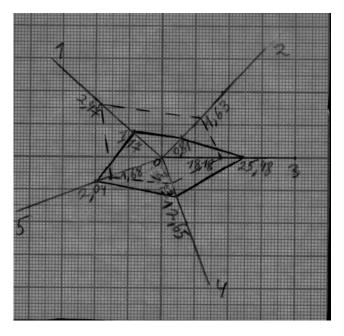


Рис. 17. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных четвертой группы по сравнению с первой (контрольной)

- - - показатели экспериментальной группы;
  - \_\_ показатели контрольной группы;
- 1- уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2 уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3 уровень антиокислительной активности плазмы, %;
- 4 уровень каталазы, мкат/л;
- 5 уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

Таким образом, ЭМИ КВЧ обладает модулирующим эффектом на усиление антиоксидантной защиты организма с экспериментальной гипоплазией ККМ; при воздействии данного облучения происходит торможе-

ние активности СРО. Данный эффект, вероятно, связан с модулирующим влиянием ЭМИ КВЧ на повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы. Однако полного восстановления уровня СРО не произошло, так как в условиях необратимой утраты морфологического субстрата (см. рис. 14-16) повышение активности каталазы и супероксиддисмутазы в поврежденных клеточных элементах является механизмом образования дополнительного источника свободных радикалов кислорода и, как следствие, неконтролируемого синтеза и распада перекиси водорода. При этом нельзя исключать из патогенеза высокую активность атомов железа с переменной валентностью, концентрация которого заметно повышается при распаде клеток красного костного мозга.

Изучение уровня активности коагулянтов и антикоагулянтов у животных четвертой группы дало следующие результаты. Среднее время свертывания крови составило ( $80,50\pm3,62$ ) с, время рекальцификации плазмы — ( $35,50\pm1,70$ ) с, концентрация фибриногена — ( $8,25\pm0,13$ ) мкмоль/л, концентрация фибрина — ( $0,42\pm0,01$ ) мкмоль/л, концентрация ПДФ — ( $79,83\pm3,51$ ) нмоль/л, концентрация гепарина — ( $0,31\pm0,03$ ) Е/л, активность антитромбина III — ( $78,80\pm1,08$ ) %, активность плазмина — ( $6,43\pm0,32$ ) мм², концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина — ( $5,03\pm0,24$ ) мкмоль/л, концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина — ( $47,95\pm1,81$ ) мкмоль/л. На рис. 18 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней коагулянтов и антикоагулянтов.

При сравнении показателей свертывающей и противосвертывающей систем животных четвертой группы с животными первой и второй групп (рис. 18 и 8) отмечаются следующие закономерности. Время свертывания крови и время рекальцификации плазмы у крыс четвертой группы повысились относительно данных показателей у крыс второй группы, но остаются значительно ниже, чем показатели в первой (контрольной) группе, следовательно, при воздействии ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, происходит некоторое снижение гиперкоагуляции. Концентрация фибриногена выше, чем у животных второй группы, но ниже, чем у животных контрольной группы. Концентрация фибрина, напротив, снизилась относительно данного показателя во второй группе, но остается выше концентрации фибрина у животных первой группы. Таким образом, скорость третьей фазы коагуляционного гемостаза при воздействии ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, несколько снижается. Концентрация ПДФ у животных четвертой группы по сравнению с данным показателем во второй группе снизилась, но остается значительно выше контрольных значений, следовательно, активность фибринолиза при воздействии ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, снижается, хотя и остается значительно выше нормы. Концентрация гепарина, а также активность антитромбина III и плазмина по сравнению с данными показателями у животных второй группы повысились, но остаются значительно ниже показателей первой группы, следовательно, воздействие ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, оказывает стимулирующий эффект на увеличение активности гепаринантитромбиновой и плазминоген-плазминовой систем, хотя она попрежнему остается значительно ниже контрольных значений.

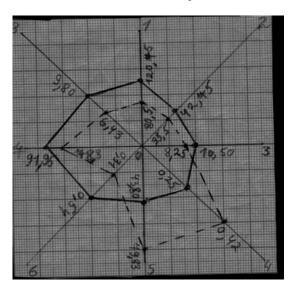


Рис. 18. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных четвертой группы по сравнению с первой (контрольной):

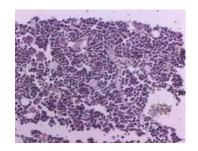
- - - показатели экспериментальной группы;
  - \_ показатели контрольной группы;
- 1 время свертывания крови, с.;
- 2 время рекальцификации плазмы, с.;
- 3 концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4 концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5 концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6 концентрация гепарина, Е/л;
- 7 активность антитромбина III, %;
- 8 активность плазмина, мм $^2$ .

Таким образом, воздействие ЭМИ КВЧ обладает модулирующим эффектом на ослабление активности свертывающей и усиление активности противосвертывающей систем организма с экспериментальной гипоплазией ККМ, что приводит к снижению гиперкоагуляции. Данный эффект, вероятно, связан с активацией по действием ЭМИ КВЧ гепарин-антитромбиновой и плазминоген-плазминовой систем организма. Однако полного восстановления системы РАСК не произошло, что связано с практически полным отсутствием модулирующего эффекта ЭМИ КВЧ на восстановление клеточного субстрата в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ.

Изолированное воздействие ЭМИ КВЧ на организм животных с экспериментальной гипоплазией ККМ не оказало модулирующего эффекта на усиление пролиферативной активности клеток ККМ, селезенки и печени. Морфологическая картина тканей данных органов практически не отличается от таковой, полученной у животных второй группы. Активация под действием ЭМИ КВЧ ключевых ферментов антиоксидантной защиты организма и антикоагулянтов привела к снижению уровня процессов СРО и снижению гиперкоагуляции. Однако показатели СРО и системы РАСК остаются далекими от контрольных значений вследствие отсутствия модулирующего влияния ЭМИ КВЧ на восстановление морфологического субстрата ККМ, селезенки и печени в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ.

У животных шестой группы – которым после введения цитостатика вводили фитомеланин — морфологическая картина красного костного мозга характеризуется увеличением плюрипотентных клеток и усилением пролиферации колониеобразующих единиц по сравнению с таковой, полученной у животных второй группы, но обращают на себя внимание признаки нарушения дифференцировки клеток (рис. 19). В ткани селезенки признаки гипоплазии существенно сохранены, но относительно животных второй группы обращает на себя внимание некоторое увеличение количества и размеров лимфоидных фолликулов (рис. 20). Морфологическая картина ткани печени в отличие от таковой, полученной у животных второй группы, отличается большей сохранностью гепатоцитов, однако признаки нарушения микроциркуляции те же, что и у крыс второй группы, не подверженных введению фитомеланина (рис. 21).

Таким образом, введение фитомеланина животным с экспериментальной гипоплазией ККМ является модулирующим фактором на восстановление клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени. Однако данное восстановление является частичным, морфологическая картина по-прежнему далека от той, что была получена в первой (контрольной) группе.



Puc. 19. Микроскопическая картина красного костного мозга крыс шестой группы

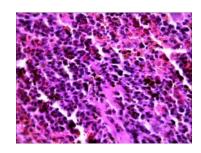


Рис. 20. Микроскопическая картина селезенки крыс шестой группы

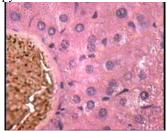
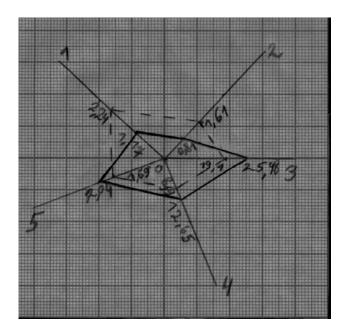


Рис. 21. Микроскопическая картина печени крыс шестой группы

При исследовании уровня активности СРО в четвертой группе экспериментальных животных были получены следующие результаты. Концентрация гидроперекисей липидов составила (2,24±0,17) ОЕ/мл, малонового диальдегида — (1,61±0,04) мкмоль/л, антиокислительная активность плазмы — (19,10±0,18) %, активность каталазы — (8,90±0,25) мкат/л, активность супероксиддисмутазы — (1,69±0,03) ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

На рис. 22 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней оксидантов и антиоксидантов.



*Puc. 22*. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных шестой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - \_ показатели контрольной группы;
- 1 уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2 уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3 уровень антиокислительной активности плазмы, %;
- 4 уровень каталазы, мкат/л;
- 5 уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

При сравнении активности СРО животных шестой группы с животными первой и второй групп (рис. 22 и 7) видно, что концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида у животных третьей группы снизились по сравнению с таковыми во второй группе, но значительно превышают показатели первой (контрольной) группы. Антиокислительная активность плазмы, а также активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты — каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с показателями животных второй группы повыси-

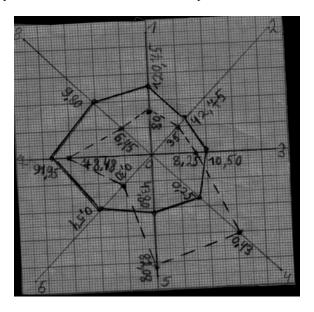
лись, однако остаются значительно ниже показателей первой (контрольной) группы.

Как и следовало ожидать из обзора литературы, фитомеланин оказал модулирующий эффект на усиление антиоксидантной защиты организма с экспериментальной гипоплазией ККМ, при его введении произошло торможение активности СРО. Таким образом, частичное восстановление морфологического субстрата (рис. 19-21) связано с антиоксидантными свойствами фитомеланина, предотвращающего свободно-радикальные процессы в клетках и стабилизирующего тем самым клеточные мембраны.

Изучение уровня активности коагулянтов и антикоагулянтов у животных шестой группы дало следующие результаты. Среднее время свертывания крови составило  $(80,00\pm7,46)$  с, время рекальцификации плазмы —  $(35,00\pm1,79)$  с, концентрация фибриногена —  $(8,25\pm0,23)$  мкмоль/л, концентрация фибрина —  $(0,43\pm0,03)$  мкмоль/л, концентрация ПДФ —  $(82,08\pm1,92)$  нмоль/л, концентрация гепарина —  $(0,30\pm0,03)$  Е/л, активность антитромбина III —  $(78,48\pm1,56)$  %, активность плазмина —  $(6,45\pm0,17)$  мм², концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина —  $(5,05\pm0,20)$  мкмоль/л, концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина —  $(48,50\pm1,68)$  мкмоль/л. На рис. 23 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней коагулянтов и антикоагулянтов.

При сравнении показателей свертывающей и противосвертывающей систем животных шестой группы с животными первой и второй групп (рис. 23 и 8) отмечаются следующие закономерности. Время свертывания крови и время рекальцификации плазмы у крыс шестой группы повысились относительно данных показателей у крыс второй группы, но остаются значительно ниже, чем показатели в первой (контрольной) группе, следовательно, при введении фитомеланина в организм, пораженный цитостатиками, происходит некоторое снижение гиперкоагуляции. Концентрация фибриногена выше, чем у животных второй группы, но ниже, чем у животных контрольной группы. Концентрация фибрина, напротив, снизилась относительно данного показателя во второй группе, но остается выше концентрации фибрина у животных первой группы. Таким образом, скорость третьей фазы коагуляционного гемостаза при введении фитомеланина в организм, пораженный цитостатиками, несколько снижается. Концентрация ПДФ у животных шестой группы по сравнению с данным показателем во второй группе снизилась, но остается значительно выше контрольных значений, следовательно, активность фибринолиза при введении фитомеланина в организм, пораженный цитостатиками, снижается, хотя и остается значительно выше нормы. Концентрация гепарина, а также

активность антитромбина III и плазмина по сравнению с данными показателями у животных второй группы повысились, но остаются значительно ниже показателей первой группы, следовательно, введение фитомеланина в организм, пораженный цитостатиками, оказывает стимулирующий эффект на увеличение активности гепаринантитромбиновой и плазминоген-плазминовой систем, хотя она попрежнему остается значительно ниже контрольных значений.



*Рис.* 23. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных шестой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - показатели контрольной группы;
- 1 время свертывания крови, с.;
- 2 время рекальцификации плазмы, с.;
- 3 концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4 концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5 концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6 концентрация гепарина, Е/л;
- 7 активность антитромбина III, %;
- 8 активность плазмина, мм<sup>2</sup>

Таким образом, введение фитомеланина обладает модулирующим эффектом на ослабление активности свертывающей и усиление активности противосвертывающей систем организма с экспериментальной гипоплазией ККМ, что приводит к снижению гиперкоагуляции. Данный эффект, вероятно, связан с активацией под действием фитомеланина антиоксидантных систем, что привело к снижению уровня СРО и к стабилизации клеточных мембран, вследствие чего произошло частичное восстановление клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени (рис. 19-21) и частичное восстановление системы РАСК.

При введении фитомеланина, известного в медицине своими антиоксидантными свойствами, в организм с экспериментальной гипоплазией ККМ главной точкой его приложения являются свободнорадикальные процессы. Фитомеланин оказал модулирующий эффект на усиление активности антиоксидантных систем организма, на торможение уровня СРО, что привело к стабилизации клеточных мембран и частичному восстановлению морфологического субстрата ККМ, селезенки и печени и, как следствие, к частичному восстановлению системы РАСК. Однако как морфологическая картина исследуемых органов, так и показатели анализов крови далеки от значений, полученных в контрольной группе. Причиной этого может быть то, что точкой приложения фитомеланина являются только свободно-радикальные процессы.

Исходя из результатов анализов (рис. 22) видно, что полного восстановления уровня СРО не произошло. Вероятно, это связано с тем, что подобно действию других антиоксидантов фитомеланин в большой дозировке может сам начать обладать прооксидантным действием, поэтому уровень процессов СРО и, как следствие, морфологическая картина ККМ, печени и селезенки, а также свертываемость крови восстановились лишь до определенного уровня. Кроме того, даже при восстановлении уровня СРО до нормальных значений в патогенезе повреждения мембран клеток при экспериментальной гипоплазии ККМ могут быть и другие ведущие звенья (не связанные с интенсификацией перекисного окисления липидов) - активация лизосомальных, мембранно-связанных и солюбилизированных гидролаз, нарушение конформации молекул белка, липопротеидов и фосфолипидов и т.д. Таким образом, даже полное восстановление уровня СРО может не привести к восстановлению клеточного субстрата и, как следствие, системы РАСК до контрольных показателей.

Сравнивая морфологическую картину ККМ, селезенки и печени, а также показатели процессов СРО и системы РАСК крыс третьей, четвертой и шестой групп с показателями первой и второй групп, можно прийти к выводу, что стволовые клетки, ЭМИ КВЧ и фитомеланин

являются факторами, оказывающими модулирующий эффект на восстановление организма с экспериментальной гипоплазией ККМ. Реализация модулирующего эффекта этих факторов проходила через разные механизмы. Сравним изолированное действие факторов ЭМИ КВЧ, стволовых клеток и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ между собой.

При изолированном введении фитомеланина в организм, пораженный цитостатиками, главной точкой приложения является активация антиоксидантных систем, при воздействии ЭМИ КВЧ – активация антиоксидантных и антикоагулянтных систем. Однако в случае введения фитомеланина произошла частичная стабилизация клеточных мембран, вследствие чего восстановился и морфологический субстрат ККМ, селезенки и печени и уже, как следствие, частичное восстановление уровня агрегатного состояния крови. В случае воздействия ЭМИ КВЧ восстановления морфологического субстрата тканей исследуемых органов практически не произошло. Вероятно, это связано с тем, что ЭМИ КВЧ может обладать не только модулирующим восстановление, но и дополнительным повреждающим эффектом на исследуемые органы. Введение стволовых клеток оказало наибольший модулирующий эффект на восстановление морфологического субстрата ККМ, селезенки и печени среди трех сравниваемых факторов. Кроме того, именно стабилизация морфологической картины исследуемых органов является главной точкой приложения стволовых клеток, именно восстановление клеточного субстрата привело к активации антиоксидантных систем и к снижению гиперкоагуляции. Сравнивая уровни процессов СРО (рис. 12, 17 и 22) и показатели системы РАСК (рис. 13, 18 и 23), можно прийти к выводу, что все эти показатели имеют приблизительно одинаковые значения у всех трех групп: третьей, четвертой и шестой.

Равную силу модулирующего эффекта всех трех факторов на усиление антиоксидантной защиты и уменьшение свертываемости крови можно объяснить следующими причинами. Стволовые клетки оказали среди трех изучаемых изолированных факторов наибольший эффект на восстановление разрушенных цитостатиками клеток, именно вследствие этого началось восстановление уровня процессов СРО и системы РАСК, однако восстановления клеток в полном объеме не произошло и сами по себе введенные стволовые клетки в отличие от фитомеланина и ЭМИ КВЧ не активировали биохимический обмен антиоксидантов и антикоагулянтов. ЭМИ КВЧ оказало достаточно сильный модулирующй эффект на биохимический обмен антиоксидантов и антикоагулянтов, однако совершенно не оказало модулирующего эффекта на восстановление клеток в отличие от групп жи-

вотных, где вводились фитомеланин или стволовые клетки. Введение фитомеланина оказало модулирующий эффект на биохимический обмен антиоксидантов и привело к частичному восстановлению клеточного субстрата, но уровень его восстановления меньше, чем при введении стволовых клеток, поэтому изолированное действие всех трех исследуемых факторов обладает приблизительно одинаковым эффектом на восстановление уровня процессов СРО и системы РАСК в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ.

Для более полного сопоставления силы модулирующих эффектов ЭМИ КВЧ, стволовых клеток и фитомеланина разделим все группы животных с экспериментальной гипоплазией ККМ (2-я, 3-я, 4-я, 5-я, 6-я, 7-я, 8-я, 9-я) таким образом, что часть животных, подвергавшаяся воздействию какого-либо фактора, будет сравниваться с другой — не подвергавшейся воздействию этого же фактора.

Из всех исследуемых групп с экспериментальной гипоплазией ККМ введение стволовых клеток осуществлялось животным 3-й, 5-й, 8-й и 9-й групп (S). Стволовые клетки не вводились животным 2-й, 4-й, 6-й и 7-й групп (-S). В табл. 1 и на рис. 24 приведены средние значения уровней оксидантов и антиоксидантов, а в табл. 2 и на рис. 25 представлены средние значения уровней коагулянтов и антикоагулянтов животных, которым осуществлялось введение стволовых клеток и животных, которым стволовые клетки не вводились.

Из всех исследуемых групп с экспериментальной гипоплазией ККМ введение фитомеланина осуществлялось животным 6-й, 7-й, 8-й и 9-й групп (Р). Фитомеланин не вводился животным 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп (-Р). В табл. 3 и на рис. 26 приведены средние значения уровней оксидантов и антиоксидантов.

Таблица 1 Средние значения оксидантов и антиоксидантов всех исследуемых животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, которым вводились (S) и которым не вводились (-S) стволовые клетки

Показатели	S	-S
Гидроперикиси липидов, ОЕ/мл	1,71±0,17	2,48±0,18
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	1,15±0,08	1,72±0,10
Антиокислительная активность плазмы, %	22,67±0,83	18,42±0,47
Активность каталазы, мкат/л	13,23±0,99	8,14±0,52
Супероксиддисмутаза, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.	2,17±0,19	1,66±0,05

## Средние значения коагулянтов и антикоагулянтов всех исследуемых животных экспериментальной гипоплазией ККМ, которым вводились (S) и которым не вводились (-S) стволовые клетки

Показатели	S	-S
Время свертывания крови, с	104,31±6,41	75,15±4,92
Время рекальцификации плазмы, с	38,69±1,27	34,38±1,34
Концентрация фибриногена, мкмоль/л	9,20±0,30	8,09±0,19
Концентрация растворимого фибрина, мкмоль/л	0,34±0,02	0,45±0,03
Концентрация ПДФ, нмоль/л	59,80±5,98	82,47±1,89
Концентрация гепарина, Е/л	0,43±0,03	$0,29\pm0,02$
Активность антитромбина III, %	86,24±2,28	78,19±0,97
Активность плазмина, мм <sup>2</sup>	8,19±0,54	6,19±0,36
Концентрация α2-макроглобулина, мкмоль/л	4,41±0,18	5,18±0,15
Концентрация α <sub>1</sub> -антитрипсина, мкмоль/л	43,33±1,25	49,76±2,00

Таблица 3

## Средние значения оксидантов и антиоксидантов всех исследуемых животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, которым вводился (Р) и которым не вводился (Р) фитомеланин

Показатели	P	-P
Гидроперикиси липидов, ОЕ/мл	1,88±0,18	2,31±0,28
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	1,36±0,14	1,51±0,19
Антиокислительная активность плазмы, %	21,34±1,13	19,74±1,27
Активность каталазы, мкат/л	11,58±1,47	9,79±1,42
Супероксиддисмутаза, ОЕ/ 1 мг белка	2,06±0,23	1,77±0,10
эритроц.		

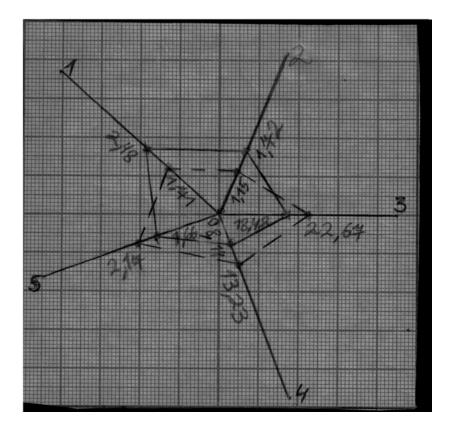


Рис. 24. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных, подвергшихся введению стволовых клеток, по сравнению с животными, не подвергавшимися их введению:

- ---- показатели для групп, подвергшихся введению стволовых клеток;
- \_\_\_\_ показатели для групп, не подвергшихся введению стволовых клеток;
- 1 уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2 уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3 уровень антиокислительной активности плазмы, %;
- 4 уровень каталазы, мкат/л;
- 5 уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

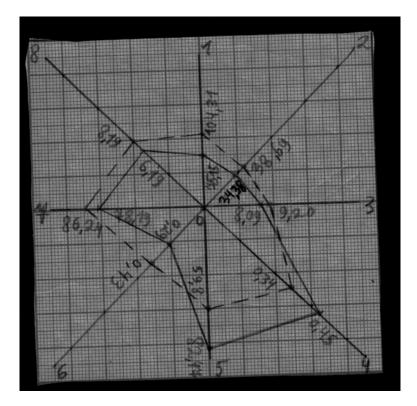


Рис. 25. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных, подвергшихся введению стволовых клеток, по сравнению с животными, не подвергавшимися их введению:

---- показатели для групп, подвергшихся введению стволовых клеток;

\_\_\_\_\_ -показатели для групп, не подвергшихся введению стволовых клеток;

- 1 время свертывания крови, с.;
- 2 время рекальцификации плазмы, с.;
- 3 концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4 концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5 концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6 концентрация гепарина, Е/л;
- 7 активность антитромбина III, %;
- 8 активность плазмина, мм $^2$ .

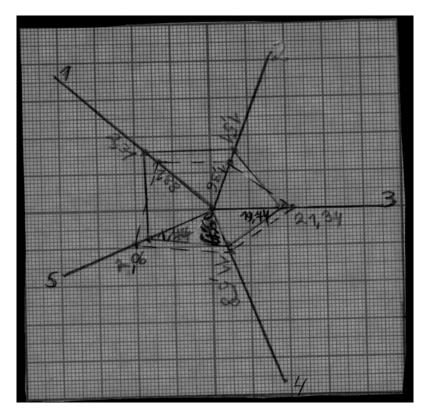


Рис. 26. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных, подвергшихся введению фитомеланина, по сравнению с животными, не подвергавшимися его введению:

- - - - - показатели для групп, подвергшихся введению фитомеланина;

\_\_\_\_\_ - показатели для групп, не подвергшихся введению фитомеланина;

- 1 уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2 уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3 уровень антиокислительной активности плазмы,%;
- 4 уровень каталазы, мкат/л;
- 5 уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

В табл. 4 и на рис. 27 представлены средние значения уровней коагулянтов и антикоагулянтов животных, которым осуществлялось введение фитомеланина, и животных, которым фитомеланин не вводился.

Таблица 4 Средние значения коагулянтов и антикоагулянтов всех исследуемых животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, которым вводился (P) и которым не вводился (-P) фитомеланин

Показатели	P	-P
Время свертывания крови, с	95,88±8,41	84,19±9,03
Время рекальцификации плазмы, с	37,69±1,36	35,38±1,81
Концентрация фибриногена, мкмоль/л	8,91±0,35	8,38±0,35
Концентрация растворимого фибрина,	$0,38\pm0,03$	$0,42\pm0,04$
мкмоль/л		
Концентрация ПДФ, нмоль/л	66,86±7,54	75,41±6,23
Концентрация гепарина, Е/л	0,38±0,04	$0,34\pm0,05$
Активность антитромбина III, %	84,08±2,74	80,36±2,27
Активность плазмина, мм <sup>2</sup>	7,66±0,60	6,72±0,67
Концентрация α <sub>2</sub> -макроглобулина,	4,63±0,25	4,95±0,23
мкмоль/л		
Концентрация α <sub>1</sub> -антитрипсина, мкмоль/л	44,85±1,57	48,24±2,64

Таблица 5

## Средние значения оксидантов и антиоксидантов всех исследуемых животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, которые подверглись (E) и которые не подверглись (-E) облучению ЭМИ КВЧ

Показатели	Е	-E
Гидроперикиси липидов, ОЕ/мл	1,92±0,22	2,27±0,27
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	1,36±0,14	1,51±0,18
Антиокислительная активность	21,16±1,27	19,93±1,19
плазмы, %		
Активность каталазы, мкат/л	11,48±1,46	9,89±1,46
Супероксиддисмутаза, ОЕ/ 1 мг	1,97±0,19	1,86±0,18
белка эритроц.		

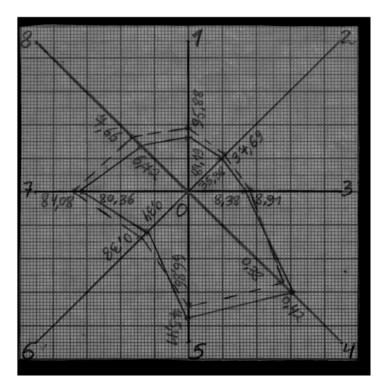


Рис. 27. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных, подвергшихся введению фитомеланина, по сравнению с животными, не подвергавшимися его введению:

- ---- показатели для групп, подвергшихся введению фитомеланина;
- \_\_\_\_\_ показатели для групп, не подвергшихся введению фитомеланина;
- 1- время свертывания крови, с.;
- 2 время рекальцификации плазмы, с.;
- 3 концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4 концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5 -концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6 концентрация гепарина, Е/л;
- 7 активность антитромбина III, %;
- 8 активность плазмина, мм<sup>2</sup>

Из всех исследуемых групп с экспериментальной гипоплазией ККМ воздействию ЭМИ КВЧ подвергались животные 4-й, 5-й, 7-й и 9-й групп (Е). Облучение ЭМИ КВЧ не проводилось животным 2-й, 3-й, 6-й и 8-й групп (-Е). В табл. 5 и на рис. 28 приведены средние значения уровней оксидантов и антиоксидантов, а в табл. 6 и на рис. 29 представлены средние значения уровней коагулянтов и антикоагулянтов животных, которые подвергались воздействию ЭМИ КВЧ, и животных, которым облучение ЭМИ КВЧ не проводилось.

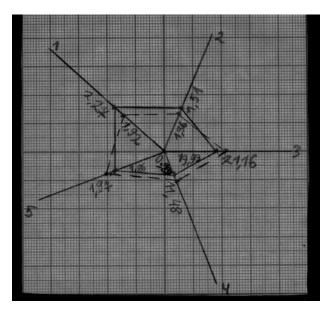


Рис. 28. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ, по сравнению с животными, не подвергавшимися воздействию ЭМИ КВЧ:

- ----- показатели для групп, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ; \_\_\_\_\_ показатели для групп, не подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ;
- 1 уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2 уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3 уровень антиокислительной активности плазмы, %;
- 4 уровень каталазы, мкат/л;
- 5 уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

Таблица 6

## Средние значения коагулянтов и антикоагулянтов животных, подвергшихся (Е) и не подвергшихся (-Е) облучению ЭМИ КВЧ

Показатели	Е	-E
Время свертывания крови, с	95,88±8,14	84,19±9,27
Время рекальцификации плазмы, с	37,75±1,32	35,31±1,81
Концентрация фибриногена,	8,88±0,34	8,41±0,38
мкмоль/л		
Концентрация растворимого фибри-	0,37±0,03	0,43±0,04
на, мкмоль/л		
Концентрация ПДФ, нмоль/л	67,00±6,98	75,27±6,90
Концентрация гепарина, Е/л	0,39±0,04	0,33±0,04
Активность антитромбина III, %	83,62±2,49	80,82±2,69
Активность плазмина, мм <sup>2</sup>	7,62±0,59	6,76±0,69
Концентрация $\alpha_2$ -макроглобулина,	4,66±0,24	4,92±0,26
мкмоль/л		
Концентрация α <sub>1</sub> -антитрипсина,	44,54±1,55	48,55±2,53
мкмоль/л		

При сравнении силы модулирующих эффектов (табл. 1-6 и рис. 24-29) трех исследуемых факторов путем разделения всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ на 2 части - подвергавшихся воздействию данного фактора и не подвергавшихся его воздействию выявляются следующие закономерности:

- 1) Все три исследуемых фактора при их воздействии на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ обладают модулирующим эффектом на восстановление показателей уровня СРО и системы PACK.
- 2) Сила модулирующих эффектов исследуемых факторов неодинакова. В большей степени восстановление показателей уровня СРО и системы РАСК, как видно на диаграммах, представленных на рис. 24-29, произошло у тех животных, которым вводились стволовые клетки. Факторы ЭМИ КВЧ и фитомеланин обладают приблизительно равным модулирующим эффектом, однако меньшим по сравнению с введением стволовых клеток.

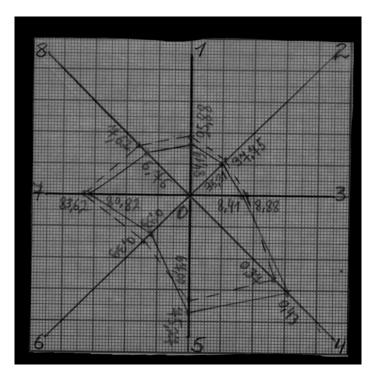


Рис. 29. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ по сравнению с животными, не подвергавшимися воздействию ЭМИ КВЧ:

- - - - - показатели для групп, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ;

\_\_\_\_\_ - показатели для групп, не подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ;

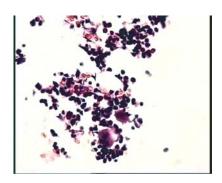
- 1 время свертывания крови, с.;
- 2 время рекальцификации плазмы, с;.
- 3 концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4 концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5 концентрация  $\Pi Д \Phi$ , нмоль/л;
- 6 концентрация гепарина, Е/л;
- 7 активность антитромбина III, %;
- 8 активность плазмина, мм<sup>2</sup>.

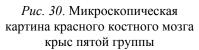
Первая выявленная закономерность полностью совпадает с той, что была получена при изучении действия модулирующих факторов по отдельным группам животных. Согласно второй выявленной закономерности стволовые клетки обладают большим модулирующим эффектом в отношении восстановления показателей СРО и системы РАСК у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, чем фитомеланин и ЭМИ КВЧ. При изучении же действия модулирующих факторов по отдельным группам были получены данные, что все три фактора обладают приблизительно одинаковым эффектом. Причиной такого расхождения в выводах о силе модулирующих эффектов исследуемых нами факторов является сама методика. В случае сравнения факторов по отдельным группам учитывалось только их изолированное действие на организм. В случае же сравнения путем разделения всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ на тех, которые подвергались и не подвергались воздействию данного фактора, во внимание брались также группы животных, которые были подвергнуты сочетанному действию модулирующих факторов.

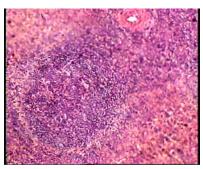
Таким образом, причины, приведшие к расхождению результатов, полученных по этим двум методикам, будут известны после изучения сочетанного действия модулирующих факторов в различных комбинациях, что будет описано ниже.

У животных пятой группы после введения цитостатиков, стволовых клеток и облучения ЭМИ КВЧ в тканях исследуемых органов наблюдались следующие изменения.

В ткани красного костного мозга формировалась гиперплазия клеточных элементов, увеличение количества плюрипотентных клеток и пролиферирующих клеток II-III ряда. Аномальные бластные клетки с гипертрофированными ядрами отсутствуют (рис. 30). Ткань селезенки характеризуется гипертрофией и гиперплазией лимфоидных фолликулов, наблюдается диффузная инфильтрация пульпы лимфоидными клетками (рис. 31). В ткани печени выявлено увеличение количества синусоидальных клеток, появление макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации в портальных полях, присутствует выраженная митотическая активность гепатоцитов во всех зонах классической печеночной дольки. Морфологические признаки нарушения микроциркуляции отсутствуют (рис. 32).







Puc. 31. Микроскопическая картина селезенки крыс пятой группы

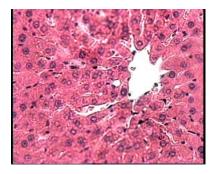


Рис. 32. Микроскопическая картина печени крыс пятой группы

Таким образом, сочетанное воздействие ЭМИ КВЧ и стволовых клеток на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ оказало сильное модулирующее воздействие на восстановление исследуемых органов. Такие показатели, как высокий уровень пролиферации клеток, практически полное отсутствие признаков нарушений их дифференцировки, полное отсутствие нарушений микроциркуляции, приближают морфологическую картину исследуемых тканей к показателям контрольной группы. Данные результаты нельзя объяснить обычной суммой отдельно взятых модулирующих эффектов ЭМИ КВЧ и стволовых клеток, так как при изолированном введении стволовых клеток в организм с экспериментальной гипоплазией ККМ наблюдался более низкий уровень клеточной пролиферации, имелись признаки

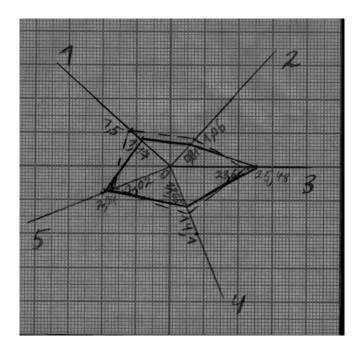
нарушения дифференцировки и признаки нарушения микроциркуляции, а изолированное облучение ЭМИ КВЧ вообще не оказало никакого модулирующего эффекта. Это позволяет сделать вывод о том, что ЭМИ КВЧ оказало стимулирующее влияние на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток.

При исследовании уровня активности СРО в пятой группе экспериментальных животных были получены следующие результаты. Концентрация гидроперекисей липидов составила  $(1,50\pm0,18)$  ОЕ/мл, малонового диальдегида —  $(1,06\pm0,11)$  мкмоль/л, антиокислительная активность плазмы —  $(23,60\pm0,49)$  %, активность каталазы —  $(14,10\pm0,18)$  мкат/л, активность супероксиддисмутазы —  $(2,02\pm0,09)$  ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

На рис. 33 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней оксидантов и антиоксидантов.

При сравнении активности СРО животных пятой группы с животными первой и второй групп (см. рис. 33 и 7) видно, что концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида у животных пятой группы значительно снизились по сравнению с таковыми во второй группе и лишь ненамного превышают показатели первой (контрольной) группы. Антиокислительная активность плазмы и активность супероксиддисмутазы по сравнению с показателями животных второй группы значительно повысились и практически достигают контрольных значений, а активность каталазы даже превышает соответствующий показатель, полученный в контрольной группе.

Таким образом, сочетанное воздействие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ приводит к практически полному восстановлению уровня СРО. Уровень оксидантов лишь ненамного превысил контрольные значения, а уровень антиоксидантов практически не отличается от показателей первой группы. Данные результаты объясняются тем, что сочетанное действие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ привело к почти полному восстановлению клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ. Кроме того, при анализе механизмов сочетанного действия стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на уровень СРО необходимо отметить суммирующий эффект – кроме восстановления клеточного субстрата под действием ЭМИ КВЧ произошло активирование антиоксидантных систем.



 $Puc.\ 33.$  Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов

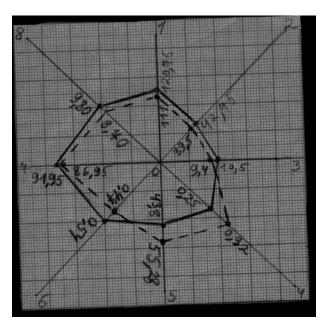
и антиоксидантов животных пятой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - - - показатели экспериментальной группы;

- показатели контрольной группы;
- 1- уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2- уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3- уровень антиокислительной активности плазмы,%;
- 4- уровень каталазы, мкат/л;
- 5- уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

Изучение уровня активности коагулянтов и антикоагулянтов у животных пятой группы дало следующие результаты. Среднее время свертывания крови составило (111,00 $\pm$ 3,30) с, время рекальцификации плазмы — (39,50 $\pm$ 2,33) с, концентрация фибриногена — (9,40 $\pm$ 0,25) мкмоль/л, концентрация фибрина — (0,32 $\pm$ 0,03) мкмоль/л, концентрация ПДФ — (55,28 $\pm$ 3,59) нмоль/л, концентрация гепарина — (0,47 $\pm$ 0,03

 $E/\pi$ ), активность антитромбина III —  $(86,95\pm2,39)$  %, активность плазмина —  $(8,70\pm0,29)$  мм², концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина —  $(4,35\pm0,13)$  мкмоль/л, концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина —  $(41,93\pm0,99)$  мкмоль/л. На рис. 34 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней коагулянтов и антикоагулянтов.



Puc. 34. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов

и антикоагулянтов животных пятой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
- показатели контрольной группы;
- 1- время свертывания крови, с.;
- 2- время рекальцификации плазмы, с.;
- 3- концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4- концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5- концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6- концентрация гепарина, Е/л;
- 7- активность антитромбина III, %;
- 8- активность плазмина, мм<sup>2</sup>

При сравнении показателей свертывающей и противосвертывающей систем животных пятой группы с животными первой и второй групп (рис. 34 и 8) отмечаются следующие закономерности. Время свертывания крови и время рекальцификации плазмы у крыс пятой группы значительно повысились относительно данных показателей у крыс второй группы и остаются лишь ненамного ниже значений, полученных в первой (контрольной) группе, следовательно, при сочетанном действии стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, происходит значительное снижение уровня свертываемости крови, он почти достигает контрольных значений. Концентрация фибриногена значительно выше, чем у животных второй группы и практически достигает данного показателя, полученного у животных контрольной группы. Концентрация фибрина, напротив, значительно снизилась относительно данного показателя во второй группе, но остается несколько выше концентрации фибрина у животных первой группы. Таким образом, скорость третьей фазы коагуляционного гемостаза при сочетанном воздействии стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, значительно снижается. Концентрация ПДФ у животных пятой группы по сравнению с данным показателем во второй группе резко снизилась, но остается несколько выше контрольных значений, следовательно, активность фибринолиза при сочетанном воздействии стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, значительно снижается и лишь немного превышает норму. Концентрация гепарина, а также активность антитромбина III и плазмина по сравнению с данными показателями у животных второй группы значительно повысились, практически достигают контрольных значений, следовательно, сочетанное воздействие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, приводит к практически полному восстановлению активности гепарин-антитромбиновой и плазминоген-плазминовой систем.

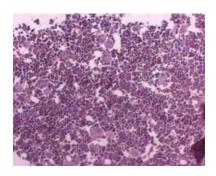
Таким образом, сочетанное воздействие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ обладает сильным модулирующим эффектом на ослабление активности свертывающей и усиление активности противосвертывающей систем организма с экспериментальной гипоплазией ККМ, что приводит к практически полному восстановлению системы РАСК, показатели коагулянтов и антикоагулянтов у животных пятой группы ненамного отличаются от значений, полученных в контрольной группе. Механизм сочетанного действия данных факторов реализуется через практически полное восстановление клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени, а также через прямую активацию антикоагулянтных систем под действием ЭМИ КВЧ.

Сочетанное воздействие введения стволовых клеток и облучения ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ привело к значительному восстановлению морфологической картины ККМ, селезенки и печени. Она отличается высоким уровнем пролиферации клеток, практически полным отсутствием признаков нарушений дифференцировки и микроциркуляции, что делает ее сопоставимой с морфологической картиной тканей исследуемых органов, полученной в контрольной группе. Так как изолированное действие ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ не сопровождалось модулирующим эффектом на восстановление морфологической картины ККМ, селезенки и печени, то результаты, полученные при сочетанном действии двух факторов, нельзя объяснить простой суммой их эффектов. Механизм сочетанного действия стволовых клеток и ЭМИ КВЧ заключается в том, что ЭМИ КВЧ оказало модулирующий эффект на пролиферацию и дифференцировку самих стволовых клеток и, как следствие этого, произошло значительное восстановление клеточного субстрата.

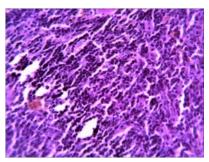
Сочетанное действие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на регуляцию процессов СРО и системы РАСК в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ привело к практически полному восстановлению уровня оксидантов, антиоксидантов, коагулянтов и антикоагулянтов. Данные показатели лишь незначительно отличаются от контрольных значений. Механизм сочетанного действия стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на регуляцию уровня процессов СРО и системы РАСК в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ заключается в сумме эффектов: значительного восстановления клеточного субстрата и прямого действия ЭМИ КВЧ на активацию антиоксидантных и антикоагулянтных систем.

У животных седьмой группы, которым сначала вводили цитостатик, после чего фитомеланин и подвергали облучению ЭМИ КВЧ, в тканях исследуемых органов наблюдались следующие изменения.

Морфологическая картина красного костного мозга характеризуется увеличением плюрипотентных клеток и пролиферацией колониеобразующих единиц по сравнению с той, что была получена у животных второй группы. Уровень пролиферации клеток лишь незначительно превышает таковой, наблюдаемый у животных шестой группы (с изолированным введением фитомеланина), однако признаки нарушения дифференцировки клеток в случае сочетанного применения фитомеланина и ЭМИ КВЧ выражены меньше (рис. 35).



Puc. 35. Микроскопическая картина красного костного мозга крыс седьмой группы



Puc. 36. Микроскопическая картина селезенки крыс седьмой группы

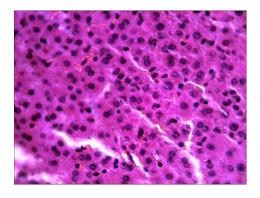


Рис. 37. Микроскопическая картина печени крыс седьмой группы

В ткани селезенки сохранены признаки гипоплазии, количество и размер лимфоидных фолликулов несколько увеличены по сравнению с морфологической картиной, полученной у животных второй группы. По сравнению с животными шестой группы увеличение уровня пролиферации лимфоидных фолликулов выражен незначительно (рис. 36).

Морфологическая картина ткани печени в отличие от таковой, полученной у животных второй группы, характеризуется увеличением числа гепатоцитов, сохранением признаков нарушений микроциркуляции (рис. 37).

Таким образом, сочетанное воздействие фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ оказало модулирующий эффект на восстановление тканей ККМ, селезенки и печени лишь в незначительной степени больший, чем изолированное введение фитомеланина.

При исследовании уровня активности СРО в седьмой группе экспериментальных животных были получены следующие результаты. Концентрация гидроперекисей липидов составила  $(2,19\pm0,09)$  ОЕ/мл, малонового диальдегида  $-(1,61\pm0,05)$  мкмоль/л, антиокислительная активность плазмы  $-(19,25\pm0,23)$  %, активность каталазы  $-(8,55\pm0,13)$  мкат/л, активность супероксиддисмутазы  $-(1,71\pm0,02)$  ОЕ/1 мг белка эритроц.

На рис. 38 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней оксидантов и антиоксидантов.

При сравнении активности СРО животных седьмой группы с животными первой и второй групп (см. рис. 38 и 7) видно, что концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида у животных седьмой группы снизились по сравнению с таковыми во второй группе, но значительно превышают показатели первой (контрольной) группы. Антиокислительная активность плазмы, а также активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты — каталазы и супероксиддисмутазы по сравнению с показателями животных второй группы повысились, однако остаются значительно ниже показателей первой (контрольной) группы.

При сравнении активности СРО (см. рис. 38, 22 и 17) животных седьмой группы с животными шестой (подвергшиеся введению цитостатика и изолированному введению фитомеланина) и четвертой (подвергшимися введению цитостатика и изолированному воздействию ЭМИ КВЧ) групп видно, что сочетанное воздействие фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ имеет лишь незначительно больший по своей силе модулирующий эффект на снижение уровня оксидантов и увеличение уровня антиоксидантов, чем изолированное применение этих факторов.

Точкой приложения фитомеланина и ЭМИ КВЧ в регуляции уровня СРО является прямое воздействие на активацию антиоксидантных систем. В случае сочетанного действия этих факторов ЭМИ КВЧ оказало модулирующее действие на обмен антиоксидантов и, возможно, самого фитомеланина. Этим объясняется тот факт, что показатели оксидантов и антиоксидантов животных седьмой группы все же несколько выше, чем таковые, полученные у животных шестой и четвертой групп. Этим же объясняется и несколько большая сила модулирующего эффекта сочетанного действия ЭМИ КВЧ и фитомеланина на

восстановление клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени, чем изолированного применения фитомеланина, так как более стабильный уровень СРО приводит к большей сохранности клеточных мембран.

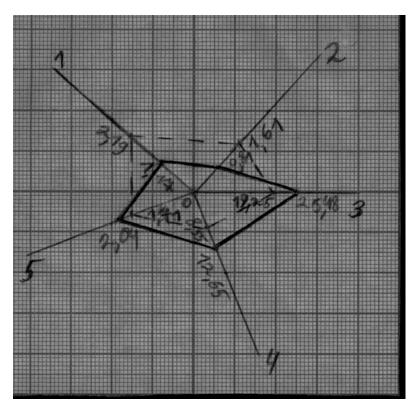


Рис. 38. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных седьмой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - \_ показатели контрольной группы;
- 1- уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2- уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3- уровень антиокислительной активности плазмы, %;
- 4- уровень каталазы, мкат/л;
- 5- уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/1 мг белка эритроц.

В то же время величина модулирующего эффекта сочетанного действия фитомеланина и ЭМИ КВЧ на восстановление уровня СРО в организме, пораженном цитостатиками, лишь ненамного превышает таковую при изолированном применении этих факторов. Таким образом, если в пятой группе сочетанное действие двух факторов дало модулирующие эффекты, намного превышающие простую сумму эффектов изолированного действия факторов, то в шестой группе, наоборот, сочетанное действие двух факторов дало модулирующие эффекты, оказавшиеся намного ниже суммы эффектов изолированного действия факторов. Причина данного явления заключается в том, что в случае сочетанного действия ЭМИ КВЧ и стволовых клеток на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ ЭМИ КВЧ оказало модулирующий эффект на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, что привело к почти полному восстановлению клеточного субстрата и, как следствие, к восстановлению уровня процессов СРО и системы РАСК. В случае же сочетанного действия фитомеланина и ЭМИ КВЧ излучение также оказало влияние на активацию обмена антиоксидантов, в том числе и самого фитомеланина, однако при большой активности антиоксиданты могут сами начать обладать прооксидантным действием, поэтому степень восстановления уровня СРО и, как следствие, клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени у животных седьмой группы лишь незначительно больше, чем у животных шестой и четвертой групп.

Изучение уровня активности коагулянтов и антикоагулянтов у животных седьмой группы дало следующие результаты. Среднее время свертывания крови составило ( $80,25\pm7,69$ ) с, время рекальцификации плазмы — ( $35,75\pm0,94$ ) с, концентрация фибриногена — ( $8,25\pm0,19$ ) мкмоль/л, концентрация фибрина — ( $0,43\pm0,02$ ) мкмоль/л, концентрация ПДФ — ( $0,33\pm0,03$ ) Е/л, активность антитромбина III — ( $0,43\pm0,03$ ) %, активность плазмина — ( $0,43\pm0,03$ ) мкмоль/л, концентрация  $0,43\pm0,03$  мкмоль/л, концентрация  $0,43\pm0,03$  мкмоль/л, активность плазмина — ( $0,43\pm0,03$ ) мкмоль/л, концентрация  $0,43\pm0,03$  мкмоль/л, концентрац

При сравнении показателей свертывающей и противосвертывающей систем животных седьмой группы с животными первой и второй групп (см. рис. 39 и 8) отмечаются следующие закономерности. Время свертывания крови и время рекальцификации плазмы у крыс седьмой группы повысились относительно данных показателей у крыс второй группы, но остаются значительно ниже, чем показатели в первой (контрольной) группе, следовательно, при сочетанном воздействии фито-

меланина и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, происходит некоторое снижение гиперкоагуляции. Концентрация фибриногена выше, чем у животных второй группы, но ниже, чем у животных контрольной группы. Концентрация фибрина, напротив, снизилась относительно данного показателя во второй группе, но остается выше концентрации фибрина у животных первой группы.

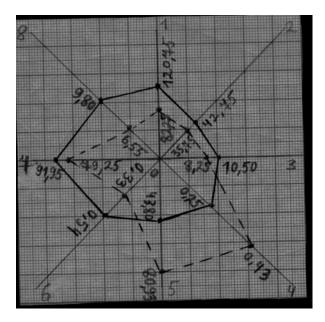


Рис. 39. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных седьмой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - показатели контрольной группы;
- 1- время свертывания крови, с.;
- 2- время рекальцификации плазмы, с.;
- 3- концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4- концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5- концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6- концентрация гепарина, Е/л;
- 7- активность антитромбина III, %;
- 8- активность плазмина, мм<sup>2</sup>

Таким образом, скорость третьей фазы коагуляционного гемостаза при сочетанном действии фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, несколько снижается. Концентрация ПДФ у животных седьмой группы по сравнению с данным показателем во второй группе снизилась, но остается значительно выше контрольных значений, следовательно, активность фибринолиза при сочетанном действии фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, снижается, хотя и остается значительно выше нормы. Концентрация гепарина, а также активность антитромбина III и плазмина по сравнению с данными показателями у животных второй группы повысились, но остаются значительно ниже показателей первой группы, следовательно, сочетанное действие фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, оказывает стимулирующий эффект на увеличение активности гепарин-антитромбиновой и плазминоген-плазминовой систем, хотя она по-прежнему остается значительно ниже контрольных значений.

При сравнении активности системы РАСК (см. рис. 39, 23 и 18) животных седьмой группы с животными шестой (подвергшимися введению цитостатика и изолированному введению фитомеланина) и четвертой (подвергшимися введению цитостатика и изолированному воздействию ЭМИ КВЧ) групп видно, что сочетанное воздействие фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ имеет лишь незначительно больший по своей силе модулирующий эффект на снижение уровня коагулянтов и увеличение уровня антикоагулянтов, чем изолированное применение этих факторов.

Низкая степень увеличения модулирующего эффекта на восстановление системы РАСК при сочетанном воздействии фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ относительно их изолированного воздействия объясняется низкой степенью увеличения модулирующего эффекта на восстановления клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени.

В отличие от сочетанного воздействия стволовых клеток и ЭМИ КВЧ, сочетанное воздействие фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ дало модулирующие эффекты на восстановление уровня процессов СРО, системы РАСК, а также морфологического субстрата ККМ, селезенки и печени, оказавшиеся намного ниже суммы эффектов изолированного действия данных факторов. Причина данного явления заключается в том, что в случае сочетанного действия ЭМИ КВЧ и стволовых клеток на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ ЭМИ КВЧ оказало модулирующий эффект на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток, что

привело к почти полному восстановлению клеточного субстрата исследуемых тканей и, как следствие, к восстановлению уровня процессов СРО и системы РАСК. В случае же сочетанного действия фитомеланина и ЭМИ КВЧ, излучение также оказало влияние на активацию обмена антиоксидантов, в том числе и самого фитомеланина, однако при большой активности антиоксиданты могут сами начать обладать прооксидантным действием, поэтому степень восстановления уровня процессов СРО и, как следствие, клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени, а также системы РАСК у животных седьмой группы лишь незначительно больше, чем у животных шестой и четвертой групп.

У животных восьмой группы, которым сначала вводили цитостатик, после чего стволовые клетки и фитомеланин, в тканях исследуемых органов наблюдались следующие изменения.

В ткани красного костного мозга наблюдается гиперплазия клеточных элементов, увеличение количества плюрипотентных клеток и пролиферирующих клеток II-III ряда, наблюдается наличие единичных миелобластов (рис. 40).

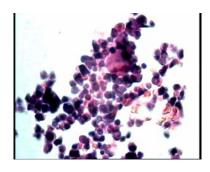
Ткань селезенки характеризуется гипертрофией и гиперплазией лимфоидных фолликулов, имеется наличие единичных селезеночных макрофагов (рис. 41).

В ткани печени выявлено увеличение количества синусоидальных клеток, присутствует выраженная митотическая активность гепатоцитов во всех зонах классической печеночной дольки. Морфологические признаки нарушения микроциркуляции отсутствуют (рис. 42).

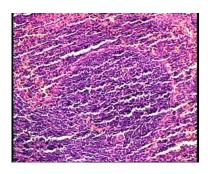
Таким образом, сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ оказало сильный модулирующий эффект на восстановление исследуемых тканей. Сила этого эффекта значительно выше, чем та, которая была получена при изолированном применении стволовых клеток (животные третьей группы) или фитомеланина (животные шестой группы), однако несколько меньше той, что была получена при применении сочетанного воздействия стволовых клеток и ЭМИ КВЧ (животные пятой группы).

В отличие от морфологической картины тканей ККМ, селезенки и печени, наблюдаемой у животных третьей и шестой групп, у животных восьмой группы процессы пролиферации клеток выражены значительно выше и отсутствуют признаки нарушений микроциркуляции. В отличие от морфологической картины тканей исследуемых органов, наблюдаемой у животных пятой группы, у животных восьмой группы процессы пролиферации клеток выражены несколько меньше и сохранены признаки нарушения дифференцировки. Таким образом, в отли-

чие от силы модулирующего эффекта сочетанного действия стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на восстановление клеточного субстрата исследуемых органов, полученной у животных пятой группы, силу модулирующего эффекта сочетанного действия стволовых клеток и фитомеланина можно объяснить простой суммой модулирующих эффектов изолированного действия стволовых клеток и фитомеланина (через восстановление уровня СРО и стабилизацию клеточных мембран).



Puc. 40. Микроскопическая картина красного костного мозга крыс восьмой группы



Puc. 41. Микроскопическая картина селезенки крыс восьмой группы

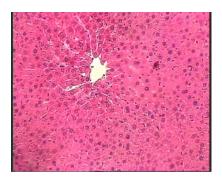


Рис. 42. Микроскопическая картина печени крыс восьмой группы

При исследовании уровня активности СРО в восьмой группе экспериментальных животных были получены следующие результаты. Концентрация гидроперекисей липидов составила  $(1,55\pm0,16)$  ОЕ/мл, малонового диальдегида —  $(1,10\pm0,14)$  мкмоль/л, антиокислительная активность плазмы —  $(23,40\pm1,12)$  %, активность каталазы —  $(14,33\pm0,64)$  мкат/л, активность супероксиддисмутазы —  $(2,40\pm0,36)$  ОЕ/ 1 мг белка эритроц. На рис. 43 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней оксидантов и антиоксидантов.

При сравнении активности СРО животных восьмой группы с животными первой и второй групп (см. рис. 43 и 7) видно, что концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида у животных восьмой группы значительно снизились по сравнению с таковыми во второй группе и лишь ненамного превышают показатели первой (контрольной) группы. Антиокислительная активность плазмы по сравнению с данным показателем животных второй группы значительно повысилась и практически достигает контрольных значений, а активности каталазы и супероксиддисмутазы даже превышают соответствующие показатели, полученные в контрольной группе. Таким образом, сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ приводит к практически полному восстановлению уровня СРО. Уровень оксидантов лишь ненамного превысил контрольные значения, а показатели антиоксидантов практически не отличаются от показателей первой группы и даже превышают их. Данные результаты объясняются тем, что сочетанное действие стволовых клеток и фитомеланина на восстановление уровня СРО в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ реализуется через сумму модулирующих эффектов стволовых клеток (через восстановление клеточного субстрата) и фитомеланина (прямое воздействие на антиоксидантные системы, восстановление клеточного субстрата).

Изучение уровня активности коагулянтов и антикоагулянтов у животных восьмой группы дало следующие результаты. Среднее время свертывания крови составило (111,50±4,12) с., время рекальцификации плазмы — (39,75±1,67) с, концентрация фибриногена — (9,55±0,19) мкмоль/л, концентрация фибрина — (0,33±0,03) мкмоль/л, концентрация ПДФ — (52,48±3,23) нмоль/л, концентрация гепарина — (0,46±0,03) Е/л, активность антитромбина III — (89,13±1,51) %, активность плазмина — (8,83±0,32) мм², концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина — (4,20±0,21) мкмоль/л, концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина — (42,60±1,35) мкмоль/л. На рис. 44 приведена копия лепестковой диаграммы, отра-

жающей указанные выше изменения уровней коагулянтов и антикоагулянтов.

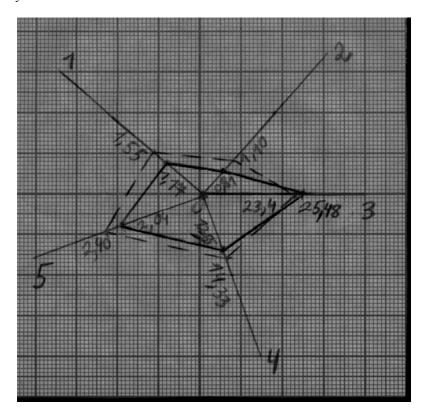


Рис. 43. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных восьмой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
- показатели контрольной группы;
- 1-уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2-уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3-уровень антиокислительной активности плазмы, %;
- 4-уровень каталазы, мкат/л;
- 5-уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/1 мг белка эритроц.

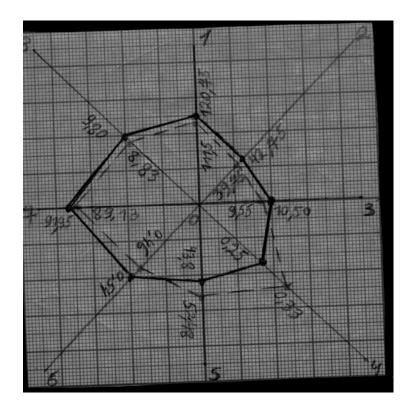


Рис. 44. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных восьмой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - \_ показатели контрольной группы;
- 1- время свертывания крови, с.;
- 2- время рекальцификации плазмы, с.;
- 3- концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4- концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5- концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6- концентрация гепарина, Е/л;
- 7- активность антитромбина III, %;
- 8- активность плазмина, мм<sup>2</sup>

При сравнении показателей свертывающей и противосвертывающей систем животных восьмой группы с животными первой и второй групп (см. рис. 44 и 8) отмечаются следующие закономерности. Время свертывания крови и время рекальцификации плазмы у крыс восьмой группы значительно повысились относительно данных показателей у крыс второй группы и остаются лишь ненамного ниже значений, полученных в первой (контрольной) группе, следовательно, при сочетанном действии стволовых клеток и фитомеланина на организм, пораженный цитостатиками, происходит значительное снижение уровня свертываемости крови, он почти достигает контрольных значений. Концентрация фибриногена значительно выше, чем у животных второй группы и практически достигает данного показателя, полученного у животных контрольной группы. Концентрация фибрина, напротив, значительно снизилась относительно данного показателя во второй группе, но остается несколько выше концентрации фибрина у животных первой группы. Таким образом, скорость третьей фазы коагуляционного гемостаза при сочетанном воздействии стволовых клеток и фитомеланина на организм, пораженный цитостатиками, значительно снижается. Концентрация ПДФ у животных восьмой группы по сравнению с данным показателем во второй группе резко снизилась, но остается несколько выше контрольных значений, следовательно, активность фибринолиза при сочетанном воздействии стволовых клеток и фитомеланина на организм, пораженный цитостатиками, значительно снижается и лишь немного превышает норму. Концентрация гепарина, а также активность антитромбина III и плазмина по сравнению с данными показателями у животных второй группы значительно повысились и практически достигают контрольных значений, следовательно, сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина на организм, пораженный цитостатиками, приводит к практически полному восстановлению активности гепарин-антитромбиновой и плазминогенплазминовой систем

Таким образом, сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина обладает сильным модулирующим эффектом на ослабление активности свертывающей и усиление активности противосвертывающей систем организма с экспериментальной гипоплазией ККМ, что приводит к практически полному восстановлению системы РАСК: показатели коагулянтов и антикоагулянтов у животных восьмой группы ненамного отличаются от значений, полученных в контрольной группе. Механизм сочетанного действия данных факторов реализуется через суммирование модулирующих эффектов стволовых клеток и фи-

томеланина, направленных на восстановление клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени.

Таким образом, сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина обладает сильным модулирующим эффектом на восстановление тканей ККМ, селезенки и печени в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ, хотя и несколько меньшим по силе, чем при сочетанном воздействии стволовых клеток и ЭМИ КВЧ. Причина данного явления кроется в механизмах действия сочетания различных факторов. В отличие от силы модулирующего эффекта сочетанного действия стволовых клеток и ЭМИ КВЧ на восстановление клеточного субстрата исследуемых органов, полученной у животных пятой группы, силу модулирующего эффекта сочетанного действия стволовых клеток и фитомеланина можно объяснить простой суммой модулирующих эффектов изолированного действия стволовых клеток и фитомеланина (через восстановление уровня СРО и стабилизацию клеточных мембран).

Сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина на регуляцию процессов СРО и системы РАСК в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ привело к практически полному восстановлению уровня оксидантов, антиоксидантов, коагулянтов и антикоагулянтов. Данные показатели лишь незначительно отличаются от контрольных значений. Механизм сочетанного действия стволовых клеток и фитомеланина на регуляцию уровня процессов СРО и системы РАСК в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ заключается в сумме эффектов изолированного действия стволовых клеток (восстановление клеточного субстрата) и фитомеланина (активация антиоксидантных систем и стабилизация клеточных мембран).

Для более полного сопоставления силы модулирующих эффектов сочетанного воздействия ЭМИ КВЧ, стволовых клеток и фитомеланина в различных комбинациях разделим все группы животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергавшиеся воздействию двух и более модулирующих факторов (5-я, 7-я, 8-я, 9-я) на три части:

- 1) (S+E) животные, которые были подвергнуты введению стволовых клеток и облучению ЭМИ КВЧ (5-я и 9-я группы);
- 2) (P+E) животные, которые были подвергнуты введению фитомеланина и облучению ЭМИ КВЧ (7-я и 9-я группы);
- 3) (S+P) животные, которые были подвергнуты введению стволовых клеток и фитомеланина (8-я и 9-я группы).

В табл. 7 и на рис. 45 приведены средние значения уровней оксидантов и антиоксидантов, а в табл. 8 и на рис. 46 представлены средние значения уровней коагулянтов и антикоагулянтов животных, кото-

рые подвергались воздействию двух модулирующих факторов из трех возможных в различных комбинациях.

Таблица 7

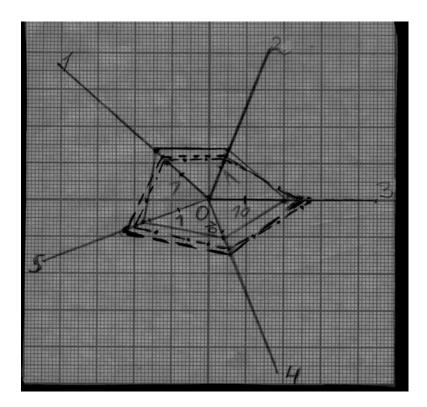
Средние значения оксидантов и антиоксидантов животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, которые были подвергнуты введению стволовых клеток и облучению ЭМИ КВЧ (S+E), введению фитомеланина и облучению ЭМИ КВЧ (P+E), введению стволовых клеток и фитомеланина (S+P)

Показатели	S+E	P+E	S+P
Гидроперикиси липидов, ОЕ/мл	1,52±0,10	1,86±0,25	1,54±0,09
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	1,10±0,10	1,37±0,20	1,11±0,11
Антиокислительная активность плазмы, %	23,61±0,30	21,44±1,64	23,51±0,56
Активность каталазы, мкат/л	14,33±0,43	11,55±2,26	14,44±0,49
Супероксиддисмутаза, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.	2,25±0,27	2,09±0,35	2,43±0,27

Таблица 8

Средние значения коагулянтов и антикоагулянтов животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, которые были подвергнуты введению стволовых клеток и облучению ЭМИ КВЧ (S+E), введению фитомеланина и облучению ЭМИ КВЧ (P+E), введению стволовых клеток и фитомеланина (S+P)

Показатели	S+E	P+E	S+P
Время свертывания крови, с	111,38±2,22	96,00±12,30	111,63±2,48
Время рекальцификации плазмы, с	39,88±1,31	38,00±1,85	40,00±1,05
Концентрация фибриногена,	9,50±0,21	8,93±0,53	9,58±0,18
мкмоль/л			
Концентрация растворимого	$0,32\pm0,02$	$0,37\pm0,05$	$0,32\pm0,02$
фибрина, мкмоль/л			
Концентрация ПДФ, нмоль/л	53,63±2,75	66,45±10,97	52,23±2,36
Концентрация гепарина, Е/л	$0,46\pm0,02$	$0,39\pm0,05$	0,45±0,02
Активность антитромбина III, %	88,21±1,68	84,36±3,93	89,30±1,11
Активность плазмина, мм <sup>2</sup>	8,75±0,23	7,68±0,87	8,81±0,24
Концентрация	4,24±0,13	4,64±0,40	4,16±0,13
$\alpha_2$ -макроглобулина, мкмоль/л			
Концентрация	41,80±0,86	44,15±2,07	42,14±1,01
$\alpha_1$ -антитрипсина, мкмоль/л			



 $Puc.\ 45.\$ Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов

и антиоксидантов животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, которые были подвергнуты введению стволовых клеток и облучению ЭМИ КВЧ (--- - --- );

введению фитомеланина и облучению ЭМИ КВЧ (\_\_\_\_) введению стволовых клеток и фитомеланина (- - - - -):

- 1-уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2-уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3-уровень антиокислительной активности плазмы,%;
- 4-уровень каталазы, мкат/л;
- 5-уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

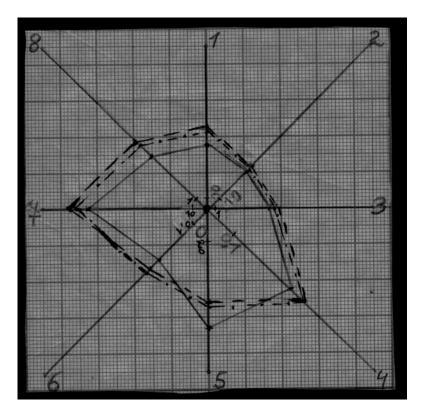


Рис. 46. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, которые были подвергнуты введению стволовых клеток и облучению ЭМИ КВЧ (----); введению фитомеланина и облучению ЭМИ КВЧ (\_\_\_\_); введению стволовых клеток и фитомеланина (----):

- 1- время свертывания крови, с.;
- 2- время рекальцификации плазмы, с.;
- 3- концентрация фибриногена, мкмоль/л;
- 4- концентрация фибрина, мкмоль/л;
- 5- концентрация ПДФ, нмоль/л;
- 6- концентрация гепарина, Е/л;
- 7- активность антитромбина III, %;
- 8- активность плазмина, мм<sup>2</sup>

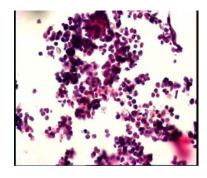
При сравнении силы модулирующих эффектов сочетанного действия стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ в различных комбинациях на восстановление уровня процессов СРО и системы РАСК в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ по данной методике (см. табл. 7 и рис. 45, табл. 8 и рис. 46) видно, что сочетанное воздействие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ, а также сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина обладает более сильным модулирующим эффектом на восстановление уровня оксидантов и антиоксидантов, коагулянтов и антикоагулянтов, чем сочетанное воздействие фитомеланина и ЭМИ КВЧ. Вывод о сравнительной силе модулирующих эффектов при сочетанном действии факторов, сделанный при их изучении по данной методике, полностью совпадает с тем, который был сделан при сравнении сочетанного действия факторов по отдельным группам.

После сравнения силы модулирующих эффектов при сочетанном действии факторов в различных комбинациях становятся понятными расхождения в выводах о силе действия факторов стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ, взятых по отдельности. При сравнении факторов путем разделения всех животных на подвергавшихся воздействию данного фактора и неподвергавшихся его воздействию был сделан вывод о том, что стволовые клетки обладают большим модулирующим эффектом в отношении восстановления показателей СРО и системы РАСК у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, чем фитомеланин и ЭМИ КВЧ. При изучении же действия модулирующих факторов по отдельным группам были получены данные, что все три фактора обладают приблизительно одинаковым эффектом. Было сделано предположение, что причиной такого расхождения в выводах о силе модулирующих эффектов исследуемых нами факторов является сама методика. В случае сравнения факторов по отдельным группам учитывалось только их изолированное действие на организм. В случае же сравнения путем разделения всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ на тех, которые подвергались и не подвергались воздействию данного фактора, во внимание брались также группы животных, которые были подвергнуты сочетанному действию модулирующих факторов. После проведенных нами в этой главе исследований становится понятным, что при делении животных на тех, кому вводились стволовые клетки, и тех, кому они не вводились, брались только те группы с сочетанным действием, в которых модулирующий эффект оказался наибольшим: сочетанное действие стволовых клеток и фитомеланина и сочетанное действие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ. Во всех остальных случаях в выборку попадала седьмая группа животных - подвергшаяся

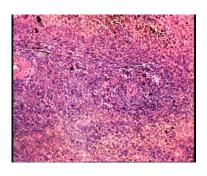
сочетанному воздействию фитомеланина и ЭМИ КВЧ, обладающему наименьшим модулирующим эффектом.

У животных девятой группы, которым сначала вводили цитостатик, после чего стволовые клетки, фитомеланин и подвергали облучению ЭМИ КВЧ, в тканях исследуемых органов наблюдались следующие изменения.

В ткани красного костного мозга наблюдаются выраженная гиперплазия клеточных элементов, а также увеличение количества плюрипотентных клеток и пролиферирующих клеток II-III ряда. Крупные бластные клетки, указывающие на нарушение процессов дифференцировки, отсутствуют (рис. 47).



Puc. 47. Микроскопическая картина красного костного мозга крыс девятой группы



Puc. 48. Микроскопическая картина селезенки крыс девятой группы

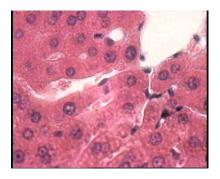


Рис. 49. Микроскопическая картина печени крыс девятой группы

Ткань селезенки характеризуется выраженной гипертрофией и гиперплазией лимфоидных фолликулов, наблюдается диффузная инфильтрация пульпы лимфоидными клетками (рис. 48). В ткани печени выявлены значительное увеличение количества синусоидальных клеток, появление макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации в портальных полях, присутствует выраженная митотическая активность гепатоцитов во всех зонах классической печеночной дольки. Морфологические признаки нарушений микроциркуляции отсутствуют (рис. 49).

Таким образом, сочетанное воздействие ЭМИ КВЧ, стволовых клеток и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ оказало сильное модулирующее воздействие на восстановление исследуемых органов. Такие показатели, как высокий уровень пролиферации клеток, отсутствие признаков нарушений их дифференцировки, а также отсутствие нарушений микроциркуляции приближают морфологическую картину исследуемых тканей к показателям контрольной группы. При сравнении морфологической картины исследуемых органов животных девятой группы с той, которая наблюдалась в предыдущих группах, похожие изменения отмечаются только в пятой группе. Это объясняется схожим механизмом сочетанного действия факторов. И в пятой, и в девятой группах животных значительный модулирующий эффект на восстановление морфологического субстрата реализуется через стимулирующее действие ЭМИ КВЧ на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток. В девятой экспериментальной группе на восстановление органов повлияло также воздействие фитомеланина (через активацию антиоксидантных систем и стабилизацию клеточных мембран), но так как морфологическая картина ККМ, селезенки и печени животных пятой группы уже практически соответствует таковой, наблюдаемой в первой группе, то дополнительное введение фитомеланина животным девятой группы не привело к значительному увеличению модулирующего эффекта.

При исследовании уровня активности СРО в девятой группе экспериментальных животных были получены следующие результаты. Концентрация гидроперекисей липидов составила  $(1,54\pm0,11)$  ОЕ/мл, малонового диальдегида —  $(1,13\pm0,19)$  мкмоль/л, антиокислительная активность плазмы —  $(23,63\pm0,43)$  %, активность каталазы —  $(14,55\pm0,83)$  мкат/л, активность супероксиддисмутазы —  $(2,47\pm0,45)$  ОЕ/1 мг белка эритроц. На рис. 50 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней оксидантов и антиоксидантов.

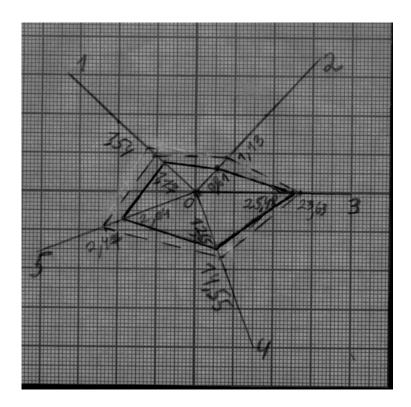


Рис. 50. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности оксидантов и антиоксидантов животных девятой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - \_ показатели контрольной группы;
- 1- уровень гидроперекисей липидов, ОЕ/мл;
- 2- уровень малонового диальдегида, мкмоль/л;
- 3- уровень антиокислительной активности плазмы,%;
- 4- уровень каталазы, мкат/л;
- 5- уровень супероксиддисмутазы, ОЕ/ 1 мг белка эритроц.

При сравнении активности СРО животных девятой группы с животными первой и второй групп (рис. 50 и 7) видно, что концентрации гидроперекисей липидов и малонового диальдегида у животных девятой группы значительно снизились по сравнению с таковыми во вто-

рой группе и лишь ненамного превышают показатели первой (контрольной) группы. Антиокислительная активность плазмы по сравнению с данным показателем животных второй группы значительно повысилась и практически достигает контрольных значений, а активности каталазы и супероксиддисмутазы даже превышают соответствующие показатели, полученные в контрольной группе.

Таким образом, сочетанное воздействие стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ приводит к практически полному восстановлению уровня процессов СРО. Уровень оксидантов лишь ненамного превысил контрольные значения, а уровень антиоксидантов практически не отличается от показателей первой группы. Данные результаты объясняются тем, что сочетанное действие стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ привело к почти полному восстановлению клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ. Необходимо также отметить суммирующий эффект: кроме восстановления клеточного субстрата под действием ЭМИ КВЧ и под действием фитомеланина произошло прямое активирование антиоксидантных систем. При сравнении уровня восстановления процессов СРО животных девятой группы с тем, который наблюдался в предыдущих группах, похожие изменения отмечаются только в пятой и восьмой группах. Однако относительно пятой экспериментальной группы животным девятой группы был дополнительно введен фитомеланин, а относительно восьмой группы было дополнительно применено воздействие ЭМИ КВЧ. И фитомеланин, и ЭМИ КВЧ при их изолированном воздействии на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ оказывают модулирующий эффект на восстановление уровня процессов СРО, что наблюдалось у животных четвертой и шестой групп. Отсутствие значительного увеличения модулирующего эффекта на увеличение уровня антиоксидантов и снижение уровня оксидантов при добавлении третьего модулирующего фактора в виде ЭМИ КВЧ или фитомеланина объясняется тем, что в избыточном количестве антиоксиданты могут сами начать проявлять прооксидантную активность.

Изучение уровня активности коагулянтов и антикоагулянтов у животных девятой группы дало следующие результаты. Среднее время свертывания крови составило (111,75±3,43) с, время рекальцификации плазмы – (40,25±1,47) с, концентрация фибриногена – (9,60±0,34) мкмоль/л, концентрация фибрина – (0,32±0,03) мкмоль/л, концентрация ПДФ – (51,98±3,92) нмоль/л, концентрация гепарина – (0,45±0,04) Е/л, активность антитромбина III – (89,48±1,84) %, активность плазми-

на —  $(8,80\pm0,40)$  мм², концентрация  $\alpha_2$ -макроглобулина —  $(4,13\pm0,17)$  мкмоль/л, концентрация  $\alpha_1$ -антитрипсина —  $(41,68\pm1,56)$  мкмоль/л.

На рис. 51 приведена копия лепестковой диаграммы, отражающей указанные выше изменения уровней коагулянтов и антикоагулянтов.

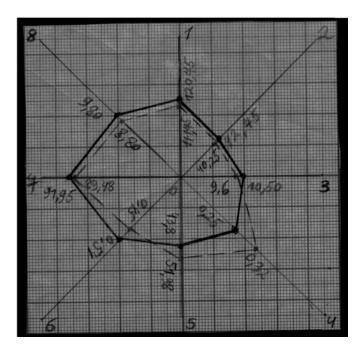


Рис. 51. Копия лепестковой диаграммы, отражающей уровень изменений средних значений активности коагулянтов и антикоагулянтов животных девятой группы по сравнению с первой (контрольной):

- - - показатели экспериментальной группы;
  - показатели контрольной группы;
  - 1- время свертывания крови, с.;
  - 2- время рекальцификации плазмы, с.;
  - 3- концентрация фибриногена, мкмоль/л;
  - 4- концентрация фибрина, мкмоль/л;
  - 5- концентрация ПДФ, нмоль/л;
  - 6- концентрация гепарина, Е/л;
  - 7- активность антитромбина III, %;
  - 8- активность плазмина, мм<sup>2</sup>

При сравнении показателей свертывающей и противосвертывающей систем животных девятой группы с животными первой и второй групп (см. рис. 51 и 8) отмечаются следующие закономерности. Время свертывания крови и время рекальцификации плазмы у крыс девятой группы значительно повысились относительно данных показателей у крыс второй группы и остаются лишь ненамного ниже значений, полученных в первой (контрольной) группе, следовательно, при сочетанном действии стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, происходит значительное снижение уровня свертываемости крови, он почти достигает контрольных значений. Концентрация фибриногена значительно выше, чем у животных второй группы и практически достигает данного показателя, полученного у животных контрольной группы. Концентрация фибрина, напротив, значительно снизилась относительно данного показателя во второй группе, но остается несколько выше концентрации фибрина у животных первой группы. Таким образом, скорость третьей фазы коагуляционного гемостаза при сочетанном воздействии стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, значительно снижается. Концентрация ПДФ у животных девятой группы по сравнению с данным показателем во второй группе резко снизилась, но остается несколько выше контрольных значений, следовательно, активность фибринолиза при сочетанном воздействии стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, значительно снижается и лишь немного превышает норму. Концентрация гепарина, а также активность антитромбина III и плазмина по сравнению с данными показателями у животных второй группы значительно повысились и практически достигают контрольных значений, следовательно, сочетанное воздействие стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ на организм, пораженный цитостатиками, приводит к практически полному восстановлению активности гепарин-антитромбиновой и плазминоген-плазминовой систем.

Таким образом, сочетанное воздействие стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ обладает сильным модулирующим эффектом на ослабление активности свертывающей и усиление активности противосвертывающей систем организма с экспериментальной гипоплазией ККМ, что приводит к практически полному восстановлению системы РАСК; показатели коагулянтов и антикоагулянтов у животных девятой группы ненамного отличаются от значений, полученных в контрольной группе. Механизм сочетанного действия данных факторов реализуется через практически полное восстановление клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени, благодаря активации пролиферации и диф-

ференцировки стволовых клеток под действием ЭМИ КВЧ, влиянию фитомеланина на уровень процессов СРО и стабилизацию клеточных мембран, а также через прямую активацию антикоагулянтных систем под действием ЭМИ КВЧ. При сравнении уровня восстановления системы РАСК животных девятой группы с тем, который наблюдался в предыдущих группах, похожие изменения наблюдаются только в пятой и восьмой группах. Однако относительно пятой экспериментальной группы животным девятой группы был дополнительно введен фитомеланин, а относительно восьмой группы было дополнительно применено воздействие ЭМИ КВЧ. И фитомеланин, и ЭМИ КВЧ при их изолированном воздействии на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ оказывают модулирующий эффект на восстановление системы РАСК, что наблюдалось у животных четвертой и шестой групп. Отсутствие значительного увеличения модулирующего эффекта на увеличение уровня антикоагулянтов и снижение уровня коагулянтов в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ при добавлении третьего модулирующего фактора в виде фитомеланина объясняется тем, что он не оказывает значительного влияния на увеличение модулирующего эффекта на восстановление морфологического субстрата ККМ, селезенки и печени. Это видно при сравнении морфологической картины тканей исследуемых органов животных пятой и девятой групп. Отсутствие значительного увеличения модулирующего эффекта на увеличение уровня антикоагулянтов и снижение уровня коагулянтов в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ при добавлении третьего модулирующего фактора в виде ЭМИ КВЧ указывает на то, что в условиях практически полного восстановления показателей системы РАСК в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ стимулирующее действие ЭМИ КВЧ на активацию антиоксидантных систем прекращается.

При сравнении модулирующего эффекта в изучаемых группах животных обращает на себя внимание практически полное восстановление тканей ККМ, селезенки и печени, которое произошло у животных пятой и девятой групп, что объясняется сильным модулирующим эффектом ЭМИ КВЧ на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток. Вследствие того, что у животных пятой группы восстановление клеточного субстрата произошло до уровня, близкого к показателям контрольной группы, добавление фитомеланина у животных девятой группы не привело к каким-либо изменениям морфологической картины исследуемых органов. У животных восьмой группы произошло значительное восстановление ККМ, селезенки и печени, но меньшее, чем в пятой и девятой группах. В отличие от крыс пятой и девя-

той групп, где один из модулирующих факторов (ЭМИ КВЧ) оказал сильное воздействие на другой (стволовые клетки) у крыс восьмой группы восстановление клеточного субстрата обусловлено лишь суммой самостоятельно действующих модулирующих эффектов двух факторов – стволовых клеток и фитомеланина. У животных седьмой группы, которые подверглись сочетанному действию фитомеланина и ЭМИ КВЧ, уровень восстановления ККМ, селезенки и печени оказался наименьшим в сравнении с другими группами, где использовалось сочетанное действие факторов, одним из которых являлись стволовые клетки. Небольшое увеличение модулирующего эффекта сочетанного действия ЭМИ КВЧ и фитомеланина относительно изолированного применения фитомеланина обусловлено модулирующим действием ЭМИ КВЧ на биохимический обмен фитомеланина.

Наибольшее восстановление уровня процессов СРО произошло у животных пятой, восьмой и девятой групп. Показатели оксидантов и антиоксидантов у крыс этих групп почти приближаются к контрольным значениям. У животных восьмой группы восстановление уровня процессов СРО объясняется суммарным действием стволовых клеток (через восстановление клеточного субстрата) и фитомеланина (прямое действие на активацию антиоксидантных систем и участие в восстановлении клеток в результате стабилизации клеточных мембран). У животных пятой группы в результате модулирующего влияния ЭМИ КВЧ на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток произошло почти полное восстановление ККМ, селезенки и печени, поэтому показатели СРО так же приближаются к контрольным, кроме того, ЭМИ КВЧ в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ оказывает и прямое действие на активацию антиоксидантных систем. У крыс девятой группы по сравнению с крысами пятой и восьмой групп отсутствие значительного увеличения модулирующего эффекта на увеличение уровня антиоксидантов и снижение уровня оксидантов при добавлении третьего модулирующего фактора в виде ЭМИ КВЧ или фитомеланина объясняется тем, что в избыточном количестве антиоксиданты могут сами начать проявлять прооксидантную активность. У животных седьмой группы вследствие сохранения признаков гипоплазии в тканях ККМ, селезенки и печени, прямой активации антиоксидантных систем под действием фитомеланина и ЭМИ КВЧ оказалось недостаточно для значительного восстановления уровня процессов СРО. Суммарное антиоксидантное действие ЭМИ КВЧ и фитомеланина не повлияло на увеличение модулирующего эффекта, так как в избыточном количестве антиоксиданты могут сами начать проявлять прооксидантную активность, а опосредованного воздействия через

восстановление клеток (что наблюдалось у животных с введенными стволовыми клетками) у крыс седьмой группы не было.

Наибольшее восстановление показателей системы РАСК произошло у животных пятой, восьмой и девятой групп. Показатели коагулянтов и антикоагулянтов у крыс этих групп почти приближаются к контрольным значениям. У животных восьмой группы восстановление показателей системы РАСК объясняется суммой самостоятельных эффектов стволовых клеток и фитомеланина (через стабилизацию процессов СРО и, как следствие, клеточных мембран) на восстановление ККМ, селезенки и печени; у животных пятой и девятой групп – почти полным восстановлением клеточного субстрата исследуемых тканей вследствие сильного модулирующего действия ЭМИ КВЧ на пролиферацию и дифференцировку стволовых клеток. У крыс девятой группы по сравнению с крысами пятой и восьмой групп не произошло значительного увеличения модулирующего эффекта на увеличение уровня антикоагулянтов и снижение уровня коагулянтов при добавлении третьего модулирующего фактора в виде ЭМИ КВЧ или фитомеланина. Добавление фитомеланина (у животных девятой группы относительно пятой) не поспособствовало увеличению активности антикоагулянтов, так как действие фитомеланина на антикоагулянты - опосредованное, через стабилизацию клеточных мембран, благодаря снижению уровня процессов СРО, а у животных пятой группы уже произошло почти полное восстановление клеток. Отсутствие эффекта на увеличение активности антикоагулянтов от добавления ЭМИ КВЧ (у животных девятой группы относительно восьмой) дает возможность сделать вывод о блокировании модулирующего действия ЭМИ КВЧ на антикоагулянтные системы при восстановлении показателей системы РАСК до контрольных значений в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ. У животных седьмой группы вследствие сохранения признаков гипоплазии в тканях ККМ, селезенки и печени суммарного воздействия фитомеланина (через регуляцию процессов СРО) и ЭМИ КВЧ (непосредственная активация антикоагулянтных систем) оказалось недостаточно для значительного восстановления показателей системы РАСК.

#### Глава 4

### ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ПОМОЩИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АППАРАТА

## 4.1. Изучение зависимостей между уровнями оксидантов и антиоксидантов при применении фитомеланина, ЭМИ КВЧ и стволовых клеток, действующих как модулирующие факторы

Проведём сравнительный корреляционный анализ показателей свободно-радикального окисления, полученных у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ (Е) относительно всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся воздействию ЭМИ КВЧ (-Е), и определим, как влияет на зависимость между показателями СРО воздействие ЭМИ КВЧ.

Во всех рассматриваемых ниже таблицах (табл. 9-31) выделены высокие коэффициенты корреляции (не ниже 0,80), которые указывают на сильную линейную зависимость между показателями. Все коэффициенты корреляции в таблицах имеют уровень значимости p<0,05, который указывает на то, что вероятность ошибки не превосходит 5 %.

В табл. 9 приведены коэффициенты корреляции для животных, которые не подвергались воздействию ЭМИ КВЧ. Из 10 коэффициентов, приведённых в табл. 9, 7 превосходят значение 0,8, следовательно, между показателями СРО в данной группе существует сильная линейная зависимость.

Таблица 9
Коэффициенты корреляции для показателей СРО,
полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ,
не подвергавшихся воздействию ЭМИ КВЧ

Показатели	1	2	3	4	5
Гидроперекиси липидов (1)	1,00	0,91	-0,93	-0,93	-0,78
Малоновый диальдегид (2)	0,91	1,00	-0,89	-0,89	-0,74
АА плазмы (3)	-0,93	-0,89	1,00	0,96	0,75
Активность каталазы (4)	-0,93	-0,89	0,96	1,00	0,84
Супероксид-дисмутаза (5)	-0,78	-0,74	0,75	0,84	1,00

Наиболее сильная зависимость наблюдается между антиокислительной активностью плазмы и активностью каталазы (0,96). Для данных показателей было также получено уравнение регрессии, выражающее значения антиокислительной активностью плазмы  $(AA\ nnas-mb)$  через значения активности каталазы (kamanas):

AA плазмы = 12,14408 + 0,78645\* каталаза.

Коэффициент детерминации для данной модели равен 0.92694, что указывает на её высокую точность. Все коэффициенты регрессии значимы с уровнем значимости p < 0.000001.

Высокие коэффициенты корреляции получены также для значений гидроперекисей липидов и таких показателей, как малоновый диальдегид (0,91), антиокислительная активность плазмы (-0,93) и активность каталазы (-0,93).

Корреляционная матрица для животных, подвергавшихся воздействию ЭМИ КВЧ (табл. 10), содержит 6 коэффициентов корреляции, превышающих 0,8, что также указывает на наличие сильной линейной зависимости между показателями СРО.

Таблица 10 Коэффициенты корреляции для показателей СРО, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ

Показатели	1	2	3	4	5
Гидроперекиси липидов (1)	1,00	0,85	-0,97	-0,93	-0,71
Малоновый диальдегид (2)	0,85	1,00	-0,91	-0,88	-0,70
АА плазмы (3)	-0,97	-0,91	1,00	0,97	0,75
Активность каталазы (4)	-0,93	-0,88	0,97	1,00	0,77
Супероксид-дисмутаза (5)	-0,71	-0,70	0,75	0,77	1,00

Наибольшие коэффициенты корреляции, как и в рассмотренной выше группе, получены между антиокислительной активностью плазмы и активностью каталазы (0,97), гидроперекисями липидов и антиокислительной активностью плазмы (-0,97), гидроперекисями липидов и активностью каталазы (-0,93).

Регрессионная модель зависимости антиокислительной активности плазмы (AA плазмы) от гидроперекисей липидов ( $\Gamma\Pi$  липидов) имеет следующий вид:

AA плазмы = 31,97439 - 5,62204\*ГП липидов.

Коэффициент детерминации для данной модели равен 0.94121, что указывает на её высокую точность. Также высокую прогнозную точность даёт уравнение регрессии, выражающее зависимость антиокислительной активности плазмы (AA плазмы) от активности каталазы (KAM плазмы):

AA плазмы = 11,46971 + 0,84423\* каталаза.

Здесь коэффициент детерминации равен 0.94270, а коэффициент корреляции R=0.97092 (p<0.0001).

Более точная регрессионная модель получена для всех перечисленных показателей. Это модель зависимости антиокислительной активности плазмы (AA плазмы) от гидроперекисей липидов ( $\Gamma\Pi$  липидов) и от активности каталазы ( $\kappa$ аталаза):

AA плазмы = 21,62444 - 2,87615 \*ГП липидов + 0,44153 \* каталаза.

Коэффициент детерминации для данной модели равен 0.97454. Коэффициент корреляции, R=0.98719 (p<0.00001), указывает на наличие сильной зависимости антиокислительной активности плазмы от перечисленных выше показателей. Поверхность регрессии данной модели изображена на рис. 52.

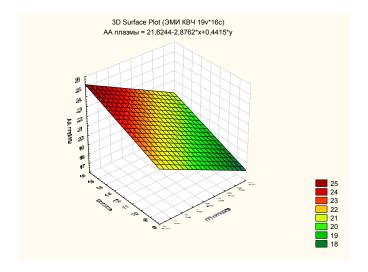


Рис. 52. Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя антиокислительной активности плазмы в зависимости от гидроперекисей липидов и активности каталазы

Проведём сравнительный корреляционный анализ для показателей свободно-радикального окисления, полученных у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению фитомеланина (Р) относительно всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению фитомеланина (-Р), и определим, как влияет на зависимость между показателями СРО введение фитомеланина.

В группе, которая не подвергалась введению фитомеланина, почти все коэффициенты корреляции (9 из 10) превосходят 0,8 (табл. 11). Как и в рассмотренных выше группах, наибольшие коэффициенты получены для гидроперекисей липидов и антиокислительной активности плазмы (-0,95), гидроперекисей липидов и активности каталазы (-0,97). Кроме того, наиболее сильная линейная зависимость наблюдается между такими показателями, как антиокислительная активность плазмы и активность каталазы (-0,97).

Таблица 11 Коэффициенты корреляции для показателей СРО, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению фитомеланина

Показатели	1	2	3	4	5
Гидроперекиси липидов (1)	1,00	0,93	-0,95	-0,97	-0,89
Малоновый диальдегид (2)	0,93	1,00	-0,92	-0,92	-0,79
АА плазмы (3)	-0,95	-0,92	1,00	0,97	0,81
Активность каталазы (4)	-0,97	-0,92	0,97	1,00	0,86
Супероксид-дисмутаза (5)	-0,89	-0,79	0,81	0,86	1,00

Получено уравнение регрессии, выражающее значения активности каталазы ( $\kappa$ аталаза) через значения антиокислительной активности плазмы (AA nлазмы):

$$\kappa$$
аталаза = -11,5584 + 1,0815 $*$  AA плазмы.

Эта модель обладает высокой прогнозной точностью. Доля «объясненной» дисперсии для неё составляет 93,572 %. Высокую прогнозную точность дает также регрессионная модель зависимости активности каталазы (каталаза) от гидроперекисей липидов (ГП липидов):

каталаза = 
$$20,98154$$
 -  $4,83535*$  ГП липидов.

Коэффициент корреляции R=0,96657 (p<0,00001) так же, как и для рассмотренной выше модели, указывает на наличие сильной линейной зависимости активности каталазы от гидроперекисей липидов. Доля «объяснённой» дисперсии составляет 93,426 %.

Коэффициенты корреляции для показателей СРО, полученных у животных, которым не вводили фитомеланин, приведены в табл. 12. Существенных отличий от группы, не подвергавшейся введению фитомеланина, здесь не наблюдается. Наибольшие коэффициенты корреляции получены для тех же показателей: гидроперекиси липидов и антиокислительная активность плазмы (-0,94), гидроперекиси липидов и активность каталазы (-0,94), антиокислительная активность плазмы и активность каталазы (0,97). Значения коэффициентов корреляции в табл. 12 немного ниже, чем в табл. 11.

Для данной группы также получена регрессионная модель зависимости активности каталазы ( $\kappa$ аталаза) от антиокислительной активности плазмы (AA nлазмы):

каталаза = 
$$-15,2046 + 1,2550*$$
 AA плазмы.

Коэффициент детерминации для данной модели равен 0.93857, что указывает на её высокую точность. Коэффициент корреляции,  $R\!=\!0.96880~(p\!<\!0.00001)$ , указывает на наличие сильной зависимости между рассматриваемыми показателями.

Таблица 12 Коэффициенты корреляции для показателей СРО, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению фитомеланина

Показатели	1	2	3	4	5
Гидроперекиси липидов (1)	1,00	0,84	-0,94	-0,94	-0,79
Малоновый диальдегид (2)	0,84	1,00	-0,87	-0,87	-0,84
АА плазмы (3)	-0,94	-0,87	1,00	0,97	0,79
Активность каталазы (4)	-0,94	-0,87	0,97	1,00	0,82
Супероксид-дисмутаза (5)	-0,79	-0,84	0,79	0,82	1,00

Проведём сравнительный корреляционный анализ для показателей свободно-радикального окисления, полученных у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению стволовых клеток (S) относительно всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению стволовых клеток (-

S), и определим, как влияет на зависимость между показателями СРО введение стволовых клеток.

Значимые коэффициенты корреляции для группы, не подвергавшейся введению стволовых клеток (табл. 13) сравнимы с коэффициентами корреляции, полученными для группы, подвергавшейся введения стволовых клеток (табл. 14). Табл. 13 содержит 5 коэффициентов корреляции, превышающих 0,8, а табл. 14 содержит 3 таких коэффициента. Эти коэффициенты немного ниже, чем соответствующие коэффициенты, представленные в табл. 9-12.

Сильная линейная зависимость в двух данных группах, как и во всех остальных, наблюдается между значениями гидроперекисей липидов и антиокислительной активностью плазмы. В группе, в которой животным были введены стволовые клетки, коэффициент корреляции между этими показателями равен -0,93, а в группе, где животным стволовые клетки не вводились, соответствующий коэффициент корреляции равен -0,89. Кроме того, в показателях СРО, полученных у животных, подвергшихся введению стволовых клеток, наблюдается сильная зависимость между антиокислительной активностью плазмы и активностью каталазы (0.93).

Очень низкие коэффициенты корреляции были получены для ряда показателей, полученных у животных, которым не вводились стволовые клетки. Это коэффициенты зависимости супероксиддисмутазы от малонового диальдегида, антиокислительной активности плазмы и активности каталазы. Они не являются значимыми и не включены в табл. 13.

Таким образом, воздействие рассмотренных выше факторов: воздействие ЭМИ КВЧ, введение стволовых клеток и введение фитомеланина животным с экспериментальной гипоплазией ККМ не оказывает существенного влияния на зависимость между показателями СРО.

Таблица 13
Коэффициенты корреляции для показателей СРО, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению стволовых клеток

Показатели	1	2	3	4	5
Гидроперекиси липидов (1)	1,00	0,86	-0,89	-0,86	-0,59
Малоновый диальдегид (2)	0,86	1,00	-0,88	-0,86	-
АА плазмы (3)	-0,89	-0,88	1,00	0,74	-
Активность каталазы (4)	-0,86	-0,86	0,74	1,00	-
Супероксид-дисмутаза (5)	-0,59	-	-	-	1,00

## Коэффициенты корреляции для показателей СРО, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению стволовых клеток

Показатели	1	2	3	4	5
Гидроперекиси липидов (1)	1,00	0,58	-0,93	-0,90	-0,55
Малоновый диальдегид (2)	0,58	1,00	-0,53	-0,51	-0,52
АА плазмы (3)	-0,93	-0,53	1,00	0,93	0,52
Активность каталазы (4)	-0,90	-0,51	0,93	1,00	0,61
Супероксид-дисмутаза (5)	-0,55	-0,52	0,52	0,61	1,00

Проведём сравнительный корреляционный анализ для показателей свободно-радикального окисления, полученных у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся сочетанному воздействию стволовых клеток и ЭМИ КВЧ (S+E), сочетанному воздействию стволовых клеток и фитомеланина (S+P) и сочетанному воздействию фитомеланина и ЭМИ КВЧ (P+E).

Введение стволовых клеток в сочетании с воздействием ЭМИ КВЧ, а также одновременное введение стволовых клеток и фитомеланина оказывает существенное влияние на зависимость между показателями СРО. Все коэффициенты корреляции, полученные для показателей СРО в этих двух группах, являются низкими, что указывает на слабую зависимость между данными показателями. Исключение составляет группа, которая подвергалась воздействию ЭМИ КВЧ и введению фитомеланина (табл. 15).

Таблица 15
Коэффициенты корреляции для показателей СРО,
полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ,

#### ченных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ подвергшихся сочетанному воздействию ЭМИ КВЧ и фитомеланина

Показатели	1	2	3	4	5
Гидроперекиси липидов (1)	1,00	0,77	-0,96	-0,98	-0,80
Малоновый диальдегид (2)	0,77	1,00	-0,90	-0,84	-0,79
АА плазмы (3)	-0,96	-0,90	1,00	0,99	0,85
Активность каталазы (4)	-0,98	-0,84	0,99	1,00	0,83
Супероксид-дисмутаза (5)	-0,80	-0,79	0,85	0,83	1,00

Здесь, как и в рассмотренных ранее группах (S, E, P, -S, -E, -P), наблюдается сильная линейная зависимость между показателями СРО. Из 10 коэффициентов корреляции 8 превосходят 0,8 (табл. 15). Наибольшие коэффициенты, как и в группах S, E, P, -S, -E, -P, получены для гидроперекисей липидов и антиокислительной активности плазмы (-0,96), гидроперекисей липидов и активности каталазы (-0,98), антиокислительной активности плазмы и активности каталазы (0,99).

Для данной группы также получена регрессионная модель зависимости между активностью каталазы ( $\kappa$ аталаза) и антиокислительной активностью плазмы (AA nазмы):

каталаза = -17,6047 + 1,3600\* AA плазмы.

Эта модель обладает высокой прогнозной точностью. Она описывает 97,287~% дисперсии зависимой переменной. Высокую прогнозную точность дает также регрессионная модель зависимости активности каталазы (*каталаза*) от гидроперекисей липидов (*ГП липидов*):

каталаза = 28,00511 - 8,84683\* ГП липидов.

Коэффициент корреляции R=0,97922 (p<0,00002) так же, как и для рассмотренной выше модели, указывает на наличие сильной линейной зависимости активности каталазы от гидроперекисей липидов. Доля «объяснённой» дисперсии составляет 95,886 %.

Таким образом, только введение стволовых клеток в сочетании с облучением ЭМИ КВЧ или введением фитомеланина оказывает существенное влияние на зависимость между показателями СРО в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ, ослабляя эту зависимость.

# 4.2. Изучение зависимостей между уровнями коагулянтов и антикоагулянтов при применении стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ, действующих как модулирующие факторы

Проведём сравнительный корреляционный анализ для показателей системы регуляции агрегатного состояния крови, полученных у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ (Е) относительно всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся воздействию ЭМИ КВЧ (-Е), и определим, как влияет на зависимость между показателями системы РАСК воздействие ЭМИ КВЧ.

Корреляционная матрица для показателей коагулянтов и антикоагулянтов, полученных у животных, которые не подвергались облучению ЭМИ КВЧ (табл. 16) содержит 45 коэффициентов корреляции. Из них 31 коэффициент принимает значения, превышающие 0,8. Так, для

показателей, отражающих активность коагулянтов, 3 коэффициента корреляции из 6 принимают значения, превышающие 0,8. Наиболее сильная линейная зависимость наблюдается между концентрацией фибриногена и временем свёртывания крови (0,99), а также между концентрацией фибриногена и временем рекальцификации (0,94). Регрессионная модель, выражающая зависимость времени свёртывания крови *t свёртыкрови* от концентрации фибриногена (фибриноген) имеет вид

t свёрт.крови = -117,864 + 24,018\* фибриноген.

Она описывает 97,076 % дисперсии зависимой переменной и обладает высокой прогнозной точностью.

Таблица 16

## Коэффициенты корреляции для показателей системы РАСК, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся воздействию ЭМИ КВЧ

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t сверт.кро-ви (1)	1,00	0,93	0,99	-0,78	-0,89	0,97	0,95	0,97	-0,79	-0,87
t рекаль-циф. (2)	0,93	1,00	0,94	-0,58	-0,73	0,87	0,89	0,94	-0,57	-0,73
Фибриноген (3)	0,99	0,94	1,00	-0,71	-0,88	0,95	0,97	0,99	-0,73	-0,79
Фибрин (4)	-0,78	-0,58	-0,71	1,00	0,85	-0,80	-0,67	-0,69	0,89	0,94
ПДФ (5)	-0,89	-0,73	-0,88	0,85	1,00	-0,89	-0,88	-0,86	0,88	0,82
Гепарин (6)	0,97	0,87	0,95	-0,80	-0,89	1,00	0,95	0,93	-0,80	-0,86
Анти-тромбин III (7)	0,95	0,89	0,97	-0,67	-0,88	0,95	1,00	0,97	-0,70	-0,72
Плазмин (8)	0,97	0,94	0,99	-0,69	-0,86	0,93	0,97	1,00	-0,69	-0,76
$\alpha_2$ -макро-глобулин (9)	-0,79	-0,57	-0,73	0,89	0,88	-0,80	-0,70	-0,69	1,00	0,85
$lpha_1$ -антитрип- син (10)	-0,87	-0,73	-0,79	0,94	0,82	-0,86	-0,72	-0,76	0,85	1,00

Из 15 коэффициентов корреляции, характеризующих зависимость между показателями, отражающими активность антикоагулянтов, 11 коэффициентов принимают значения, большие 0,8, что указывает на наличие сильной линейной зависимости между данными показателя-

ми. При этом наиболее сильная зависимость была получена для активности плазмина и активности антитромбина III, коэффициент корреляции между этими показателями равен 0,97. Для данных показателей получено уравнение регрессии

антитромбин = 
$$55,52978 + 3,74305*$$
 плазмин.

Эта модель обладает высокой точностью прогноза, коэффициент детерминации для неё составляет 0,93632.

Высокими являются также коэффициенты корреляции значений концентрации гепарина с активностью антитромбина III (0,95) и с активностью плазмина (0,93). Перечисленные выше показатели связывает регрессионная модель, выражающая значения активности антитромбина-III через значения концентрации гепарина и активности плазмина

```
антитромбин = 56,74030 + 22,60554* гепарин +2,45974* плазмин.
```

Коэффициент корреляции для данной модели R=0,97665 (p<0,00001), что указывает на сильную зависимость между перечисленными показателями. Модель описывает 95,384 % дисперсии зависимой переменной. Поверхность регрессии данной модели изображена на рис. 53.

Рассматривая коэффициенты корреляции, отражающие взаимосвязь между коагулянтами и антикоагулянтами, получаем, что высокими являются 17 коэффициентов из 24. При этом наибольший коэффициент был получен для таких показателей, как активность плазмина и концентрация фибриногена (0,99). Уравнение регрессии для этих показателей имеет вид

фибриноген = 
$$4,749893 + 0,542106*$$
 плазмин.

Доля «объяснённой» дисперсии для данной модели составляет 98,007 %, что указывает на её высокую точность.

Коэффициент корреляции, характеризующий связь времени свёртывания крови с концентрацией гепарина, составил 0,97, с активностью антитромбина III 0,95, с активностью плазмина 0,97. Коэффициент, характеризующий зависимость концентрации фибриногена от концентрации гепарина, составил 0,95, от активности антитромбина III 0,97. Все эти коэффициенты указывают на сильную взаимозависимость между рассмотренными показателями.

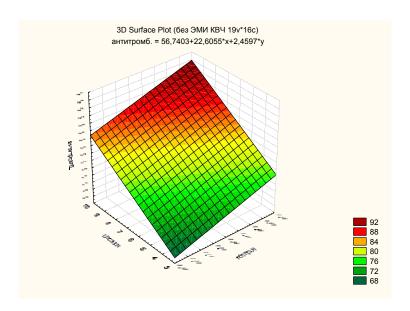


Рис. 53. Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя *антитромбин*, в зависимости от концентрации гепарина и активности плазмина

В группе животных, подвергшихся облучению ЭМИ КВЧ, наблюдается более сильная зависимость между показателями, отражающими активность коагулянтов, по сравнению с группой, которая не подвергалась воздействию ЭМИ КВЧ (табл. 17). Так, из 6 коэффициентов корреляции, отражающих активность коагулянтов, 5 коэффициентов превышают 0,8, что указывает на наличие сильной линейной взаимосвязи. Наибольшее значение среди них имеет коэффициент корреляции между временем свёртывания крови и концентрацией фибриногена (0,98). Для данных показателей получено уравнение регрессии

t свёрт.крови = -114,041 + 23,652\* фибриноген.

Эта модель обладает высокой точностью прогноза, коэффициент детерминации для неё составляет 0.95227.

Таблица 17

## Коэффициенты корреляции для показателей системы РАСК, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ

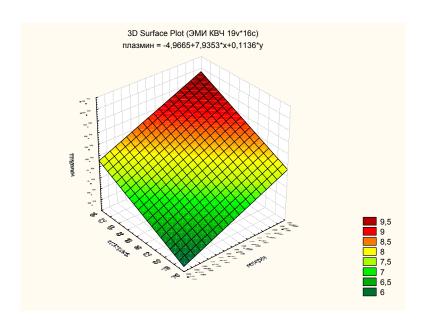
Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t сверт.крови (1)	1,00	0,89	0,98	-0,87	-0,90	0,97	0,97	0,99	-0,87	-0,81
t рекальциф. (2)	0,89	1,00	0,92	-0,78	-0,71	0,87	0,90	0,88	-0,66	-0,68
Фибриноген (3)	0,98	0,92	1,00	-0,84	-0,88	0,97	0,99	0,98	-0,86	-0,81
Фибрин (4)	-0,87	-0,78	-0,84	1,00	0,92	-0,82	-0,84	-0,86	0,86	0,88
ПДФ (5)	-0,90	-0,71	-0,88	0,92	1,00	-0,87	-0,88	-0,91	0,96	0,92
Гепарин (6)	0,97	0,87	0,97	-0,82	-0,87	1,00	0,95	0,98	-0,81	-0,80
Антитромбин III (7)	0,97	0,90	0,99	-0,84	-0,88	0,95	1,00	0,98	-0,83	-0,80
Плазмин (8)	0,99	0,88	0,98	-0,86	-0,91	0,98	0,98	1,00	-0,85	-0,81
α <sub>2</sub> - макроглобулин (9)	-0,87	-0,66	-0,86	0,86	0,96	-0,81	-0,83	-0,85	1,00	0,90
α <sub>1</sub> антитрипсин (10)	-0,81	-0,68	-0,81	0,88	0,92	-0,80	-0,80	-0,81	0,90	1,00

Для данной группы наблюдается также более сильная зависимость между показателями, отражающими активность антикоагулянтов, по сравнению с рассмотренной выше группой. Все 15 коэффициентов корреляции, характеризующих зависимость между показателями, отражающими активность антикоагулянтов в этой группе, являются значимыми и превосходят 0,8. Наибольшими из них являются коэффициенты корреляции для активности антитромбина III и активности плазмина (0,98), для концентрации гепарина и активности плазмина (0,98).

Высокую точность даёт уравнение регрессии, описывающее зависимость активности плазмина от концентрации гепарина и активности антитромбина III

nлазмин = -4,96651 + 7,93533\* гепарин + 0,11362\* антитромбин.

Коэффициент корреляции для данной регрессионной модели R=0.99199~(p<0.00001). Доля «объяснённой» дисперсии составляет 98,404~%, что также указывает на высокую точность модели. Её поверхность регрессии изображена на рис. 54.



*Puc. 54.* Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя *плазмин*, в зависимости от концентрации гепарина и активности антитромбина III

Среди коэффициентов корреляции, отражающих взаимосвязь между коагулянтами и антикоагулянтами, 21 коэффициент из 24 превышают 0,8. При этом наибольшие коэффициенты были получены для времени свертывания крови и активности плазмина (0,99), для концентрации фибриногена и активности антитромбина III (0,99), а также для концентрации фибриногена и активности плазмина (0,98). Уравнения регрессии, полученные для наиболее сильных зависимостей между временем свертывания крови и активностью плазмина, а также между концентрацией фибриногена и активностью антитромбина III имеют следующий вид:

плазмин = 0.689558 + 0.072273\* t свёрт.крови; фибриноген = -2.24750 + 0.13301\* антитромбин.

Доля «объяснённой» дисперсии для первой модели составляет 98,228~%, а для второй 97,369~%, что указывает на их высокую точность.

Таким образом, воздействие ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ оказывает существенное влияния на корреляционную зависимость между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов, усиливая эту зависимость.

Проведём сравнительный корреляционный анализ для показателей системы РАСК, полученных у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению фитомеланина (Р) относительно всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению фитомеланина (-Р), и определим, как влияет на зависимость между показателями системы РАСК введение фитомеланина.

Корреляционная матрица для группы животных, не подвергавшихся введению фитомеланина (табл. 18) содержит 4 высоких коэффициента корреляции, отражающих активность коагулянтов. Наиболее сильная зависимость, как и в двух рассмотренных выше группах (Е, -Е), наблюдается между концентрацией фибриногена и временем свёртывания крови (0,98). Регрессионная модель для данных показателей имеет следующий вид:

t свёрт.крови = -127,279 + 25,250\* фибриноген.

Здесь коэффициент детерминации равен *0,96487*, что указывает на высокую прогнозную точность модели.

Таблица 18
Коэффициенты корреляции для показателей системы РАСК, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению фитомеланина

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t сверт.крови (1)	1,00	0,90	0,98	-0,84	-0,90	0,97	0,94	0,97	-0,76	-0,86
t рекальциф. (2)	0,90	1,00	0,93	-0,64	-0,65	0,83	0,88	0,92	-0,46	-0,68
Фибриноген (3)	0,98	0,93	1,00	-0,76	-0,85	0,94	0,97	0,99	-0,66	-0,78
Фибрин (4)	-0,84	-0,64	-0,76	1,00	0,87	-0,85	-0,70	-0,72	0,93	0,95
ПДФ (5)	-0,90	-0,65	-0,85	0,87	1,00	-0,89	-0,79	-0,84	0,91	0,85
Гепарин (6)	0,97	0,83	0,94	-0,85	-0,89	1,00	0,94	0,94	-0,78	-0,83
Антитромбин III (7)	0,94	0,88	0,97	-0,70	-0,79	0,94	1,00	0,97	-0,58	-0,69
Плазмин (8)	0,97	0,92	0,99	-0,72	-0,84	0,94	0,97	1,00	-0,63	-0,74
$\alpha_2$ - макроглобулин (9)	-0,76	-0,46	-0,66	0,93	0,91	-0,78	-0,58	-0,63	1,00	0,92
α <sub>1</sub> антитрипсин (10)	-0,86	-0,68	-0,78	0,95	0,85	-0,83	-0,69	-0,74	0,92	1,00

Для показателей, отражающих активность антикоагулянтов в данной группе, значимыми и превышающими значение 0,8 являются 9 коэффициентов из 15. Наибольшим из них является коэффициент корреляции для значений активности антитромбина III и активности плазмина (0,97). Получена регрессионная модель, связывающая эти показатели:

антитромбин = 58,46013 + 3,25896\* плазмин.

Доля «объяснённой» дисперсии в данном случае составляет 93,196 %, что указывает на высокую прогнозную точность модели.

Высокие коэффициенты корреляции получены также для концентрации гепарина и активности плазмина (0,94), для концентрации гепарина и активности антитромбина III (0,94). Такие же коэффициенты являются наибольшими для группы, не подвергавшейся воздействию ЭМИ КВЧ (-Е), и для группы, подвергшейся облучению ЭМИ КВЧ (Е).

Среди коэффициентов корреляции, отражающих взаимосвязь между коагулянтами и антикоагулянтами, 16 коэффициентов из 24 превышают 0,8. Наибольшие значения, как и в рассмотренных выше группах, принимают коэффициенты корреляции для времени свертывания крови и активности плазмина (0,97), для времени свертывания крови и концентрации гепарина (0,97), для концентрации фибриногена и активности плазмина (0,99), а также для концентрации фибриногена и активности антитромбина III (0,97). Регрессионные модели, отражающие зависимости между перечисленными показателями, обладают высокой прогнозной точностью. Так, уравнение регрессии для времени свертывания крови и концентрации гепарина описывает 94,02 5% дисперсии зависимой переменной:

```
t свёрт.крови = 19,0765 + 194,3612* гепарин.
```

Для регрессионной модели, связывающей концентрацию фибриногена и активность плазмина, доля «объяснённой» дисперсии составляет 98,310%, а для модели, связывающей концентрацию фибриногена и активность антитромбина III, она составляет 94,109%:

```
фибриноген = 4,900587 + 0,517122* плазмин; фибриноген = -3,66839 + 0,14987* антитромбин.
```

В случае введения фитомеланина коэффициенты корреляции значительно выше, чем при его отсутствии (табл. 19). Исключение составляют коэффициенты, отражающие активность коагулянтов. Так же, как и для рассмотренной выше группы, 4 коэффициента превышают 0,8, причём это коэффициенты между теми же показателями. Здесь

наибольшим коэффициентом корреляции, как и в табл. 18, является коэффициент между концентрацией фибриногена и временем свёртывания крови (0,98). Ниже приведено уравнение регрессии, выражающее значение времени свёртывания крови (*t свёрт.крови*) через значения концентрации фибриногена (фибриноген):

t свёрт.крови = -112,828 + 23,417\* фибриноген.

Эта модель обладает высокой прогнозной точностью, коэффициент детерминации для неё составляет 0.96538.

Все коэффициенты корреляции, характеризующие зависимость между показателями, отражающими активность антикоагулянтов, являются значимыми и превышают 0,8. Наиболее сильная линейная взаимосвязь, как и в рассмотренных выше группах, наблюдается между активностью антитромбина III и активностью плазмина (0,99), концентрацией гепарина и активностью плазмина (0,98), концентрацией гепарина и активностью антитромбина III (0,99). Высокую точность прогноза даёт уравнение регрессии, описывающее зависимость активности антитромбина III от концентрации гепарина:

антитромбин = 57,06874 + 70,39090\* гепарин.

Здесь коэффициент детерминации равен 0.97235, а коэффициент корреляции R=0.98608 (p<0.00001).

Таблица 19
Коэффициенты корреляции для показателей системы РАСК, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению фитомеланина

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t сверт.крови (1)	1,00	0,94	0,98	-0,80	-0,91	0,98	0,99	0,98	-0,88	-0,84
t рекальциф. (2)	0,94	1,00	0,94	-0,73	-0,83	0,93	0,93	0,91	-0,78	-0,81
Фибриноген (3)	0,98	0,94	1,00	-0,79	-0,91	0,99	0,99	0,98	-0,88	-0,84
Фибрин (4)	-0,80	-0,73	-0,79	1,00	0,93	-0,75	-0,82	-0,83	0,83	0,84
ПДФ (5)	-0,91	-0,83	-0,91	0,93	1,00	-0,89	-0,93	-0,94	0,93	0,91
Гепарин (6)	0,98	0,93	0,99	-0,75	-0,89	1,00	0,99	0,98	-0,84	-0,85
Антитромбин III (7)	0,99	0,93	0,99	-0,82	-0,93	0,99	1,00	0,99	-0,88	-0,85
Плазмин (8)	0,98	0,91	0,98	-0,83	-0,94	0,98	0,99	1,00	-0,88	-0,84
α <sub>2</sub> - макроглобулин (9)	-0,88	-0,78	-0,88	0,83	0,93	-0,84	-0,88	-0,88	1,00	0,80
α <sub>1</sub> антитрипсин (10)	-0,84	-0,81	-0,84	0,84	0,91	-0,85	-0,85	-0,84	0,80	1,00

Более точной является регрессионная модель зависимости активности антитромбина III от концентрации гепарина и активности плазмина:

антитромбин = 52,13001 + 27,07299\* гепарин + 2,81626\* плазмин.

Множественный коэффициент корреляции для таких показателей, как активность антитромбина-III, концентрация гепарина и активность плазмина, R=0.99487~(p<0.00001), а доля «объяснённой» дисперсии составляет 98,976~%. Поверхность регрессии для модели изображена на рис. 55.

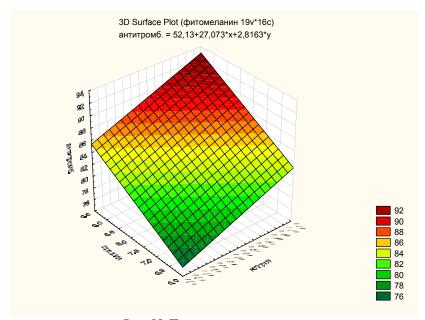
Среди 24 коэффициентов корреляции, отражающих зависимость между коагулянтами и антикоагулянтами, только 2 коэффициента принимают значения, меньшие 0,8. Это коэффициенты, характеризующие взаимосвязь времени рекальцификации с α2-макроглобулином, а также значений растворимого фибрина и концентрации гепарина. Наибольшие коэффициенты, как и в рассмотренных выше группах, были получены для таких показателей, как время свёртывания крови и концентрация фибриногена. Коэффициент корреляционной зависимости времени свёртывания крови от концентрации гепарина составил 0,98, от активности антитромбина III - 0,99, от активности плазмина -0,98. Коэффициент, характеризующий зависимость концентрации фибриногена от концентрации гепарина, составил 0,99, от активности антитромбина III - 0,99, от активности плазмина - 0,98. Для показателей, между которыми существует наиболее сильная зависимость, были получены регрессионные модели, обладающие высокой прогнозной точностью. Уравнение регрессии для времени свёртывания крови и активности антитромбина III описывает 97,304 % дисперсии зависимой переменной:

```
t свёрт.крови = -159,042 + 3,032* антитромбин.
```

Для уравнения регрессии, которое связывает значения концентрации фибриногена и активности антитромбина III, доля «объяснённой» дисперсии составляет 98,231%, а для модели, связывающей значения концентраций фибриногена и гепарина, она составляет 97,038%:

```
фибриноген = -1,83421+0,12781* антитромбин; фибриноген = 5,432512+9,068374* гепарин.
```

Таким образом, введение фитомеланина животным с экспериментальной гипоплазией ККМ, так же как и воздействие ЭМИ КВЧ, усиливает линейную зависимость между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов.



 $Puc.\ 55.\$ Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя *антитромбин*, в зависимости от концентрации гепарина и активности плазмина

Проведём сравнительный корреляционный анализ для показателей системы РАСК, полученных у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению стволовых клеток (S) относительно всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению стволовых клеток (-S), и определим, как влияет на зависимость между показателями системы РАСК введение стволовых клеток.

В отличие от приведённых выше корреляционных матриц, соответствующая матрица для показателей системы РАСК, полученных у животных, которым не вводились стволовые клетки, содержит большое количество незначимых коэффициентов корреляции со значениями, меньшими 0,5. Это указывает на слабую линейную зависимость между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов, что нехарактерно ни для одной из рассмотренных выше групп. Незначимые коэффициенты не включены в табл. 20 коэффициентов корреляции для данной группы.

Табл. 20 содержит 3 превышающих 0,8 значимых коэффициентов корреляции, отражающих активность коагулянтов. Это коэффициенты корреляции для времени свёртывания крови и времени рекальцификации (0,91), времени свёртывания крови и концентрации фибриногена (0,95), времени рекальцификации и концентрации фибриногена (0,96). Регрессионная модель, выражающая зависимость между временем рекальцификации *t рекальциф* и концентрацией фибриногена фибриноген, имеет вид

t рекальци $\phi = -20,6054 + 6,7982* фибриноген.$ 

Она описывает 91,707~% дисперсии зависимой переменной и обладает достаточно высокой прогнозной точностью.

Большую точность прогноза имеет уравнение регрессии для таких показателей, как концентрация фибриногена, время свёртывания крови и время рекальцификации:

 $\phi$ ибриноген = 4,130621 + 0,017380\* t свёрт.крови + 0,076809\* t рекальциф.

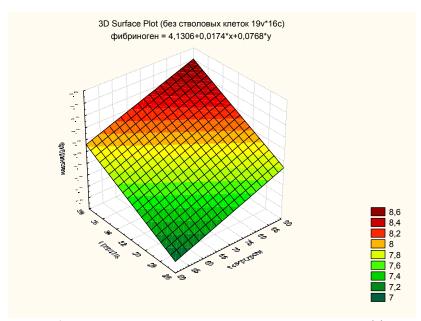


Рис. 56. Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя фибриноген, в зависимости от времени свёртывания крови и времени рекальцификации

Множественный коэффициент корреляции для данных показателей R=0,97614 (p<0,00001), а доля «объяснённой» дисперсии составляет 95,285 %. Поверхность регрессии для модели изображена на рис. 56.

Для данной группы получен только 1 высокий коэффициент корреляции, отражающий взаимосвязь между антикоагулянтами. Это коэффициент для активности антитромбина III и активности плазмина (0,92).

Таблица 20 Коэффициенты корреляции для показателей системы РАСК, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению стволовых клеток

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t сверт.крови (1)	1,00	0,91	0,95	_	_	0,88	0,90	0,89	_	-0,63
t рекальциф. (2)	0,91	1,00	0,96	-	-	0,75	0,95	0,94	-	-
Фибриноген (3)	0,95	0,96	1,00	-	-	0,79	0,93	0,96	-	-0,56
Фибрин (4)	-	-	-	1,00	0,81	-	-	-	0,73	0,84
ПДФ (5)	-	-	-	0,81	1,00	-	-	-	0,72	0,79
Гепарин (6)	0,88	0,75	0,79	-	-	1,00	0,77	0,74		-0,70
Антитромбин III (7)	0,90	0,95	0,93	-	-	0,77	1,00	0,92	0,09	-
Плазмин (8)	0,89	0,94	0,96	-	-	0,74	0,92	1,00	-	-
${\pmb \alpha}_2$ - макроглобулин (9)	-	-	-	0,73	0,72	-	-	-	1,00	0,66
$lpha_1$ -антитрипсин (10)	-0,63	=	-0,56	0,84	0,79	-0,70	-	-	0,66	1,00

Среди коэффициентов корреляции, отражающих взаимосвязь между коагулянтами и антикоагулянтами, 9 коэффициентов из 24 превышают 0,8. При этом наиболее сильная взаимосвязь наблюдается между временем рекальцификации и активностью антитромбина III (0,95), временем рекальцификации и активностью плазмина (0,94), концентрацией фибриногена и активностью антитромбина III (0,93), концентрацией фибриногена и активностью плазмина (0,96). Для значений концентрации фибриногена и активности плазмина получен наибольший коэффициент корреляции. Уравнение регрессии для данных показателей также имеет достаточно высокую точность прогноза. Оно описывает 92,389 % дисперсии зависимой переменной:

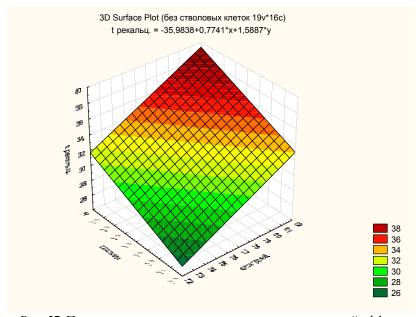
фибриноген = 4,940022 + 0,508683\* плазмин.

Достаточной точностью прогноза обладает регрессионная модель, полученная для времени рекальцификации, активности антитромбина III и активности плазмина:

t рекальци $\phi = -35,9838 + 0,7741*$  антитромбин +1,5887\* плазмин.

Коэффициент детерминации для данной модели равен 0.93693. Коэффициент корреляции, R=0.96795 (p<0.00001), указывает на наличие сильной зависимости времени рекальцификации от активности антитромбина III и активности плазмина. Поверхность регрессии данной модели изображена на рис. 57.

Если для группы животных, не подвергавшихся введению стволовых клеток (-S), характерна слабая линейная зависимость между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов, то в случае введения стволовых клеток происходит усиление этой зависимости (табл. 21). Так, из 6 коэффициентов корреляции для показателей, отражающих активность коагулянтов, значимыми и превышающими 0,8 являются 4 коэффициента.



 $Puc.\ 57.\$ Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя t pекальциф, в зависимости от активности антитромбина- $\Pi$ I и активности плазмина

Наибольший коэффициент корреляции получен для времени свёртывания крови и концентрации фибриногена (0,98). Регрессионная модель для данных показателей имеет вид:

t свёрт.крови = -86,6523 + 20,7570\* фибриноген.

Она описывает *95,319* % дисперсии зависимой переменной и обладает высокой прогнозной точностью.

Из 15 коэффициентов корреляции, отражающих активность антикоагулянтов, 10 коэффициентов превышают 0,8. Наибольшие коэффициенты корреляции получены для тех же показателей, что и в группах, которые подвергались или не подвергались воздействию ЭМИ КВЧ и введению фитомеланина (E, -E, P, -P).

Наиболее сильная линейная зависимость наблюдается между активностью антитромбина III и активностью плазмина (0,96), концентрацией гепарина и активностью плазмина (0,97), концентрацией гепарина и активностью антитромбина III (0,93). Уравнение регрессии, выражающее зависимость активности антитромбина III от активности плазмина, имеет следующий вид:

антитромбин = 53,06238 + 4,05269\* плазмин.

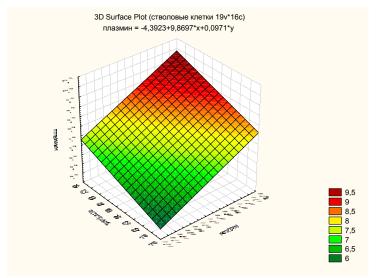
Коэффициент детерминации для данной модели равен *0,92230*, что указывает на её достаточную точность.

Таблица 21 Коэффициенты корреляции для показателей системы РАСК, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению стволовых клеток

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t сверт.крови (1)	1,00	0,87	0,98	-0,83	-0,92	0,96	0,95	0,99	-0,81	-0,85
t рекальциф. (2)	0,87	1,00	0,89	-0,75	-0,72	0,85	0,86	0,86	-0,63	-0,73
Фибриноген (3)	0,98	0,89	1,00	-0,76	-0,85	0,96	0,98	0,97	-0,77	-0,79
Фибрин (4)	-0,83	-0,75	-0,76	1,00	0,87	-0,74	-0,72	-0,79	0,74	0,90
ПДФ (5)	-0,92	-0,72	-0,85	0,87	1,00	-0,81	-0,81	-0,89	0,92	0,90
Гепарин (6)	0,96	0,85	0,96	-0,74	-0,81	1,00	0,93	0,97	-0,67	-0,76
Антитромбин III (7)	0,95	0,86	0,98	-0,72	-0,81	0,93	1,00	0,96	-0,71	-0,71
Плазмин (8)	0,99	0,86	0,97	-0,79	-0,89	0,97	0,96	1,00	-0,78	-0,81
$lpha_2$ - макроглобулин (9)	-0,81	-0,63	-0,77	0,74	0,92	-0,67	-0,71	-0,78	1,00	0,81
$oldsymbol{lpha}_1$ -антитрипсин (10)	-0,85	-0,73	-0,79	0,90	0,90	-0,76	-0,71	-0,81	0,81	1,00

Более высокой точностью прогноза обладает регрессионная модель зависимости активности плазмина от концентрации гепарина и активности антитромбина III:

nлазмин = -4,39227 + 9,86973\* гепарин + 0,09708\* антитромбин.



*Puc.* 58. Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя *плазмин*, в зависимости от концентрации гепарина и активности антитромбина-III

Множественный коэффициент корреляции для таких показателей, как активность плазмина, концентрация гепарина и активность антитромбина III,  $R\!=\!0.98329~(p\!<\!0.00001)$ , а доля «объяснённой» дисперсии составляет 96,686~%. Поверхность регрессии для модели изображена на рис. 58.

Из 24 коэффициентов корреляции, характеризующих зависимость между коагулянтами и антикоагулянтами, значимыми и превышающими 0,8, являются 15. Здесь, как и в группах, рассмотренных выше, наибольшие коэффициенты были получены для значений времени свёртывания крови и концентрации фибриногена. Коэффициент корреляции, характеризующий взаимосвязь времени свёртывания крови с концентрацией гепарина, составил 0,96, с активностью антитромбина III - 0,95, с активностью плазмина - 0,99. Уравнение регрессии для

времени свёртывания крови и активности плазмина описывает 98,444% дисперсии зависимой переменной:

$$t$$
 свёрт.крови = 7,82058 + 11,78527 $*$  плазмин.

Коэффициент, характеризующий зависимость концентрации фибриногена от концентрации гепарина, составил 0,96, от активности антитромбина III - 0,98, от активности плазмина - 0,97. Регрессионная модель зависимости концентрации фибриногена от активности антитромбина III имеет следующий вид:

фибриноген = 
$$-1,95108 + 0,12930*$$
 антитромбин.

Коэффициент детерминации для данной модели равен *0,95380*, что указывает на её высокую точность.

Таким образом, введение стволовых клеток в организм с экспериментальной гипоплазией ККМ так же вызывает усиление зависимостей между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов, как и облучение ЭМИ КВЧ и введение фитомеланина.

Проведём сравнительный корреляционный анализ для показателей системы РАСК, полученных у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся сочетанному воздействию стволовых клеток и ЭМИ КВЧ (S+E), сочетанному воздействию стволовых клеток и фитомеланина (S+P) и сочетанному воздействию фитомеланина и ЭМИ КВЧ (P+E).

Введение стволовых клеток в сочетании с воздействием ЭМИ КВЧ способствует ослаблению зависимости между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов в организме с экспериментальной гипоплазией ККМ. В табл. 22 приведены только значимые коэффициенты корреляции, указывающие на наличие сильной линейной взаимосвязи между показателями. Из 45 коэффициентов корреляции корреляционная матрица содержит только 9, превышающих 0,8. 2 коэффициента получены для показателей, отражающих активность коагулянтов, 3 коэффициента - для показателей, отражающих активность антикоагулянтов, 4 коэффициента корреляции характеризуют зависимость между коагулянтами и антикоагулянтами. Наиболее сильная линейная зависимость наблюдается, как и в рассмотренных ранее группах, между временем свёртывания крови и концентрацией фибриногена (0,91), временем свёртывания крови и активностью плазмина (0,91), а также между концентрацией фибриногена и активностью антитромбина III (0,91). Для таких показателей, как растворимый фибрин и  $\alpha_1$ антитрипсин, высоких коэффициентов корреляции не получено.

Таблица 22

### Коэффициенты корреляции для показателей системы РАСК, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ,

#### подвергшихся сочетанному воздействию стволовых клеток и ЭМИ КВЧ

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t сверт.крови (1)	1,00	0,74	0,91	-	•	0,89	0,86	0,91	-	-
t рекальциф. (2)	0,74	1,00	0,80	-	1	-	-	-	-	-
Фибриноген (3)	0,91	0,80	1,00	-	•	0,72	0,91	0,79	-	-
Фибрин (4)	-	-	-	1,00	-	-	-	-	-	-
ПДФ (5)	-	-	-	-	1,00	-	-	-	0,83	-
Гепарин (6)	0,89	-	0,72	-	-	1,00	-	0,86	-	-
Антитромбин III (7)	0,86	-	0,91	-	-	-	1,00	0,83	-	-
Плазмин (8)	0,91	-	0,79	-	ı	0,86	0,83	1,00	-	-
α <sub>2</sub> -макроглобулин (9)	-	-	-	1	0,83	-	-	-	1,00	-
$\alpha_1$ -антитрипсин (10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,00

Аналогичный результат получается в случае введения стволовых клеток в сочетании с введением фитомеланина. Значимые коэффициенты корреляции, приведённые в табл. 23, указывают на отсутствие сильной зависимости между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов.

Таблица 23

## Коэффициенты корреляции для показателей системы РАСК, полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся сочетанному воздействию стволовых клеток и фитомеланина

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t сверт.крови (1)	1,00	-	0,86	-	-	0,94	0,94	0,93	-	-
t рекальциф. (2)	-	1,00	-	-	-	-	-	-	-	-
Фибриноген (3)	0,86	-	1,00	-	-	0,90	0,94	0,77	-	-
Фибрин (4)	-	-	-	1,00	-	-	-	-	-	0,77
ПДФ (5)	-	-	-	-	1,00	-	-	-	-	-
Гепарин (6)	0,94	-	0,90	-	-	1,00	0,96	0,94	-	-
Антитромбин III (7)	0,94	-	0,94	-	-	0,96	1,00	0,92	-	-
Плазмин (8)	0,93	-	0,77	-	-	0,94	0,92	1,00	-	-
$\alpha_2$ -макроглобулин (9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1,00	-
$\alpha_1$ -антитрипсин (10)	-	-	-	0,77	-	-	-	-	-	1,00

Из 45 коэффициентов корреляции только 9 превышают 0,8. 1 коэффициент получен для показателей, отражающих активность коагулянтов, 3 коэффициента для показателей, отражающих активность антикоагулянтов, 5 коэффициентов корреляции характеризуют зависимость между коагулянтами и антикоагулянтами. При этом наибольшие коэффициенты получены для значений времени свёртывания крови и концентрации гепарина (0,94), времени свёртывания крови и активности антитромбина III (0,94), активности антитромбина III и концентрации фибриногена (0,94), для концентрации гепарина и активности плазмина (0,94), для концентрации гепарина и активности антитромбина III (0,96). Для таких показателей, как концентрация ПДФ и α2-макроглобулин, высоких коэффициентов корреляции не получено.

В отличие от двух рассмотренных выше групп (S+E, S+P), в группе, которая подвергалась воздействию ЭМИ КВЧ и введению фитомеланина (P+E), наблюдается сильная линейная зависимость между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов (табл. 24). Все коэффициенты корреляции, отражающие активность коагулянтов, являются высокими и превосходят 0,8. Наиболее сильная зависимость получена для времени свёртывания крови и концентрации фибриногена (0,97), для времени рекальцификации и концентрации фибриногена (0,97). Регрессионные модели, выражающие зависимость между временем свёртывания крови и концентрацией фибриногена, а также между временем рекальцификации и концентрации фибриногена имеют высокую точность прогноза. Первая из них описывают 94,256 % дисперсии зависимой переменной, а вторая 93,905 % дисперсии зависимой переменной:

```
t свёрт.крови = -104,623 + 22,479* фибриноген;
t рекальциф = 7,852369 + 3,377886* фибриноген.
```

Из 15 коэффициентов корреляции для показателей, отражающих активность антикоагулянтов, 13 коэффициентов превышают 0,8. Как и во всех рассмотренных выше группах, наибольшие значения принимают коэффициенты корреляции для активности антитромбина III и активности плазмина (0,99), концентрации гепарина и активности плазмина (0,98), концентрации гепарина и активности антитромбина III (0,98).

Уравнение регрессионной зависимости активности антитромбина III от активности плазмина имеет следующий вид:

```
антитромбин = 49,91889 + 4,48777* плазмин.
```

Коэффициент детерминации для данной модели равен 0,98855, что указывает на её высокую точность. Также высокую прогнозную

точность даёт уравнение регрессии, связывающее такие показатели, как концентрация гепарина и активность антитромбина III:

гепарин = -0.704953 + 0.012964\* антитромбин.

Коэффициент детерминации для данной модели также является высоким и составляет 0,95691.

Из 24 коэффициентов корреляции, характеризующих зависимость между коагулянтами и антикоагулянтами, только 3 коэффициента не превышают 0,8. Как и в группах, рассмотренных выше, наибольшие коэффициенты в данной группе были получены для значений времени свёртывания крови и концентрации фибриногена. Коэффициент корреляции, характеризующий связь времени свёртывания крови с концентрацией гепарина составил 0,97, с активностью антитромбина III - 0,98, с активностью плазмина - 0,99. Уравнение регрессии для времени свёртывания крови и активности антитромбина III описывает 96,527 % дисперсии зависимой переменной:

t свёрт.крови = -163,633 + 3,078\* антитромбин.

Таблица 24
Коэффициенты корреляции для показателей системы РАСК, лученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ,

полученных у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся сочетанному воздействию ЭМИ КВЧ и фитомеланина

Показатели	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t сверт.крови (1)	1,00	0,95	0,97	-0,82	-0,90	0,97	0,98	0,99	-0,92	-0,78
t рекальциф. (2)	0,95	1,00	0,97	-0,80	-0,83	0,93	0,95	0,92	-0,88	-0,75
Фибриноген (3)	0,97	0,97	1,00	-0,79	-0,89	0,98	0,99	0,97	-0,91	-0,80
Фибрин (4)	-0,82	-0,80	-0,79	1,00	0,94	-0,73	-0,84	-0,82	0,89	0,87
ПДФ (5)	-0,90	-0,83	-0,89	0,94	1,00	-0,87	-0,92	-0,92	0,97	0,95
Гепарин (6)	0,97	0,93	0,98	-0,73	-0,87	1,00	0,98	0,98	-0,88	-0,77
Антитромбин III (7)	0,98	0,95	0,99	-0,84	-0,92	0,98	1,00	0,99	-0,91	-0,80
Плазмин (8)	0,99	0,92	0,97	-0,82	-0,92	0,98	0,99	1,00	-0,91	-0,79
α <sub>2</sub> -макроглобулин (9)	-0,92	-0,88	-0,91	0,89	0,97	-0,88	-0,91	-0,91	1,00	0,95
$\alpha_1$ -антитрипсин (10)	-0,78	-0,75	-0,80	0,87	0,95	-0,77	-0,80	-0,79	0,95	1,00

Коэффициент корреляции, характеризующий зависимость концентрации фибриногена от концентрации гепарина, составил 0,98, от активности антитромбина III - 0,99, от активности плазмина - 0,97. Эти коэффициенты указывают на сильную взаимозависимость между рассмотренными показателями. Были получены регрессионные модели зависимости концентрации фибриногена от концентрации гепарина, активности антитромбина III и активности плазмина:

```
фибриноген = 5,02396 + 10,03482* гепарин;
фибриноген = -2,34272 + 0,13356* антитромбин;
фибриноген = 4,358949 + 0,594925* плазмин.
```

Эти модели имеют высокую прогнозную точность. Коэффициент детерминации для первой модели составляет 0.96629, для второй - 0.97462 и для третьей - 0.94913.

Таким образом, при изучении влияния сочетанного воздействия модулирующих факторов стволовых клеток, ЭМИ КВЧ и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ в различных комбинациях можно сделать вывод о том, что только сочетанное воздействие фитомеланина и ЭМИ КВЧ способствует усилению зависимости между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов. Сочетанное воздействие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ, а также сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина приводит к ослаблению данной зависимости.

## 4.3. Изучение зависимостей между показателями уровня СРО и системы РАСК при применении стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ, действующих как модулирующие факторы

Проведём сравнительный корреляционный анализ между показателями СРО и системы РАСК, полученными у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ (Е), относительно всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся воздействию ЭМИ КВЧ (-Е), и определим, как влияет на зависимость между показателями СРО и системы РАСК воздействие ЭМИ КВЧ.

В корреляционной матрице для группы, не подвергавшейся облучению ЭМИ КВЧ (табл. 25), 37 коэффициентов корреляции из 50 превышают 0,8. Наиболее сильной является зависимость показателей, отражающих активность коагулянтов и антикоагулянтов от значений гидроперекисей липидов, антиокислительной активности плазмы и активности каталазы. При этом наибольшие коэффициенты корреляции получены для значений активности каталазы и таких показателей, как время свёртывания крови (0,96), концентрация ПДФ (-0,94) и концентрация гепарина (0,96). Уравнение регрессии, описывающее зави-

симость между активностью каталазы,  $\Pi Д \Phi$  и концентрацией гепарина, имеет вид

каталаза =  $10,24689 - 0,09143*\Pi \Pi \Phi + 19,78275*$  гепарин.

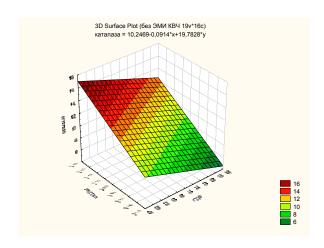
Также получена регрессионная модель, выражающая значения активности каталазы через значения времени свёртывания крови и ПДФ:  $\kappa$  каталаза = 8,939955 + 0,091590\*t свёртыкрови -  $0,089771*\Pi$ ДФ.

Эта модель обладает высокой прогнозной точностью. Коэффициент детерминации для неё составляет 0.95536, а множественный коэффициент корреляции R = 0.97743 (p < 0.00001). Поверхность регрессии изображена на рис. 60.

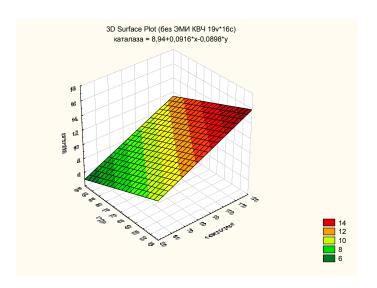
Таблица 25 Коэффициенты корреляции между показателями СРО и системы РАСК, полученными у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся воздействию ЭМИ КВЧ

Показатели	Гидро-	Малонвый	Антиокис-	Актиность	Супероксид-
	перекиси	диальдегид	лительная	каталазы	дисмутаза
	липидов		активность		
			плазмы		
t сверт.крови	-0,91	-0,88	0,91	0,96	0,78
t рекальциф.	-0,79	-0,82	0,76	0,81	0,66
Фибриноген	-0,88	-0,83	0,89	0,93	0,76
Фибрин	0,88	0,82	-0,82	-0,88	-0,81
ПДФ	0,85	0,79	-0,89	-0,94	-0,91
Гепарин	-0,89	-0,87	0,92	0,96	0,75
Антитромбин III	-0,82	-0,78	0,88	0,90	0,75
Плазмин	-0,84	-0,81	0,87	0,91	0,75
$\alpha_2$ - макроглобулин	0,88	0,79	-0,87	-0,88	-0,78
α <sub>1</sub> -антитрипсин	0,93	0,90	-0,86	-0,92	-0,76

Коэффициент корреляции для данной регрессионной модели  $R\!=\!0.97775~(p\!<\!0.00001)$ . Доля «объяснённой» дисперсии составляет 95,600 %, что указывает на высокую точность модели. Поверхность регрессии изображена на рис. 59.



Puc.~59. Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя каталаза, в зависимости от ПДФ и концентрации гепарина



Puc.~60. Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя каталаза в зависимости от времени свёртывания крови и ПДФ

Для группы, подвергшейся облучению ЭМИ КВЧ (табл. 26), получаем аналогичный результат. 40 коэффициентов корреляции из 50 превышают 0,8. Высокими являются коэффициенты корреляции для всех показателей ПОЛ, за исключением супероксиддисмутазы. Наибольшие коэффициенты получены для активности каталазы и ПДФ (-0,96), антиокислительной активности плазмы и активности плазмина (0,96).

Таблица 26 Коэффициенты корреляции между показателями СРО и системы РАСК, полученными у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ

Показатели	Гидроперекиси липидов	Малоновый диальдегид	Антиокис- лительная активность	Активность каталазы	Суперок- сиддис- мутаза
t сверт.крови	-0,90	-0,92	плазмы <b>0,95</b>	0,95	0,69
t рекальциф.	-0,75	-0,77	0,80	0,82	0,61
Фибриноген	-0,86	-0,88	0,93	0,95	0,69
Фибрин	0,88	0,86	-0,90	-0,93	-0,77
ПДФ	0,90	0,92	-0,95	-0,96	-0,81
Гепарин	-0,88	-0,92	0,93	0,91	0,62
Антитромбин III	-0,86	-0,87	0,93	0,93	0,71
Плазмин	-0,90	-0,93	0,96	0,95	0,69
$lpha_2$ -макроглобулин	0,83	0,84	-0,89	-0,93	-0,82
$lpha_{ ext{1}}$ -антитрипсин	0,83	0,84	-0,89	-0,90	-0,78

Для значений активности каталазы и ПДФ получено уравнение регрессии:

каталаза = 
$$24,93144$$
 -  $0,20075*$  ПДФ.

Эта модель обладает достаточно высокой точностью прогноза, коэффициент детерминации для неё составляет 0.92690.

Более точным является уравнение регрессии, связывающее такие показатели, как активность каталазы, время свёртывания крови и  $\Pi Д \Phi$ :

каталаза = 11,57309 + 0,08018\* t свёрт.крови - 0,11611\* ПДФ.

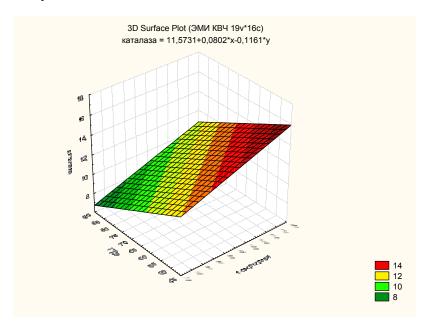
Коэффициент корреляции для данной модели R=0.98151 (p<0,0001), что указывает на сильную зависимость между перечисленными показателями. Модель описывает 96,336 % дисперсии зависимой переменной. Поверхность регрессии изображена на рис. 61.

Также получена регрессионная модель зависимости антиокислительной активности плазмы и активности плазмина:

$$AA$$
 плазмы =  $5,609345 + 2,041431*$  плазмин.

Доля «объяснённой» дисперсии для приведённого выше уравнения составляет 91,733%, что указывает на достаточно высокую прогнозную точность модели.

Таким образом, воздействие ЭМИ КВЧ на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ не оказывает влияния на зависимость между показателями СРО и системы РАСК.



Puc.~61. Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя каталаза в зависимости от времени свёртывания крови и ПДФ

Проведём сравнительный корреляционный анализ между показателями СРО и системы РАСК, полученными у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению фитомеланина (Р) относительно всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению фитомеланина (-Р), и определим, как влияет на зависимость между показателями СРО и системы РАСК введение фитомеланина.

Как и при облучении ЭМИ КВЧ, здесь также не наблюдается существенных различий между корреляционной матрицей, полученной для группы, которой не вводился фитомеланин (табл. 27), и корреляционной матрицей для группы, которая подвергалась введению фитомеланина (табл. 28).

Так же, как и в предыдущем случае (группы Е и –Е), получаем немного больше высоких коэффициентов корреляции в группе, в которой вводился фитомеланин: табл. 27 содержит 40 коэффициентов, превышающих 0,8, а табл. 28 – 44 таких коэффициента. При отсутствии фитомеланина (группа –Р) наибольшая линейная зависимость наблюдается между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов от активности каталазы. При этом наибольшие коэффициенты корреляции получены, как и в группе, не подвергавшейся воздействию ЭМИ КВЧ (-Е), для активности каталазы и таких показателей, как время свёртывания крови (0,97), ПДФ (-0,95) и концентрация гепарина (0,96). Регрессионная модель, зависимости между активностью каталазы и временем свёртывания крови:

каталаза = 
$$-2,98894 + 0,15184*$$
  $t$  свёрт.крови.

Она описывает *93,295* % дисперсии зависимой переменной и обладает достаточно высокой прогнозной точностью.

Большую точность прогноза имеет уравнение регрессии для таких показателей, как активность каталазы, ПДФ и концентрация гепарина:

каталаза = 
$$12,11062$$
 -  $0,10625*\Pi \Box \Phi + 17,00099*$  гепарин.

Коэффициент детерминации для данной модели равен 0.95811, что указывает на её высокую точность. Коэффициент корреляции  $R\!=\!0.97883~(p\!<\!0.0001)$  указывает на наличие сильной зависимости активности каталазы от перечисленных выше показателей. Поверхность регрессии изображена на рис. 62.

## Коэффициенты корреляции между показателями СРО и системы РАСК, полученными у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению фитомеланина

	Гидро-	Малонвый	Антиокис-	Актив-	Супер-
	перекиси	диальдегид	лительная	ность	оксид-
	липидов		активность	каталазы	дисмутаза
			плазмы		
t сверт.крови	-0,93	-0,90	0,93	0,97	0,79
t рекальциф.	-0,73	-0,78	0,73	0,77	0,54
Фибриноген	-0,88	-0,84	0,89	0,92	0,72
Фибрин	0,91	0,85	-0,82	-0,90	-0,85
ПДФ	0,91	0,81	-0,91	-0,95	-0,85
Гепарин	-0,92	-0,88	0,94	0,96	0,75
Антитромбин III	-0,84	-0,79	0,89	0,87	0,66
Плазмин	-0,86	-0,82	0,88	0,90	0,71
$lpha_2$ -макроглобулин	0,88	0,78	-0,81	-0,87	-0,84
$\alpha_1$ -антитрипсин	0,90	0,89	-0,83	-0,92	-0,81

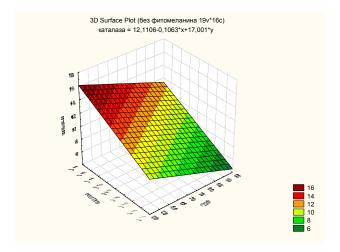


Рис. 62. Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя *каталаза* в зависимости от ПДФ и концентрации гепарина

В случае введения фитомеланина (группа P) наиболее сильная взаимосвязь наблюдается также между показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов и активностью каталазы. Наибольшие коэффициенты корреляции в данной группе получены для активности каталазы и  $\Pi Д \Phi$  (-0,96), а также для активности каталазы и активности антитромбина III (0,96).

Таблица 28 Коэффициенты корреляции между показателями СРО и системы РАСК, полученными у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению фитомеланина

Показатели	Гидро-	Малонвый	Антиокис-	Актиность	Супер-
	перекиси	диальдегид	лительная	каталазы	оксид-
	липидов		активность		дисмутаза
			плазмы		
t сверт.крови	-0,91	-0,91	0,91	0,94	0,76
t рекальциф.	-0,87	-0,83	0,80	0,87	0,73
Фибриноген	-0,90	-0,89	0,92	0,95	0,73
Фибрин	0,85	0,80	-0,87	-0,92	-0,89
ПДФ	0,92	0,94	-0,95	-0,96	-0,88
Гепарин	-0,86	-0,90	0,89	0,92	0,72
Антитромбин III	-0,91	-0,91	0,93	0,96	0,75
Плазмин	-0,89	-0,93	0,93	0,95	0,76
$lpha_2$ -макроглобулин	0,89	0,88	-0,94	-0,92	-0,82
$lpha_{ ext{1}}$ -антитрипсин	0,84	0,83	-0,87	-0,88	-0,86

Уравнение регрессии, выражающее значения активности каталазы через значения ПДФ, имеет следующий вид:

каталаза = 
$$24,04894$$
 -  $0,18647*\Pi \Pi \Phi$ .

Модель обладает высокой прогнозной точностью. Доля «объясненной» дисперсии для неё составляет 91,849 %. Высокую точность имеет также регрессионная модель зависимости активности каталазы от активности антитромбина III:

каталаза = 
$$-31,5421 + 0,5129*$$
 антитромбин.

Коэффициент корреляции R=0,95620 (p<0,00001) так же, как и для рассмотренной выше модели, указывает на наличие сильной ли-

нейной зависимости между активностью каталазы и активностью антитромбина III. Доля «объяснённой» дисперсии составляет 91,431 %.

Таким образом, введение фитомеланина в организм с экспериментальной гипоплазией ККМ, так же как и воздействие на него ЭМИ КВЧ, не оказывает существенного влияния на зависимость между по-казателями СРО и системы РАСК.

Проведём сравнительный корреляционный анализ между показателями СРО и системы РАСК, полученными у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению стволовых клеток (S), относительно всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению фитомеланина (-S), и определим, как влияет на зависимость между показателями СРО и системы РАСК введение стволовых клеток.

В отличие от групп, рассмотренных выше (Е, -Е, Р, -Р), для группы, не подвергавшейся введению стволовых клеток (-S), характерна слабая зависимость между показателями СРО и системы РАСК. Среди коэффициентов корреляции, полученных для данной группы, только 5 превосходят значение 0,8. Для значений супероксиддисмутазы получено наибольшее число незначимых коэффициентов корреляции, они не приведены в табл. 29.

Таблица 29 Коэффициенты корреляции между показателями СРО и системы РАСК, полученными у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению стволовых клеток

Показатели	Гидро-	Малоновый	Антиокис-	Актив-	Супер-
	перекиси	диальдегид	лительная	ность	оксид-
	липидов		активность	каталазы	дисмута-
			плазмы		3a
t сверт.крови	-0,73	-0,81	0,65	0,79	-
t рекальциф.	-0,61	-0,73	0,58	0,64	-
Фибриноген	-0,67	-0,78	0,61	0,72	-
Фибрин	0,76	0,64	-0,58	-0,81	-0,65
ПДФ	0,58	0,55	-	-0,70	-0,53
Гепарин	-0,73	-0,78	0,72	0,77	-
Антитромбин III	-0,53	-0,67	0,56	0,54	-
Плазмин	-0,59	-0,71	0,58	0,67	-
$lpha_2$ -макроглобулин	-	-	-	-0,59	-
$a_{\scriptscriptstyle 1}$ -антитрипсин	0,88	0,81	-0,72	-0,90	-0,60

Введение стволовых клеток существенным образом влияет на усиление зависимости между показателями СРО и показателями, отражающими активность коагулянтов и антикоагулянтов (табл. 30). Корреляционная матрица для данной группы содержит 22 значимых коэффициента, превышающих 0,8. Как и в рассмотренных выше группах (Е, -Е, Р, -Р), наибольшие коэффициенты получены для активности каталазы. При этом наиболее сильная линейная зависимость наблюдается между активностью катализы и временем свёртывания крови (0,94), между активностью каталазы и концентрацией фибриногена (0,92), а также между активностью каталазы и активностью плазмина (0,92) и между активностью каталазы и концентрацией ПДФ (0,92). Для таких показателей, как гидроперекиси липидов и антиокислительная активность плазмы, также получены высокие коэффициенты корреляции.

Регрессионная модель зависимости активности каталазы от  $\Pi Д \Phi$  и активности плазмина имеет следующий вид:

каталаза = 
$$11,77231$$
 -  $0,08770*\Pi \Box \Phi + 0,81875*$  плазмин.

Коэффициент корреляции для данной модели R=0,94567 (p<0,00001), что указывает на наличие сильной зависимости между показателями. Модель описывает 89,430 % дисперсии зависимой переменной. Поверхность регрессии изображена на рис. 63.

Таблица 30 Коэффициенты корреляции между показателями СРО и системы РАСК, полученными у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению стволовых клеток

Показатели	Гидро-	Малоновый	Антиокис-	Актив-	Супер-
	перекиси	диальдегид	лительная	ность	оксид-
	липидов		активность	каталазы	дисмутаза
			плазмы		
t сверт.крови	-0,87	-0,66	0,88	0,94	0,53
t рекальциф.	-0,67	-0,55	0,63	0,77	-
Фибриноген	-0,82	-0,58	0,86	0,92	0,50
Фибрин	0,79	0,59	-0,75	-0,86	-0,67
ПДФ	0,88	0,71	-0,86	-0,92	-0,72
Гепарин	-0,80	-0,67	0,84	0,87	-
Антитромбин III	-0,79	-0,56	0,83	0,88	0,51
Плазмин	-0,86	-0,68	0,88	0,92	0,51
$lpha_2$ -макроглобулин	0,87	0,55	-0,86	-0,87	-0,71
$lpha_1$ -антитрипсин	0,72	0,57	-0,79	-0,89	-0,68

Таким образом, введение стволовых клеток животным с экспериментальной гипоплазией ККМ существенным образом влияет на усиление зависимости между показателями СРО и системы РАСК.

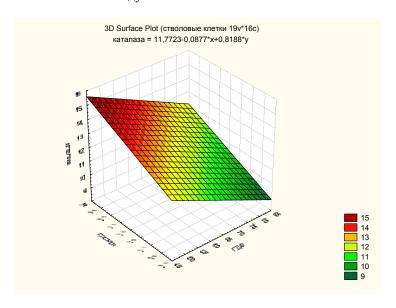


Рис. 63. Поверхность регрессии, описывающая прогнозный эффект для показателя *каталаза*, в зависимости от ПДФ и активности плазмина

Таким образом, введение стволовых клеток животным с экспериментальной гипоплазией ККМ существенным образом влияет на усиление зависимости между показателями СРО и системы РАСК.

Проведём сравнительный корреляционный анализ между показателями СРО и системы РАСК, полученными у всех животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся сочетанному воздействию стволовых клеток и ЭМИ КВЧ (S+E), сочетанному воздействию стволовых клеток и фитомеланина (S+P) и сочетанному воздействию фитомеланина и ЭМИ КВЧ (P+E).

Введение стволовых клеток в сочетании с воздействием ЭМИ КВЧ, а также одновременное введение стволовых клеток и фитомеланина вызывает ослабление зависимости между показателями, отражающими активность СРО и системы РАСК. Все коэффициенты корреляции, полученные

для показателей СРО и системы РАСК в этих двух группах, являются низкими. Исключение составляет группа, которая подвергалась воздействию ЭМИ КВЧ и введению фитомеланина (табл. 31).

Таблица 31 показателями СРО и системы

# Коэффициенты корреляции между показателями СРО и системы РАСК, полученными у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся сочетанному воздействию ЭМИ КВЧ и фитомеланина

	Гидро-	Малоновый	Антиокис-	Актив-	Супер-
	перекиси	диальдегид	лительная	ность	оксид-
	липидов		активность	каталазы	дисмутаза
			плазмы		
t сверт.крови	-0,91	-0,89	0,95	0,94	0,75
t рекальциф.	-0,91	-0,77	0,91	0,94	0,72
Фибриноген	-0,89	-0,87	0,94	0,95	0,71
Фибрин	0,96	0,77	-0,94	-0,94	-0,87
ПДФ	0,93	0,92	-0,99	-0,96	-0,87
Гепарин	-0,82	-0,92	0,91	0,90	0,70
Антитромбин III	-0,91	-0,90	0,96	0,96	0,73
Плазмин	-0,89	-0,93	0,95	0,93	0,73
$lpha_2$ -макроглобулин	0,92	0,89	-0,97	-0,96	-0,87
$lpha_{\scriptscriptstyle 1}$ -антитрипсин	0,83	0,86	-0,91	-0,89	-0,92

42 значимых коэффициента корреляции в данной группе превосходят 0,8, что указывает на наличие сильной линейной зависимости между рассматриваемыми показателями. Наиболее сильная зависимость в данной группе характерна для антиокислительной активности плазмы. Все коэффициенты корреляции для данного показателя превосходят 0,9, причём наибольший коэффициент получен для антиокислительной активности плазмы и ПДФ (0,99). Уравнение регрессии для антиокислительной активности плазмы и ПДФ описывает 97,102 % дисперсии зависимой переменной:

AA плазмы = 31,20140 - 0,14694\* ПД $\Phi$ .

Все регрессионные модели значимы по критерию Фишера (p < 0.001).

Таким образом, при изучении влияния сочетанного воздействия модулирующих факторов стволовых клеток, ЭМИ КВЧ и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ в различных

комбинациях можно сделать вывод о том, что только сочетанное воздействие фитомеланина и ЭМИ КВЧ сопровождается сильной зависимостью между показателями, отражающими активность СРО и системы РАСК. При введении стволовых клеток в сочетании с ЭМИ КВЧ или с введением фитомеланина сильной зависимости между рассматриваемыми показателями не наблюдается.

4.4. Математическое моделирование процессов СРО и РАСК на основании данных корреляционного анализа между базовыми лабораторными показателями, отражающими активность этих систем. Построение систем дифференциальных уравнений.

Приведенные в данном пункте математические модели и системы дифференциальных уравнений построены на основании данных проведенного в пунктах 4.1 - 4.3 корреляционного анализа между различными показателями СРО и системы РАСК, полученными у всех групп экспериментальных животных.

Модель, полученная для лабораторных показателей животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению фитомеланина.

В результате корреляционного анализа для группы, в которой вводился фитомеланин (P), были отобраны показатели, между которыми существовала наиболее сильная линейная взаимосвязь, на основании чего были построены наиболее точные линии регрессии, связывающие показатели ПОЛ и систем коагулянтов и антикоагулянтов. Это зависимости активности каталазы от концентрации фибриногена, ПДФ, активности антитромбина III и активности плазмина:

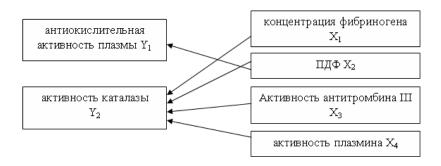
```
каталаза = -23,7293 + 3,9619* фибриноген;
каталаза = 24,04894 - 0,18647* ПДФ;
каталаза = -31,5421 + 0,5129* антитромбин;
каталаза = -6,13126 + 2,31347* плазмин.
```

Эти модели имеют высокую прогнозную точность. Коэффициент детерминации для первой модели составляет 0.90737, для второй - 0.918491, для третьей - 0.91431 и для четвёртой - 0.90457.

Кроме того, высокую прогнозную точность даёт уравнение зависимости антиокислительной активности плазмы от  $\Pi Д \Phi$ :

AA плазмы = 30,83853 - 0,14200\* ПДФ.

Модель описывает 89,387% дисперсии зависимой переменной. Наиболее сильная зависимость в данном случае получена для следующих показателей:



Все представленные на схеме зависимости являются линейными и могут быть выражены системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{\partial Y_1}{\partial X_2} = A \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_1} = B \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_2} = C \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \frac{\partial Y_1}{\partial X_2} = A \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_3} = D \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{\partial Y_2}{\partial X_4} = B \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_3} = A \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{\partial Y_2}{\partial X_4} = A \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_4} = B + C + D + E \end{cases}$$

$$\begin{cases} \frac{\partial Y_2}{\partial X_4} = E \end{cases}$$

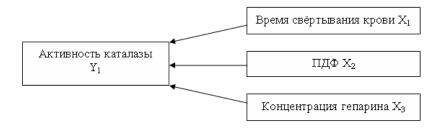
Модель, полученная для лабораторных показателей животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению фитомеланина.

Приведем наиболее точные линии регрессии, связывающие показатели ПОЛ и систем коагулянтов и антикоагулянтов в группе, не подвергавшейся введению фитомеланина (-P). Это зависимости активно-

каталаза = -2,98894 + 0,15184\* 
$$t$$
 свёрт.крови; каталаза = 12,11062 - 0,10625\* ПД $\Phi$  + 17,00099\* гепарин.

Эти модели имеют высокую прогнозную точность. Коэффициент детерминации для первой модели составляет 0.93295, для второй - 0.95811.

Таким образом, наиболее сильные взаимосвязи наблюдаются между следующими показателями:



Так как эти зависимости являются линейными, то можно описать их с помощью следующей системы дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} = A \\ \frac{\partial Y_1}{\partial X_2} = B \end{cases} \Rightarrow \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_2} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_3} = A + B + C \\ \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} = C \end{cases}$$

В результате получается одно уравнение зависимости активности каталазы от перечисленных выше показателей:

$$\dfrac{\partial Y_1}{\partial X_1}+\dfrac{\partial Y_1}{\partial X_2}+\dfrac{\partial Y_1}{\partial X_3}=M$$
 , где  $M\!=\!A\!+\!B\!+\!C\!=\!const.$ 

#### Модель, полученная для лабораторных показателей животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся воздействию ЭМИ КВЧ

Для группы, облучённой ЭМИ КВЧ (E), были отобраны наиболее точные линии регрессии, связывающие показатели ПОЛ и систем коагулянтов и антикоагулянтов. Для активности каталазы были получены зависимости от времени свёртывания крови, концентрации фибриногена, ПДФ и активности плазмина:

```
каталаза = 11,57309 + 0,08018* t свёрт.крови - 0,11611* ПДФ; каталаза = -24,9283 + 4,1025* фибриноген; каталаза = -6,18701 + 2,31905* плазмин.
```

Эти модели имеют высокую прогнозную точность. Коэффициент детерминации для первой модели составляет 0.96336, для второй - 0.89655, для третьей - 0.89499.

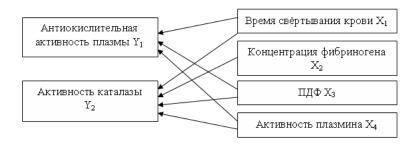
Высокую точность прогноза имеют также модели, полученные для антиокислительной активности плазмы. Это уравнения регрессии, которые выражают данный показатель через значения времени свёртывания крови,  $\Pi Д \Phi$  и активности плазмина:

```
AA плазмы = 7,011287 + 0,147601* t свёрт.крови; AA плазмы = 18,04734 - 0,08373* \Pi \Pi \Phi + 1,14521* плазмин.
```

Доля «объяснённой» дисперсии для первой модели составляет 90,180 %, для второй 95,381 %.

Таким образом, наиболее сильная зависимость наблюдается между следующими показателями:

Все представленные на схеме зависимости являются линейными и могут быть выражены следующей системой дифференциальных уравнений:



$$\begin{cases} \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} = A \\ \frac{\partial Y_1}{\partial X_3} = B \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_4} = C \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_1} = D \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_3} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_4} = A + B + C \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_2} + \frac{\partial Y_2}{\partial X_2} + \frac{\partial Y_2}{\partial X_3} + \frac{\partial Y_2}{\partial X_3} = D + E + F + M \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_3} = F \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_4} = M \end{cases}$$

Модель, полученная для лабораторных показателей животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся воздействию ЭМИ КВЧ

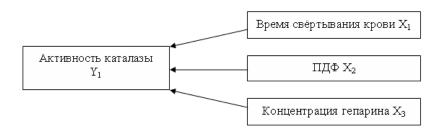
На основании корреляционной матрицы для данной группы (-E) были получены линии регрессии для показателей, между которыми существует наиболее сильная зависимость. Это регрессионные модели зависимости активности каталазы от времени свёртывания крови, ПДФ и концентрации гепарина:

```
каталаза = 10,24689 - 0,09143*\Pi \Pi \Phi + 19,78275* гепарин; каталаза = 8,939955 + 0,091590* t свёрт.крови - 0,089771*\Pi \Pi \Phi.
```

Доля «объяснённой» дисперсии для первого уравнения составляет 95,600~%, а для второго 95,536~%.

Таким образом, как и для группы, в которой не вводился фитомеланин, наиболее сильные зависимости наблюдаются между следующими показателями:

Так как эти зависимости являются линейными, они могут быть описаны с помощью системы дифференциальных уравнений:



$$\begin{cases} \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} = A \\ \frac{\partial Y_1}{\partial X_2} = B \quad \Rightarrow \quad \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_2} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_3} = A + B + C \\ \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} = C \end{cases}$$

где коэффициенты A, B и C обозначают скорости изменения рассмотренных выше показателей ПОЛ в зависимости от показателей системы коагулянтов и антикоагулянтов. Мы получили одно уравне-

ние: 
$$\frac{\partial Y_1}{\partial X_1}+\frac{\partial Y_1}{\partial X_2}+\frac{\partial Y_1}{\partial X_3}=M$$
 , где  $M\!=\!A\!+\!B\!+\!C\!=\!const.$ 

Модель полученная для лабораторных показателей животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся введению стволовых клеток

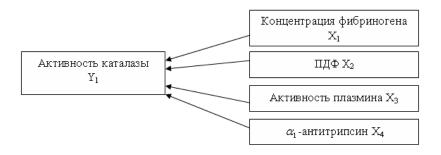
В результате корреляционного анализа в группе, подвергавшейся введению стволовых клеток (S), были получены более низкие коэффициенты корреляции между показателями ПОЛ и систем коагулянтов и антикоагулянтов, чем в других группах. Уравнения регрессии получены для показателей, между которыми существует наиболее сильная зависимость. Это регрессионные модели зависимости активности каталазы от концентрации фибриногена, ПДФ, активности плазмина и  $\alpha_1$ -антитрипсина:

каталаза = 
$$-14,8223 + 3,0493*$$
 фибриноген; каталаза =  $11,77231 - 0,08770*$  ПДФ +  $0,81875*$  плазмин;

каталаза = 
$$43,85799 - 0,70680*$$
 трипсин.

Модели имеют достаточно высокую прогнозную точность. Коэффициент детерминации для первой модели составляет 0.85522, для второй - 0.89430, для третьей - 0.79598.

Таким образом, наиболее сильная зависимость получена для следующих показателей:



Все представленные на схеме зависимости являются линейными и могут быть выражены системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} = A \\ \frac{\partial Y_1}{\partial X_2} = B \\ \frac{\partial Y_1}{\partial X_3} = C \end{cases} \Rightarrow \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_2} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_3} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_4} = A + B + C + D \\ \frac{\partial Y_1}{\partial X_4} = D \end{cases}$$

В результате получено одно уравнение:

$$\frac{\partial Y_1}{\partial X_1} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_2} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_3} + \frac{\partial Y_1}{\partial X_4} = M \text{ , где } \textit{M=A+B+C+D=const.}$$

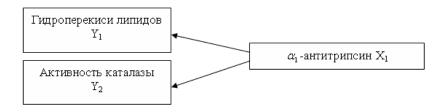
Модель, полученная для лабораторных показателей животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, не подвергавшихся введению стволовых клеток

Для этой группыхарактерна слабая зависимость между системами коагулянтов и антикоагулянтов и показателями ПОЛ, то прогнозная точность регрессионных моделей в данной группе ниже, чем во всех рассмотренных группах. Наиболее точными являются уравнения зависимости гидроперекисей липидов и активности каталазы от  $\alpha_1$ -антитрипсина:

$$\Gamma\Pi$$
 липидов = -1,39702 + 0,07792\* трипсин; каталаза = 19,82182 - 0,23468\* трипсин.

Первая модель описывает 76,972 %, а вторая - 80,45 % дисперсии зависимой переменной.

Таким образом, наиболее сильные взаимосвязи наблюдаются между следующими показателями:



Так как эти зависимости являются линейными, то можно описать их с помощью следующей системы дифференциальных уравнений:

$$\begin{cases} \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} = A \\ \frac{\partial Y_2}{\partial X_1} = B \end{cases} \Rightarrow \frac{\partial Y_1}{\partial X_1} + \frac{\partial Y_2}{\partial X_1} = A + B$$

где коэффициенты A и B обозначают скорости изменения рассмотренных выше показателей ПОЛ в зависимости от  $\alpha_1$ -антитрипсина. Мы получили одно уравнение:

$$\frac{\partial Y_1}{\partial X_1} + \frac{\partial Y_2}{\partial X_1} = M$$
 , где  $M=A+B=const.$ 

Модель, полученная для лабораторных показателей животных с экспериментальной гипоплазией ККМ, подвергшихся сочетанному воздействию на них ЭМИ КВЧ и фитомеланина

Приведем наиболее точные линии регрессии, связывающие показатели ПОЛ и систем коагулянтов и антикоагулянтов в данной группе (P+E). Высокую прогнозную точность имеют уравнения зависимости активности каталазы от концентрации фибриногена, ПДФ, активности антитромбина III и  $\alpha_2$ - макроглобулина:

```
каталаза = -24,3886 + 4,0267* фибриноген;
каталаза = 24,61296 - 0,19658* ПДФ;
каталаза = -34,7723 + 0,5491* антитромбин;
каталаза = 36,73725 - 5,43121* глобулин;
```

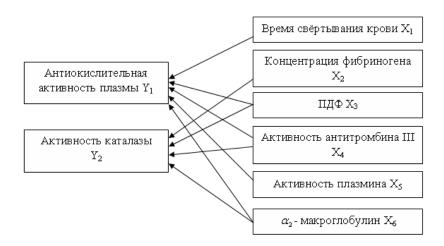
Коэффициент детерминации для первой модели составляет 0.89947, для второй - 0.91423, для третьей - 0.91375 и для четвёртой - 0.91411.

Сильная линейная зависимость наблюдается также между антиокислительной активностью плазмы и такими показателями, как время свёртывания крови, ПДФ, активность антитромбина III, активность плазмина и  $\alpha_2$ - макроглобулин:

```
AA плазмы = 9,370048 + 0,125703* t свёрт.крови; AA плазмы = 31,20140 - 0,14694* \Pi \square \Phi; AA плазмы = -12,3427 + 0,4004* антитромбин; AA плазмы = 7,709787 + 1,788627* плазмин; AA плазмы = 39,93959 - 3,98967* глобулин.
```

Первая модель описывает 89,335 %, вторая 97,102 %, третья 92,381 %, четвёртая 90,477 % и пятая 93,776 % дисперсии зависимой переменной.

Наиболее сильная зависимость наблюдается между следующими показателями:



Все представленные на схеме зависимости являются линейными и могут быть выражены следующей системой дифференциальных уравнений:

Таким образом, приведенные в данном пункте математические модели и дифференциальные уравнения подтверждают выявленные у животных с экспериментальной гипоплазией ККМ патогенетические взаимосвязи между процессами свободно-радикального окисления и регуляции агрегатного состояния крови.

## 4.5. Изучение распространения законов «золотого сечения» и «золотого вурфа» на патогенетические взаимосвязи между показателями СРО и системы РАСК, полученными в экспериментах

В приведённых далее табл. 32-40 показаны полученные отношения для лабораторных показателей, отражающих процессы СРО и РАСК, активность которых измерялась в одних и тех же единицах измерения, при этом значения, наиболее близкие к обобщённым «золотым сечениям», выделены полужирным шрифтом, а наиболее близкие к «антиузлам» – полужирным курсивом.

Таблица 32 Соотношения между показателями системы РАСК, полученными в группах 1-5

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Концентрация фибрино- гена, мкмоль/л (A)	10,50	7,60	8,25	8,25	9,40
$\alpha_2$ -макроглобулин, мкмоль/л (B)	3,93	5,48	4,95	5,03	4,35
$lpha_1$ -антитрипсин, мкмоль/л ©	39,20	55,98	47,13	47,95	41,93
A/(A+B)	0,728	0,581	0,625	0,621	0,684
C/(A+C)	0,789	0,880	0,851	0,853	0,817

Таблица 33 Соотношения между показателями системы РАСК, полученными в группах 6-9

Показатели	Группа 6	Группа 7	Группа 8	Группа 9
Концентрация фибриногена, мкмоль/л (A)	8,25	8,25	9,55	9,60
$a_2$ -макроглобулин, мкмоль/л (В)	5,05	5,15	4,20	4,13
α1-антитрипсин, мкмоль/л ©	48,50	46,63	42,60	41,68
A/(A+B)	0,620	0,616	0,695	0,699
C/(A+C)	0,855	0,850	0,817	0,813

Таблица 34
Процентный состав обобщённых «золотых» сечений при оценке соотношений показателей в системе РАСК по группам

Группы	$3C$ (концентрация фибриногена + $\alpha_2$ - макроглобулин),	антиузлы (кон- центрация фибри- ногена + $\mathcal{C}_2 - \\ \text{макроглобулин),} $	$3C$ (концентрация фибриногена + $lpha_1$ -антитрипсин),	антиузлы (кон- центрация фибриногена + $\alpha_1$ - антитрипсин),	
Группа 1	100,0	0,0	25,0	75,0	
Группа 2	0,0	100,0	25,0	50,0	
Группа 3	100,0	0,0	25,0	25,0	
Группа 4	100,0	0,0	25,0	75,0	
Группа 5	100,0	0,0	75,0	25,0	
Группа 6	75,0	0,0	25,0	75,0	
Группа 7	100,0	0,0	100,0	0,0	
Группа 8	50,0	50,0	75,0	25,0	
Группа 9	25,0	75,0	75,0	0,0	

Таблица 35 Соотношения между показателями СРО, полученными в группах 1-5

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Супероксиддисмутаза,					
ОЕ/1мг белка эритроцитов					
(A)	2,04	1,57	1,80	1,68	2,02
Гидроперекиси липидов,					
OE/мл (B)	1,17	3,03	2,26	2,47	1,50
A+B	3,21	4,60	4,06	4,15	3,52
A/A+B	0,635	0,342	0,444	0,404	0,574

## Соотношения между показателями СРО, полученными в группах 6-9

Показатели	Группа 6	Группа 7	Группа 8	Группа 9
Супероксиддисмутаза, ОЕ/1мг белка эритроцитов (A)	1,69	1,71	2,40	2,47
Гидроперекиси липидов, ОЕ/мл (В)	2,24	2,19	1,55	1,54
A+B	3,93	3,89	3,94	4,00
A/A+B	0,429	0,439	0,608	0,616

Сравнивая полученные результаты (табл. 32-36) можно выявить следующие закономерности:

- 1. В контрольной группе обнаружено большое число соотношений между показателями, близких к классическим или к обобщенным «золотым сечениям». Это, с одной стороны, характеризует соответствие базовых лабораторных показателей систем РАСК и СРО норме, с другой стороны является признаком устойчивости данных систем.
- 2. В группе животных, у которых была смоделирована экспериментальная гипоплазия ККМ (вторая группа), наблюдается близость большинства соотношений к «антиузлам», что характеризует такую систему как неустойчивую, неравновесную.
- 3. Исследование соотношений лабораторных показателей в группах 3-9, в которых на животных с экспериментальной гипоплазией воздействовали различными модулирующими факторами, не дало ясного ответа о состоянии систем РАСК и СРО в этих группах, так как для одних и тех же групп при расчете соотношений показатедей разными способами были получены разные результаты. Так, например, при расчете соотношений показателей между фибриногеном,  $\alpha_2$ -макроглобулином и  $\alpha_I$ -антитрипсином для четвертой группы была получена близость к классическому «золотому сечению». При расчете соотношений супероксиддисмутазой и гидроперекисями липидов для этой же группы вообще не было выявлено каких-либо значимых с позиции правила «золотого сечения» результатов.

Для решения этих противоречий в группах 3-9, а также для подтверждения закономерностей в группах 1 и 2, по формуле (1) рассчитывалась относительная энтропия между лабораторными показателями. Результаты расчетов приведены в табл. 37-38.

# Энтропия, рассчитанная для лабораторных показателей в группах 1-9

Показатели		Группа 2 (доли)		Группа 4 (доли)	Группа 5 (доли)
Концентрация фибриногена,					
мкмоль/л (А)	0,196	0,110	0,137	0,135	0,169
$\alpha_2$ -макроглобулин, мкмоль/л					
(B)	0,073	0,079	0,082	0,082	0,078
$\alpha_I$ -антитрипсин, мкмоль/л ©	0,731	0,811	0,781	0,783	0,753
Энтропия	0,673	0,559	0,610	0,607	0,649

Таблица 38 Энтропия, рассчитанная для лабораторных показателей в группах 6-9

Показатели	Группа 6 (доли)	Группа 7 (доли)	Группа 8 (доли)	Группа 9 (доли)
Концентрация фибриногена,				
мкмоль/л (А)	0,133	0,137	0,169	0,173
$lpha_2$ -макроглобулин, мкмоль/л (В)	0,082	0,086	0,075	0,074
$a_I$ -антитрипсин, мкмоль/л ${\mathbb C}$	0,785	0,777	0,756	0,752
Энтропия	0,604	0,619	0,642	0,647

Результаты расчетов энтропии для лабораторных показателей в экспериментальных группах показали, что система процессов СРО и РАСК является устойчивой в контрольной (первой) группе (энтропия близка к обобщенному «золотому сечению»), а также в третьей, четвертой, шестой и седьмой группах. Неравновесное состояние системы характерно для показателей второй, пятой, восьмой и девятой групп (энтропия близка к «антиузлам»)

Таким образом, в контрольной группе система показателей СРО и РАСК является устойчивой и близка к норме; в случае введения в организм цитостатиков такая система становится неравновесной. Устойчивость системы достигается при изолированном применении модули-

рующих факторов, а также при сочетанном применении фитомеланина и ЭМИ КВЧ, то есть факторов, обладающих наименьшей силой модулирующего эффекта. При воздействии факторов с наибольшей силой модулирующего эффекта (сочетанное воздействие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ, стволовых клеток и фитомеланина, а также стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ) система показателей снова теряет равновесие и устойчивость.

Для оценки близости соотношений полученных показателей к нормальным значениям по формуле (2) вычислялись вурфы. Расчет вурфов показал, что наиболее близкие к «золотому вурфу» соотношения между показателями получены для первой, третьей, пятой, восьмой и девятой групп, то есть в контрольной группе и во всех группах, где применялись стволовые клетки (табл. 39-40).

Таблица 39 Вурфы, рассчитанные для показателей СРО и системы РАСК в группах 1-5

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
Растворимый фибрин, мкмоль/л ©	0,25	0,53	0,42	0,42	0,32
$\alpha_2$ -макроглобулин, мкмоль/л (A)	3,93	5,48	4,95	5,03	4,35
Малоновый диаль- дегид, мкмоль/л (В)	0,81	2,03	1,33	1,63	1,06
W	1,238	1,178	1,233	1,184	1,225

Таблица 40 Вурфы, рассчитанные для показателей СРО и системы РАСК в группах 6-9

Показатели	Группа 6	Группа 7	Группа 8	Группа 9
Растворимый фибрин, мкмоль/л ©	0,43	0,43	0,33	0,32
α <sub>2</sub> -макроглобулин, мкмоль/л (A)	5,05	5,15	4,20	4,13
Малоновый диальдегид, мкмоль/л (B)	1,61	1,61	1,10	1,13
W	1,189	1,191	1,225	1,207

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе данной работы была описана экспериментальная гипоплазия ККМ у животных, моделируемая путем внутривенного введения им цитостатика фторурацила, произведено сравненение относительной силы и разобраны механизмы изолированного, а также сочетанного действия в различных комбинациях на СРО и систему РАСК трех модулирующих факторов: стволовых клеток, фитомеланина и ЭМИ КВЧ в условиях данной модели, проведен сравнительный корреляционный анализ и построены поверхности регрессии между показателями оксидантов и антиоксидантов, коагулянтов и антикоагулянтов, а также между показателями СРО и системы РАСК, полученными у животных, подвергшихся воздействию данных факторов. С помощью методов математического моделирования построены математические модели, подтверждающие полученные патогенетические взаимосвязи между активностью свободно-радикальных процессов и состоянием системы регуляции агрегатного состояния крови. Полученные зависимости между лабораторными показателями являются линейными и были описаны при помощи системы дифференциальных уравнений. Также было изучено распространение правил «золотого сечения» и «золотого вурфа» при оценке соотношений между показателями СРО и системы РАСК, полученными у всех экспериментальных животных.

Сравнение силы изолированного и сочетанного в разных комбинациях действия указанных выше модулирующих факторов на восстановление уровня процессов СРО и системы РАСК в условиях экспериментальной гипоплазии ККМ с результатами корреляционного анализа, а также с установлением соотношений между данными показателями при помощи правила «золотого сечения» и «золотого вурфа» привело к обнаружению следующих закономерностей:

- 1. Экспериментальная гипоплазия ККМ, развивающаяся на фоне введения цитостатиков, представляет собой неравновесную систему, что, возможно, связано с продолжающимся активным распадом клеток
- 2. Факторы, характеризующиеся относительно слабым модулирующим эффектом на восстановление уровня показателей СРО и системы РАСК в условиях экспериментальной гипоплазии ККМ, а именно введение стволовых клеток, введение фитомеланина, воздействие ЭМИ КВЧ, сочетанное воздействие ЭМИ КВЧ и фитомеланина, приводят или к усилению зависимостей, или к отсутствию влияния на зависимости между показателями СРО и системы РАСК и делают состояние системы данных показателей равновесным. Устойчивость та-

кой системы обусловлена, вероятно, снижением активности распада клеточного субстрата.

- 3. Факторы, характеризующиеся относительно сильным (практически до уровня показателей контрольной группы) модулирующим эффектом на восстановление уровня показателей СРО и системы РАСК в условиях экспериментальной гипоплазии ККМ, а именно сочетанное воздействие ЭМИ КВЧ и стволовых клеток и сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина, приводят к ослаблению зависимостей между показателями СРО и системы РАСК, то есть при воздействии этих факторов наблюдается неравновесное состояние системы, что подтверждается состоянием клеточного субстрата ККМ, селезенки и печени, находящегося в состоянии активной пролиферации и дифференцировки при изучении морфологической картины данных органов в соответствующих экспериментальных группах. Таким образом, неустойчивость данной системы, образующаяся несмотря на снижение уровня распада клеточного субстрата, приводит к сильному усилению пролиферации клеток, которое также характеризуется нестабильностью.
- 4. Анализ соотношений показателей процессов СРО и системы РАСК с использованием законов «золотого вурфа» и «классических золотых сечений» позволил установить, что наиболее близкое к показателям контрольной группы соотношение наблюдается во всех группах, где животным с экспериментальной гипоплазией вводились стволовые клетки. Следовательно, механизм восстановления уровня СРО и системы РАСК посредством первичного восстановления клеточного субстрата является наиболее эффективным, другие механизмы (прямое воздействие на активность антиоксидантов и антикоагулянтов) могут рассматриваться лишь как вспомогательные.

#### выводы

При анализе результатов проведенных исследований были сделаны следующие выводы:

- 1. Изолированное, а также сочетанное воздействие в разных комбинациях стволовых клеток, ЭМИ КВЧ и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ обладает модулирующим эффектом на усиление активности антиоксидантов и антикоагулянтов, а также на ослабление активности оксидантов и коагулянтов.
- 2. Изолированное воздействие стволовых клеток, ЭМИ КВЧ и фитомеланина, а также сочетанное воздействие ЭМИ КВЧ и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ обладает слабым модулирующим эффектом на восстановление активности СРО и системы РАСК. Базовые лабораторные показатели в случае данных вариантов воздействия далеки от нормальных значений. Слабый модулирующий эффект исследуемых факторов коррелирует с усилением или отсутствием их влияния на зависимость между лабораторными показателями и созданием более равновесной системы. Таким образом, данные факторы не могут быть применены в качестве самостоятельных методов коррекции нарушений показателей СРО и системы РАСК в организме, подверженном введению цитостатиков.
- 3. Сочетанное воздействие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ, сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина, а также сочетанное воздействие стволовых клеток, ЭМИ КВЧ и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ обладает сильным модулирующим эффектом на активность СРО и системы РАСК. Базовые лабораторные показатели в случае данных вариантов воздействия практически достигают нормальных значений. Сильный модулирующий эффект исследуемых факторов коррелирует с ослаблением их влияния на зависимость между лабораторными показателями и созданием неравновесной системы. Таким образом, данные факторы могут быть применены в качестве самостоятельных методов коррекции нарушений показателей СРО и системы РАСК в организме, подверженном введению цитостатиков.
- 4. Экспериментальная гипоплазия ККМ, моделируемая путем введения цитостатиков, представляет собой неравновесную систему вследствие продолжающейся гибели клеток.
- 5. Изолированное воздействие стволовых клеток, ЭМИ КВЧ и фитомеланина, а также сочетанное воздействие ЭМИ КВЧ и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ приводит к значительному уменьшению или к остановке процессов гибели кле-

ток, в то же время уровень пролиферации и дифференцировки клеток по-прежнему невелик, поэтому такая система находится в состоянии равновесия.

- 6. Сочетанное воздействие стволовых клеток и ЭМИ КВЧ, сочетанное воздействие стволовых клеток и фитомеланина, а также сочетанное воздействие стволовых клеток, ЭМИ КВЧ и фитомеланина на организм с экспериментальной гипоплазией ККМ характеризуется активной пролиферацией и дифференцировкой клеток, поэтому такая система находится в неравновесном состоянии.
- 7. Механизм восстановления уровня СРО и системы РАСК посредством первичного восстановления клеточного субстрата является наиболее эффективным, другие механизмы (прямое воздействие на активность антиоксидантов и антикоагулянтов) могут рассматриваться лишь как вспомогательные.

#### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Учитывая результаты проведенных исследований, рекомендовано:

- 1. Рассмотреть возможность применения сочетанного воздействия стволовых клеток и ЭМИ КВЧ, а также сочетанного воздействия стволовых клеток и фитомеланина для лечения пациентов с нарушениями протекания процессов в системе свободно-радикального окисления и в системе регуляции агрегатного состояния крови, вызванными приемом цитостатиков. Добавление к клеточной терапии одного из модулирующих факторов, особенно ЭМИ КВЧ, позволит ускорить процессы восстановления поврежденного морфологического субстрата, что приведет, в свою очередь, к более быстрому и качественному восстановлению базовых лабораторных показателей СРО и системы РАСК.
- 2. Воздержаться от одновременного применения фитомеланина и ЭМИ КВЧ для восстановления уровня активности оксидантов, антиоксидантов, коагулянтов и антикоагулянтов при лечении пациентов с гипоплазией ККМ, возникшей на фоне приема цитостатиков. Одновременное воздействие двух факторов, обладающим прямым действием на активацию антиоксидантов, не приводит к значительному увеличению силы модулирующих эффектов на восстановление базовых лабораторных показателей СРО и системы РАСК и в то же время может само начать обладать прооксидантным действием.
- 3. Рассмотреть возможность применения законов «золотого сечения» и «золотого вурфа» при оценке базовых лабораторных показателей СРО и системы РАСК у пациентов, принимающих цитостатики.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Агапов П.И., Белоцерковский О.М., Петров И.Б. Численное моделирование последствий механического воздействия на мозг человека при черепно-мозговой травме // Журнал вычислительной математики и математической физики. Т. 49. № 9. C.1711-1720.
- 2. Агапов П.И., Петров И.Б. Расчёт повреждений мозга при черепномозговой травме // Компьютер и мозг. Новые технологии. М.: Наука, 2006.— C.28–38.
- 3. Агапов П.И., Васюков А.В., Петров И.Б. Компьютерное моделирование волновых процессов в покровах мозга при черепно-мозговой травме // Процессы и методы обработки информации. М.: МФТИ, 2006. С.154–163.
- 4. Андреев А.Д. Изучение закономерностей пострадиационного восстановления растительной клетки методами математического моделирования.// Всесоюзная конференция молодых ученых по сельскохозяйственной радиологии: тезисы докладов. М., 1983. С.24-25.
- Асланиди О.В., Морнев О.А. Эхо в возбудимых волокнах сердца // Математическое моделирование. — 1999. — Т. 11. — № 9. — С.3–22.
- 6. Астанин С.А., Колобов А.В., Лобанов А.И. Влияние пространственной гетерогенной среды на рост и инвазию опухоли. Анализ методами математического моделирования// Медицина в зеркале информатики.— М., 2006. С.163—194.
  - 7. Бала Ю.М. Атлас практической фонокардиографии. Воронеж, 1979.
- 8. Бегун П.И., Афонин П.Н. Моделирование в биомеханике. М.: Высшая школа, 2004. 389 с.
- 9. Белоцерковский О.М. Компьютер и мозг. Новые технологии. М.: Наука, 2005. 322 с.
- 10. Белоцерковский О.М., Холодов А.С. Компьютерные модели и прогресс медицины. М.: Наука, 2001. 300 с.
- 11. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. Под редакцией М.А. Пальцева в двух томах. М.: Медицина; Шико, 2009. Т.1. С.23-27.
- 12. Биорезонансные эффекты при воздействии электромагнитных полей: физические модели и эксперименты: монография/ О.Ю. Грызлова [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 160с.
- 13. Биофизические исследования собственных электромагнитных полей биообъектов/ С.В. Москвин [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 192 с.
- 14. Боднар О.Я. Геометрия филлотаксиса //Доклады АН Украины. 1992. №9. С. 9-14.
  - 15. Бреслав И.С. Как управляется дыхание человека. Л.: Наука, 1985.
- 16. Великий Д.А., Закирьянов А.Р., Онищенко Н.А. Трансплантация прекультивированных аутологичных клеток костного мозга на разных стадиях развития аутоиммунного сахарного диабета у крыс// Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Клеточные исследования и технологии в современной биомедицине»: сборник материалов / под ред. Хадарцева А.А. и Иванова Д.В. Тула:Тульский полиграфист, 2009. С.39-40.

- 17. Вейзе Д.Л. Листорасположение и числа Фибоначчи // Природа. 1996. №5. С. 37-47.
- 18. Взаимосвязь перекисного окисления липидов с нарушением коагуляционного гемостаза при взаимодействии электромагнитного излучения миллиметрового диапазона/ Хасая Д.А. [и др.] // Сборник трудов ІІ Международного экологического конгресса (IV Международной научно-технической конференции) «Экология и безопасность жизнедеятельности промышленнотранспортных комплексов». Тольятти, 2009. Т. 4. С.160-163.
- 19. Виноградова М.С. Математическая модель клеточной популяции. URL:http://www.mce.su/rus/presentations/p98127/ (дата обращения: 15.08.2011г.)
- 20. Влияние различных типов человеческих прогениторных клеток на функциональное состояние сетчатки и степень выраженности дегенеративных изменений сетчатки у крыс линии Кэмпбелл/ Тахчиди Х.П. [и др.] // Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Клеточные исследования и технологии в современной биомедицине»: сборник материалов / под ред. Хадарцева А.А. и Иванова Д.В. Тула: Тульский полиграфист, 2009.- С.8-9.
- 21. Влияние сочетанного воздействия лазера и ЭМИ КВЧ диапазона на некоторые показатели системы свертываемости крови у больных острым инфарктом миокарда/ Киричук В.Ф. [и др.] // Миллиметровые волны в медицине: сборник статей. Т. 1. Под ред. акад. Н.Д. Девяткова и проф. О.В. Бецкого. М., 1991. С. 225-228.
- 22. Влияние эндометриальных клеток на хроническое ишемическое поражение миокарда / Станков Д.С.[и др.]// Вестник новых медицинских технологий. -2010 Т. XVII. №1. С. 47-49.
- 23. Воздействие КВЧ- облучения на репродуктивную функцию млекопитающих/ С.И. Мухин [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 138 с.
- 24. Воздействие право- и левовращающихся электромагнитных полей на биообъекты: физические модели и эксперимент/ М.Е. Архипов [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 200 с.
- 25. Высокочастотная аппаратура для терапии и биофизического эксперимента: проектирование современной элементно-узловой базы/ Р.В. Ленников[и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. 192 с.
- 26. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови// Лабораторное дело. -1983. -№ 3. C.33-36.
- 27. Гармония ритмов, динамика и фрактальность крови, как проявления саногенеза: монография/ Кидалов В.Н. [и др.]; под ред. А.А. Хадарцева. Тула: ООО РИФ «ИНФРА», 2006.-172 с.
- 28. Е.Д. Гольдберг, А. М. Дыгай, В. В. Жданов. Роль стволовых клеток в восстановлении кроветворения при цитостатических и лучевых миелосупрессиях// Бюллетень Сибирской медицины: научно-практический журнал. 2006. Т. 5. № 2. С. 35-42.

- 29. Гурия Г.Т., Лобанов А.И., Старожилова Т.К. Моделирование роста оторвавшегося тромба в пристеночном потоке// Компьютерные модели и прогресс медицины. М.: Наука, 2001. С.250–263.
- 30. Дмитриева Н.В. Симметрийный подход к анализу электрокардиограммы // Известия АН СССР, Сер. биолог. 1989. №3. С.450- 456.
- 31. Евдокимов А.В., Холодов А.С. Квазистационарная пространственнораспределенная модель замкнутого кровообращения организма человека // Компьютерные модели и прогресс медицины. — М.: Наука, 2001. — С.164–193.
- 32. Жуков Д.С., Петров И.Б., Тормасов А.Г. Численное и экспериментальное изучение разрушения твёрдых тел в жидкости // Известия АН СССР. Сер. Механика твёрдого тела. 1991. С.183–190.
- 33. «Золотое сечение» и некоторые биохимические и иммунологические показатели крови/ Исаева Н.М. [и др.] // Нижегородский медицинский журнал, 2006. N27. C.18-21.
- 34. «Золотое сечение» как критерий тяжести патоморфологических изменений при воздействии на организм вращающихся и импульсных бегущих магнитных полей/ Исаева Н.М. [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Тула: Изд-во ТулГУ. 2009. №3. С.38-39.
- 35. Зорин А.В. Имитационное моделирование кинетики популяций нормальных и облученных клеток: дис.... канд. физ.-мат. наук. Л., 1983. –160с.
- 36. Зорин А.В., Мсанин Н.А., Яковлев А.Ю. Анализ кинетики перехода клеток к синтезу ДНК в системах со стимулированной пролиферацией. Свойства математической модели клеточной кинетики // Цитология. 1975. С.667-673.
- 37. Иванов Д.В. Клеточные технологии при алкогольном поражении печени// Вестник новых медицинских технологий. -2009 T. XVI, №3. -C.177-178.
- 38. Иванов Д.В. Клиническая эффективность восстановительного лечения при использовании клеточных технологий: автореф. дис.... д-ра. мед. наук. M., 2011. 44 с.
- 39. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в восстановительной медицине: монография. Тула, 2011. 180 с.
- 40. Иванов Д.В., Хадарцев А.А. Клеточные технологии в лечении патологии печени// Вестник новых медицинских технологий. 2006 Т. XIII. №2. С. 185-187.
- 41. Игнашева Л.П. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона волн на стволовые клетки нативного и криоконсервированного костного мозга// Вопросы использования электромагнитных излучений малой мощности крайне высоких частот (миллиметровых волн) в медицине/ под редакцией академика Н.Н. Девяткова.- Ижевск: АО НИЦ «ИКАР», 1991. С.60-79.
- 42. Измайлов Д.Ю. Математическое моделирование кинетики перекисного окисления липидов по данным хемилюминесцентного анализа: дис.... канд. биол. наук. M., 2003. 157c.
- 43. Измайлов Д.Ю., Владимиров Ю.А. Математическое моделирование кинетики цепного окисления липидов и хемилюминесценции в присутствии  $\mathrm{Fe}^{2+}$ . І. Основная модель// Биологические мембраны. − 2002. − Т. 19. − №6. − C.507-515.

- 44. Использование мезенхимальных стволовых клеток для терапии местных лучевых поражений/ Мороз Б.Б. [и др.] // Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Клеточные исследования и технологии в современной биомедицине»: сборник материалов / под ред. Хадарцева А.А. и Иванова Д.В. Тула: Тульский полиграфист, 2009.— С.46.
- 45. Кидалов В.Н., Лысак В.Ф. Квантитативная эритрограмма и возможность использования её в клинике и эксперименте// Лабораторное дело. 1989.  $\mathbb{N}$ 28. C.36 40.
- 46. Кидалов В.Н. О гармонических отношениях в периферическом пуле эритрона // Международные медицинские обзоры. 1994.—Т. 2.-№1. С.258-262.
- 47. Кидалов В.Н., Чернов В.И., Талпош Ю.В. Морфологические изменения эритроцитов при осмотической нагрузке как критерий экстремальности гипербарического кислорода// Военно-профессиональная работоспособность специалистов флота в экстремальных условиях: тезисы докладов. СПб: Издво ВМА. С.58.
- 48. Клиническая лабораторная диагностика. Т. І. Основы клинического лабораторного анализа/ под ред. В.В. Меньшикова. –М.: Агат-мед.–2002.–860 с.
- 49. Ковалевский К.Л. Лабораторное животноводство. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1958. С.107, 212.
- 50. Код Фиббоначи и «Золотое сечение» в экспериментальной патофизиологии и экспериментальной магнитобиологии/ Н.М. Исаева [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 136с.
- 51. Коррекция токсичности циклофосфана гепатопротекторами полифенольной природы/ Саратиков А.С. [и др.] // Бюллетень Сибирской медицины: научно-практический журнал. 2004. Том 3. № 1. C.52-56.
- 52. Куротченко Л.В. Системный анализ сочетанного воздействия электромагнитного излучения крайне высокой частоты и нефротоксичных препаратов на биологические объекты (экспериментальное исследование): автореф. дис.... канд. мед. наук. Тула, 2008. 23 с.
- 53. Куротченко Л.В., Савин Е.И., Субботина Т.И. Соблюдение равновесного состояния в условиях формирования необратимого патологического процесса// Циклы природы и общества: материалы XVI Международной научной конференции (Ставрополь, 27-28 ноября 2008г.). Ставрополь: Изд-во Ставропольского института имени В.Д. Чурсина. 2008. С.164-166.
- 54. Лебедев А.П., Крылов В.В. Замечания к патогенезу ушибов мозга, возникающих по противоударному механизму, в остром периоде их развития// Нейрохирургия. 1998. С. 22–25.
- 55. Лобанов А.И., Старожилова Т.К., Гурия Г.Т. Численное исследование структурообразования при свертывании крови// Математическое моделирование. 1997. Т. 9. № 8. С. 83–95.
- 56. Е.Лозовская. Стволовые клетки про запас// Ежемесячный научнопопулярный журнал «Наука и жизнь».- М.: АНО «Редакция журнала «Наука и жизнь». 2005. №2. С.78-81.
- 57. Маркова Т.П. Вторичные иммунодефициты // Аллергология и иммунология. Образовательный портал. URL:

- http://www.immunallergo.ru/index.php?issue\_id=11&id=3 (дата обращения: 15.08.2011г.)
- 58. Марутаев М.А. Гармония как закономерность природы. Золотое сечение. М., 1990. С.130-233.
- 59. Математическое моделирование воздействия электромагнитных полей миллиметрового диапазона на систему регуляции агрегатного состояния крови и на процессы свободно-радикального окисления без экранирования шунгитом и при использовании шунгитного экрана/ Хасая Д.А. [и др.] // Материалы Международной научно-практической конференции «Здоровье в XXI веке-2010», Тула, 2010. C.184-185.
- 60. Математическое моделирование гемодинамики в мозге и в большом круге кровообращения/ Ашметов И.В. [и др.] // Компьютер и мозг. Новые технологии. М.: Наука, 2005. С. 321.
- 61. Математическая модель динамики суммарных численностей взаимодействующих клеточных популяций / Бочков Н.П. [и др.] // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. 2011. №1(40). С. 18-25.
- 62. Мурашев А.Н. Организация экспериментов с использованием лабораторных животных// Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Клеточные исследования и технологии в современной биомедицине»: сборник материалов / под ред. Хадарцева А.А. и Иванова Д.В. Тула: Тульский полиграфист, 2009.- С.17-20.
- 63. Направленная предифференцировка клеток костного мозга как способ специализированной коррекции экспериментальной сердечной недостаточности/ Потапов И.В. [и др.] // Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Клеточные исследования и технологии в современной биомедицине»: сборник материалов / под ред. Хадарцева А.А. и Иванова Д.В. Тула: Тульский полиграфист, 2009. С.47-50.
- 64. Оценка влияния клеточных технологий на больных кардиомиопатией/ Колтунов А.Н. [и др.] // Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Клеточные исследования и технологии в современной биомедицине»: сборник материалов / под ред. Хадарцева А.А. и Иванова Д.В. Тула: Тульский полиграфист, 2009.- С. 41-43.
- 65. О численном моделировании процессов ирригации и аспирации при экстракапсулярной экстракции катаракты/ Федоров С.Н. [и др.] // Вопросы кибернетики. М.: ВИНИТИ, 1982. С. 99–114.
- 66. Пальцев А.М. Медицина XXI века в свете клеточной биологии// Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Клеточные исследования и технологии в современной биомедицине»: Сборник материалов/ Под ред. Хадарцева А.А. и Иванова Д.В. Тула: Тульский полиграфист, 2009. С.3-4.
- 67. Пантелеев М.А. Математическое моделирование свертывания крови в гомогенных и реакционно-диффузных in vitro системах: дис.... канд. биол. наук. М., 2005. 113 с.
- 68. Пантелеев М.А., Зарницына В.И., Атауллаханов Ф.И. Математическое моделирование пространственной динамики свертывания крови// I Все-

- российский съезд гематологов (Москва, 16-18 апреля 2002 г.)// Проблемы гематологии и переливания крови. 2002. № 1. С. 67.
- 69. Пантелеев М.А. Механизмы регуляции свертывания крови: автореф. дис.... д-ра физ.-мат. наук. Пущино, 2010. 23 с.
- 70. Патогенные воздействия неионизирующих излучений на организм человека/ С.В. Москвин [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 160с.
- 71. Пашков Р.А., Петров И.Б. Моделирование распространения импульсов в волокнах Пуркинье // Обработка информации и моделирование. М.: МФТИ, 2002. С.171–181.
- 72. Пашков Р.А. Численное моделирование контракции кожной раны // Процессы и методы обработки информации. М.: МФТИ, 2005. С.194–200.
- 73. Петров И.Б. Математическое моделирование в медицине и биологии на основе моделей механики сплошных сред// Труды МФТИ. 2009. Т.1.  $\mathbb{N}$ 1. М.: МФТИ. С. 5-16.
- 74. Петров И.Б. О численном моделировании биомеханических процессов в медицинской практике // Информационные технологии и вычислительные системы. 2003. № 1-2. C.102-111.
- 75. Петров И.Б., Полежаев А.А., Шестаков А.С. Численное моделирование волновых процессов в нелинейных активных средах // Математическое моделирование, 2000. Т. 12. № 1. С.38–44.
- 76. Петухов С.В. Биомеханика, бионика и симметрия. М<br/>: Наука, 1981.-240 с.
- 77. Радюк М.С. Золотая пропорция в структуре хлоропластов высших растений // Изд. АН СССР. Сер.Биол.. 1987. № 5. С. 774-777.
- 78. Ракитский Ю.В., Устинов С.М., Черноруцкий И.Г. Численные методы решения жёстких систем. М.: Наука, 1979. 208 с.
- 79. Расчёт динамических процессов в глазу при лазерной экстракции катаракты/ Балановский Н.Н. [и др.] // Математическое моделирование. 2003. Т. 15. № 11. С.37–44.
- 80. Рашевский Н. Модели и математические принципы в биологии// Теоретическая и математическая биология. М.: Мир, 1968. С.48-66.
- 81. Ремизов А.Н. Медицинская и биологическая физика. М.: Высшая школа, 1987. 638 с.
- 82. Савин Е.И. Модулирующее воздействие стволовых клеток и электромагнитных полей миллиметрового диапазона на регуляцию агрегатного состояния крови// Актуальные проблемы патофизиологии: материалы XVI межгородской конференции молодых ученых. СПб.: Изд-во СПбГМУ. 2010.- С.153-154.
- 83. Свойства эндометриальных стволовых клеток и перспективы их использования/ Хадарцев В.А. [и др.] // Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Клеточные исследования и технологии в современной биомедицине»: сборник материалов / под ред. Хадарцева А.А. и Иванова Д.В. Тула: Тульский полиграфист, 2009.- С.24-26.
  - 84. Симонян К.С. Перитонит. М.: Медицина, 1971. 261 с.
  - 85. Соблюдение гармоничного состояния в биологических системах при

- модулирующем воздействии вращающихся и импульсных бегущих магнитных полей / Исаева Н.М. [и др.] // Успехи современного естествознания.- 2010. N3. C.126-127.
- 86. Соколов А.А., Соколов Я.А. Математические закономерности электрических колебаний мозга. М.: Наука, 1976. 97 с.
- 87. Сороко Э. М. Структурная гармония систем. Минск: Наука и техника, 1984. 264 с.
- 88. Сочетанное воздействие КВЧ-облучения и нефротоксичных препаратов на млекопитающих/ Л.В. Куротченко [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2009. 144 с.
- 89. Сравнение биохимических и иммунологических показателей крови в норме и при патологии печени с позиций «золотого сечения»/ Иванов В.Б. [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.— 2010. N1. C.54-55.
- 90. Сравнительная оценка влияния различных длин волн КВЧ на некоторые показатели системы свертывания крови у больных стенокардией/ Киричук В.Ф. [и др.] // Миллиметровые волны в медицине: сборник статей. Т. 1. Под ред. акад. Н.Д. Девяткова и проф. О.В. Бецкого. М., 1991. С.222-224.
- 91. Стальная И.Д., Гарашвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты// Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977. С.66-68.
- 92. Суббота А.Г. "Золотое сечение" в медицине. // Международные медицинские обзоры. 1994. Т. 2. № 4. С.229 235.
- 93. Суббота А.Г. "Золотое сечение" ("Sectio aurea") в медицине. Издание 2-е. СПб: Стройлеспечать, 1996.-168 с.
- 94. Субботина Т.И., Куротченко Л.В., Савин Е.И. Анализ побочных эффектов при воздействии ЭМИ КВЧ и гентамицина на различные группы лабораторных животных// Циклы природы и общества: материалы XVI Международной научной конференции (Ставрополь,27-28 ноября 2008г.). Ставрополь: Изд-во Ставропольского института имени В.Д. Чурсина. 2008. С.178-180.
- 95. Тарантул В.З.. Генно-клеточные биотехнологии XXI века и человек// Россия и современный мир. М.: Юнион РАН, 2009.- №1(62). С.188-189,197-199.
- 96. Теоретическая возможность управления дифференциацией стволовых клеток электромагнитным излучением крайне высокого диапазона/ Иванов Д.В. [и др.] // Тез. докл. IV конференции «Проблема качества жизни в здравоохранении» (Москва, 11-13 октября 2006). М., 2006. №4. С.16.
- 97. Токарев А.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Редукция математической модели свертывания крови// III Съезд биофизиков России, Воронеж, 2004.-T.1.-C.384-386.
- 98. Узденский А.Б. Реализация в клетках резонансных механизмов биологического действия сверхнизкочастотных магнитных полей// Материалы 2-й Международной конференции «Электромагнитные поля и здоровье человека» (20-24 сентября 1999). М., 1999. С.43.
  - 99. Урманцев Ю.А. Золотое сечение // Природа. 1968. №11.-С.33-40.
- 100. Урманцев Ю.А. Симметрия природы и природы симметрии. М.: Мысль, 1974. 229 с.

- 101. Фарбер Б.С., Витензон А.С., Морейнис И.Ш. Теоретические основы построения протезов нижних конечностей и коррекция движения. Ч. 2. М.: ЦНИИПП, 1995. 574 с.
- 102. Федоренко Р.П. Жесткие системы обыкновенных дифференциальных уравнений// Вычислительные процессы и системы. Вып. 8/ под ред. Г.И. Марчука. М.: Наука, 1991. С. 381.
- 103. Фотохемилюминесценция как метод изучения антиоксидантной активности в биологических системах. Математическое моделирование/ Магин Д.В. [и др.] // Вопросы медицинской химии: научно-теоретический журнал. 2000. Т. 46. N 4. C.419-425.
- 104. Фторурацил// Справочник лекарств и БАД. Информация о препаратах. URL: http://amt.allergist.ru/ftoruracil\_l.html (дата обращения: 15.08.2011г.).
- 105. Хайер Э., Винер Г. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Жесткие и дифференциально-гиперболические задачи. М.: Мир, 1999 685 c
- 106. Хасая Д.А. Особенности активности свободно-радикальных процессов при воздействии электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на живой организм// VIII МНТК «Физика и технические приложения волновых процессов»: материалы конференции. СПб, 2009. С.346-347.
- 107. Хасая Д.А. Особенности действия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на агрегатное состояние крови (экспериментальное исследование): автореф. дис.... канд. биол. наук. Сургут, 2011. 24 с.
- 108. Хасая Д.А., Субботина Т.И., Яшин А.А. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на процессы свободно-радикального окисления // Современный мир, природа и человек: сборник научных трудов. T.1. N 2. Томск, 2009. C.133-134.
- 109. Холодов А.С. Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учётом их связности и переноса вещества// Компьютерные модели и прогресс медицины. М.: Наука, 2001. С.127–165.
- 110. Цветков В.Д. Золотой тройник и оптимизация артериальной системы сердца млекопитающих // Циклические процессы в природе и обществе. Ставрополь, 1994. Вып. 3. С.157-161.
- 111. Цветков В.Д. Об оптимальных отношениях активностных и функциональных интервалов во временной структуре систолы человека и их диагностическом значении // Кардиология. 1985. Т. 25. № 12. С.110-111.
- 112. Цветков В.Д. Принцип оптимальной конструкции в биосистемах (на примере гемососудистой системы транспорта кислорода сердечной мышцы млекопитающих). Пущино: НЦБИ АН СССР, 1986. 25 с.
- 113. Цветков В.Д. Ряды Фибоначчи и оптимальная организация сердечной деятельности млекопитающих: Препринт ИБФ АН СССР. Пущино, 1984. 19 с.
- 114. Цветков В.Д. Сердце, золотое сечение и симметрия. Пущино: ПНЦ РАН, 1997. 170 с.
- 115. Цветков В.Д. Системная организация сердечной деятельности млекопитающих. Пущино: ОНТИ ПНЦ, 1993. 134 с.

- 116. Черныш П.П. Гармонические соотношения в строении и функции сердечно-сосудистой системы //Журнал теоретической и клинической медицины. Морфология и физиология. 2000. №1.
- 117. Черныш П.П. К вопросу об индивидуальной норме некоторых показателей гемодинамики // Мед. журн. Узбекистана. — 1999. - №1. - С. 62—64.
- 118. Чуян Е.Н., Бирюкова Е.А., Раваева М.Ю. Изменение показателей функционального состояния человека под воздействием низкоинтенсивного ЭМИ КВЧ// Физика живого. Изд-во Научно-исследовательского центра квантовой медицины «Отзывы». 2008. Т. 16. №1. С.91-98.
- 119. Чуян Е.Н., Джелдубаева Э.Р. Механизмы антиноцицептивного действия низкоинтенсивного миллиметрового излучения: монография. Симферополь: «ДИАЙПИ», 2006. 458 с.
- 120. Шапоренко П.Ф., Лужецкий В.А. Гармоническая соразмерность частей тела человека и принцип обобщенного золотого сечения: морфология. 1992. T. 103. № 11-12. C.122-130.
- 121. Шкарин В.В. Концепция структурной точки артериального давления, как физиологической константы организма // ВНМТ. 2000. №1. С.11-16.
- 122. Экспериментальная магнитобиология: воздействие полей сложной структуры/ М.В. Грязев [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. 112 с.
- 123. Электромагнитобиология и клинический эксперимент в физиотерапии/ И.Г. Герасимов [и др.]; под ред. Т.И. Субботиной, А.А. Яшина. М.;Тула;Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. 184 с.
- 124. Энгельгардт В.А. Познание явлений жизни. М.: Наука, 1984. 303 с.
- 125. Эндометриальные стволовые клетки менструальной крови и возможность их применения в заместительной терапии/ Хадарцев А.А. [и др.]// Вестник новых медицинских технологий. -2009. -T. XVI. -№3. -C. 147-151.
- 126. Эффективность КВЧ-терапии при цитостатической депрессии кроветворения/ Карева Н.П. [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. 2008. С. 105-113.
- 127. Эффективность клеточной терапии у больных с декомпенсированным циррозом печени различной этиологии/ Хадарцев А.А. [и др.]// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии: материалы тринадцатой Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 22-24 октября 2007). М., 2007. Т. XVII. №5. С.196.
- 128. 10 интересных фактов о фитомеланине// Блог интернет-магазина amrita.kiev.ua URL: http://amrita.pp.ua/2010/09/27/10-интересных-фактов-офитомеланине/ (дата обращения: 15.08.2011г.).
- 129. A three-dimensional limite elements method for large elastic deformations of ventricular myocardium/ Gosfa K.D. [et al.]// Part I. ASME J. Biomech. Eng., 1996. N. 118 (4). P. 452–463.
- 130. Adams J.H., Graham D.I., Genmarelli T.A. Head injury in man and experimental animals: neuropathology// Acta Neuro Chir. N. 32. P. 15–30.

- 131. Adey W.R. Effects of electromagnetic radiation on the nervous system// Ann. NY. Sci. 1975. V.247. P. 15-20.
- 132. Adey W.R. Frequency and power windowing in tissue interaction with wear electromagneting fields// IEEE. 1980. V.68. №1. P. 140-147.
- 133. Adey W.R. Physiological signelling across cell membranes and cooperative influences of extremely low frequency electromagnetic fields// In: Frochlich H. (Ed.) Biological coherence and response to extremal stimuli. Springer, Berlin, Heidelberg New York, 1988. P. 148-170.
- 134. Adey W.R. Tissue integrations with non-ionizing electromagneting fields// Phys. Rev. -V.61. -N2.-P.435-439.
- 135. Akyel Y., Pakhomova O.N., Stuck B.E., Murphy M.R. II Bioelectromagnetic. 1998. V.19. P. 393-412.
- 136. Arya D., Saxena V.P. Transient heat flow problem in skin and subcutaneous tissues//Proc. Nat. Acad.Sci.,India.–1986.–Sec.A, V.56,№4.–P.356-364.
- 137. Audus L.I., Whish I.C. Magnetotropism// Biological effects of magnetic fields: Plenum Press. − 1964. №4. P. 170.
- 138. Barnes F.S. The effects of ELF in chemical reaction rates in biological systems// Abstr. Book of 17 Ann. Meeting of BEMS, Boston, June 18-22,1995.—P.197-198.
- 139. Becker R.O. Marino A.A. Electromagnetism and life. Albany: State Univ. N.-Y. press. 214 p.
- 141. Biological aspects of low intensity of millimeter waves/ Ed. N.D. Devyatkov and O.V. Betskii. Moscow: Seven Plus, 1994. 336 p.
- 142. Budriene E.O., Polezhaev A.A., Ptitsyn M.O. Mathematical modeling of intercullar regulation causing the bacterial colonies // J. Theor Biol. 1998. N.135. P. 323–341.
- 143. Cleary S.F., Garber F., Liu L.M. Effects of X-band microwave exposure on rabbit erythrocytes// Bioelectromagnetics. 1982. Vol.3. P. 453-466.
- 144. Computer simulation model of spatial dynamics of fibrin clot growth under conditions of blood flow/ E.S. Lobanova [et al.]// XXth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis,Sydney,Australia,August 6-12, 2005. P.613.
- 145. Computer simulation study of blood coagulation control/ M.A. Panteleev[et al.]// Workshop "Mathematical models and methods in biology and medicine", Bedlewo, Poland, May 29 June 3, 2005. P. 12.
- 146. Eichwald C., Kaiser F. Model for external influences on cellular signal transduction pathways including cytosolic calcium oscillations// Bioelectromagnetics.–1995. Vol. 16. P.75-85.
- 147. Eichwald C., Kaiser F., Walleczek J. Non linear dynamics and biophysical systems. II. Theoretical modeling of intracellular calcium-signaling pathways under the influence of external electromagnetic fields// Kleinheubacher Berichte. 1994. Vol.37. P. 771-778.

- 148. Frochlich H. Collective behavior of non-linearly couple oscillating fields. With applications to biological systems// Collective Phenomena. 1973. Vol. 1. P. 101-109.
- 149. Frochlich H. Long-range coherence and energy storage in biological systems// bit. J. Quantum Chem. 1968. Vol. 11. P. 641-649.
- 150. Frochlich H. The biological effects of microwaves and related questions//Advances in Electronics and Electron Physics.—1980.—Vol. 53.—P.145-152.
- 151. Frochlich H. Theoretical physics and biology// Biological coherence and response to extremal stimuli. New York: Springer Verlag, 1988. P. 1-24.
- 152. Frochlich H. Long. Renge coherence and energy storage in biological system// Int. Journ. Of Quantum Chem. 1968. №2. P. 641-649.
- 153. Furia L., Gandhy O.P. Absense of biological related raman lines in cultures of bacillus negaterium // Phys. Lett. 1984. V. 102A. P. 380-386.
- 154. Furia L., Hill D.W., Gandhy O. P. Effects of millimeter-wave irradiacion on growth of sacharamyces cerevsiae // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1996. V. BME 33. №11. P. 993 999.
- 155. Heart rate variability. Standards of measurements, physiological interpretation and clinical use// European Heart Journal. 1996.–Vol. 17.–P.354-381.
- 156. Heetderks W. J. RF powering of millimeters and submillimeters sized neural prosthetic implants // IEEE Trans. Biomed. Eng. 1988. V. BME-35.-№5.– P. 323-327.
- 157. Kolobov A.V., Polezhaev A.A., Solyanyk G.I. Stability of shape in preangiogenic stage of growth depends on the migration capacity of cancer ulls // Mathematical Modeling Computing in Biology and Medicine. Bologna: Progetto Leonerdo, 2003. P. 603–609.
- 158. Liboff A.R. Interaction between electromagnetic fields and cells. N.Y.: Plenum Press, 1985. P.281.
- 159. Marutayev M.A. Harmony of the Universe, Symetry of Structure. Budapest, 1989. Vol. II. P. 359-362.
- 160. Mathematical modeling of fibrin clot formation in the presence of blood flow/ A.M. Shibeko [et al.]// 1st Intl Conf Mathematical Biology and Bioinformatics (October 9-15, 2006, Pushchino, Russia). P.55-56.
- 161. Olsen L., Sherratt J.A., Maini J.A. and P.K. A Mechanical Model for Adult Dermal Wound contraction and Permanence of the Contracted Tissue Displacement Profile // J. Theor. Biol. 1995. N. 177. P. 113–128.
- 162. Panda S.C., Natarajon R. Finite-element method of stress analysis in the human left ventricular layered wull structure // Med. Biol. Eng. Comp. 1977. N.15. P. 67–71.
- 163. Peadley T.J., Schroter R.C., Sudllow M.F. Energy loses and pressure drop in models of human airways // Respir. Physiol. 1970. N. 9. P. 371–386
- 164. Spatial patterns formed by chemotactic bacteria Escherichia coli/ Polezhaev A.A. [et al.]// Internetional Journal of Development Biology. 2006. N. 50. P.309–314.
- 165. Spatio-temporal dynamics of blood coagulation. Computational simulation studies/ M.A. Panteleev[et al.]// The 48th Annual Meeting of the Biophysical

- Society, Baltimore, MD, USA, Februry 14-18, 2004 (Biophys J 2004; 86(1 Pt 2): 1561-Pos).
- 166. Shen Z.J., Birendbaum L., Chu A. et el. Simple method to measure power density entering a plane bioigical sample at millimeter wavelength // Bioelectromagnetics. 1987. V.~8. Nel. P.~91-103.
- 167. Symposium on biological effects of EM waves// Symp. on biological effects of EM waves abstr. Helsinki, 1978.
- 168. Teppone M. Extremely high frequence (EHF) therapy in onkology// Complementary Medicine International. 1996. V.3. №1. P. 1-20.
- 169. Tsvetkov V.D. Symmetry and organization of the "space" of cardiac cycle structures in mammals // Symmetry of structure. Intern. discipl.sym. Abstracts. Pt. 2. Budapest, 1989. P. 584-587.
  - 170. Tynes T. et al.// Cancer Canses and Control. 1996. V.7, P. 197-204.
- 171. Van Zaudt L.L. Resonant microwave absorption by dissolved DNA// Phys Rev. Lett. -1986. V. 57. N216. P. 2085-2087.
- 172. Written A., Genzel L., Kremer F. and all. Far-infared spectroscopy on oriented films of dry and hydrated DNA// Phys. Rev.-1986.-V.A34.-№1.-P.493-500
- 173. Zon J. Electronic plasma in biological membranes. Lublin: Redakcja Wydawnictw KUL. 1986. 470 p.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

3C - «золотое сечение»

КВЧ – крайне высокая частота

ККМ – красный костный мозг

ПДФ – продукты деградации фибрина

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РАСК – регуляция агрегатного состояния крови

СРО – свободно-радикальное окисление

ТФ – тканевый фактор

ЭМИ – электромагнитное излучение

ЭМИ КВЧ – электромагнитное излучение крайне высокой частоты

АА плазмы – антиокислительная активность плазмы

ГП липидов – гидроперекиси липидов

*t рекальциф.* – время рекальцификации плазмы

*t свёрт.крови* – время свертывания крови

#### приложение 1

#### Классическое «золотое сечение»

В результате решения уравнения  $x^2+x-1=0$  получаем  $x=0,618, \ 1-x=0,382, \ \frac{1}{x}=1,618=\varphi$ , то есть x=61,8 %, 1-x=38,2 %. Значения числа  $\Phi=1,618$ 

№	* n	1	n 🗻	$n \cdot \Phi$
$\Pi/\Pi$	$\Phi^n$	$\frac{\overline{\Phi^n}}{1/\Phi = 0,618}$	$\sqrt[n]{\Phi}$	n·0,618
1	Ф = 1,618		$\sqrt{\Phi} = 1,272$	6,472=4·1,618
2	$\Phi^2 = 2,618$	$\frac{1}{\Phi^2} = 0.382$	$\sqrt{\Phi} = 1,272$	3,236=2·1,618
3	$\Phi^3=4,236$	$\frac{1}{\Phi^3} = 0.236$	$\sqrt[3]{\Phi} = 1,174$	1,618
4	$\Phi^4 = 6,854$	$\frac{1}{\Phi^4} = 0.146$	$\sqrt[4]{\Phi} = 1,128$	$0,809 = \frac{1,618}{2}$
5	$\Phi^5 = 11,089$	$\frac{1}{\Phi^5} = 0,090$	$\sqrt[5]{\Phi} = 1,101$	$0,405 = \frac{1,618}{4}$
6	$\Phi^6 = 17,942$	$\frac{1}{\Phi^6} = 0.056$	$\sqrt[6]{\Phi} = 1,084$	$0,202 = \frac{1,618}{8}$
7	$\Phi^7 = 29,030$	$\frac{1}{\Phi^7} = 0.034$	$\sqrt[7]{\Phi} = 1,071$	$0,101 = \frac{1,618}{16}$
8	$\Phi^8 = 46,971$	$\frac{1}{\Phi^8} = 0,021$	$\sqrt[8]{\Phi} = 1,062$	9,888=16·0,618
9	$\Phi^9 = 75,999$	$\frac{1}{\Phi^9} = 0.013$	$\sqrt[9]{\Phi} = 1,055$	4,944=8.0,618
10	$\Phi^{10} = 122,966$	$\frac{1}{\varPhi^{10}} = 0,008$	$\sqrt[10]{\Phi} = 1,049$	2,472=4·0,618
11	$\Phi^{11} = 198,959$	$\frac{1}{\Phi^{11}} = 0,005$	$\sqrt[11]{\Phi} = 1,045$	1,236=2·0,618
12	$\Phi^{12} = 321,916$	$\frac{1}{\Phi^{12}} = 0,003$	$\sqrt[12]{\Phi} = 1,041$	0,618
13	$\Phi^{13} = 520,860$	$\frac{1}{\Phi^{13}} = 0,002$	$\sqrt[13]{\Phi} = 1,038$	$0,309 = \frac{0,618}{2}$
14	$\Phi^{14} = 842,751$	$\frac{1}{\Phi^{14}} = 0,001$	$\sqrt[14]{\Phi} = 1,035$	$0,154 = \frac{0,618}{4}$

приложение 2

## Характеристики обобщённых «золотых сечений»

Уравнение	x	1-x	$\Phi_i = \frac{1}{x}$
$x^1 + x - 1 = 0$	0,5	0,5	$\Phi_0 = 2$
$x^2 + x - 1 = 0$	0,618	0,382	$\Phi = 1,618$
$x^3 + x - 1 = 0$	0,682	0,318	$\Phi_2 = 1,465$
$x^4 + x - 1 = 0$	0,725	0,275	$\Phi_3 = 1,380$
$x^5 + x - 1 = 0$	0,755	0,245	$\Phi_4 = 1,324$
$x^6 + x - 1 = 0$	0,778	0,222	$\Phi_5 = 1,285$
$x^7 + x - 1 = 0$	0,797	0,203	$\Phi_6 = 1,255$
$x^{8} + x - 1 = 0$	0,812	0,188	$\Phi_7 = 1,232$
$x^9 + x - 1 = 0$	0,824	0,176	$\Phi_8 = 1,214$
	0,835	0,165	$\Phi_9 = 1,198$
	0,844	0,156	$\Phi_{10} = 1{,}185$
	0,853	0,147	$\Phi_{11} = 1,172$
	0,860	0,140	$\Phi_{12} = 1,163$
	0,866	0,134	$\Phi_{13} = 1,155$
$x^{15} + x - 1 = 0$	0,872	0,128	$\Phi_{14} = 1,147$
	0,877	0,123	$\Phi_{15} = 1,140$
$x^{17} + x - 1 = 0$	0,882	0,118	$\Phi_{16} = 1{,}134$
$x^{18} + x - 1 = 0$	0,886	0,114	$\Phi_{17} = 1,129$
	0,890	0,110	$\Phi_{18} = 1,124$
	0,894	0,106	$\Phi_{19} = 1,119$
	0,897	0,103	$\Phi_{20} = 1{,}115$
	0,900	0,100	$\Phi_{21} = 1,111$
	0,903	0,097	$\Phi_{22} = 1,107$
	0,906	0,094	$\Phi_{23} = 1,104$
	0,909	0,091	$\Phi_{24} = 1{,}100$
$x^{26} + x - 1 = 0$	0,911	0,089	$\Phi_{25} = 1,098$
	$x^{1} + x - 1 = 0$ $x^{2} + x - 1 = 0$ $x^{3} + x - 1 = 0$ $x^{4} + x - 1 = 0$ $x^{5} + x - 1 = 0$ $x^{6} + x - 1 = 0$ $x^{7} + x - 1 = 0$ $x^{8} + x - 1 = 0$ $x^{9} + x - 1 = 0$ $x^{10} + x - 1 = 0$ $x^{10} + x - 1 = 0$ $x^{17} + x - 1 = 0$	$\begin{array}{c} x^1+x-1=0 & \textbf{0,5} \\ x^2+x-1=0 & \textbf{0,618} \\ x^3+x-1=0 & \textbf{0,682} \\ x^4+x-1=0 & \textbf{0,682} \\ x^5+x-1=0 & \textbf{0,725} \\ x^5+x-1=0 & \textbf{0,775} \\ x^6+x-1=0 & \textbf{0,778} \\ x^7+x-1=0 & \textbf{0,797} \\ x^8+x-1=0 & \textbf{0,812} \\ x^9+x-1=0 & \textbf{0,824} \\ x^{10}+x-1=0 & \textbf{0,835} \\ x^{11}+x-1=0 & \textbf{0,835} \\ x^{12}+x-1=0 & \textbf{0,860} \\ x^{12}+x-1=0 & \textbf{0,866} \\ x^{13}+x-1=0 & \textbf{0,866} \\ x^{14}+x-1=0 & \textbf{0,872} \\ x^{16}+x-1=0 & \textbf{0,872} \\ x^{16}+x-1=0 & \textbf{0,882} \\ x^{17}+x-1=0 & \textbf{0,882} \\ x^{18}+x-1=0 & \textbf{0,886} \\ x^{19}+x-1=0 & \textbf{0,890} \\ x^{20}+x-1=0 & \textbf{0,894} \\ x^{21}+x-1=0 & \textbf{0,897} \\ x^{22}+x-1=0 & \textbf{0,900} \\ x^{23}+x-1=0 & \textbf{0,900} \\ x^{25}+x-1=0 & \textbf{0,909} \\ \end{array}$	$\begin{array}{c} x^1+x-1=0 & 0,5 & 0,5 \\ x^2+x-1=0 & 0,618 & 0,382 \\ x^3+x-1=0 & 0,682 & 0,318 \\ x^4+x-1=0 & 0,725 & 0,275 \\ x^5+x-1=0 & 0,755 & 0,245 \\ x^6+x-1=0 & 0,778 & 0,222 \\ x^7+x-1=0 & 0,797 & 0,203 \\ x^8+x-1=0 & 0,812 & 0,188 \\ x^9+x-1=0 & 0,824 & 0,176 \\ x^{10}+x-1=0 & 0,835 & 0,165 \\ x^{11}+x-1=0 & 0,835 & 0,165 \\ x^{12}+x-1=0 & 0,844 & 0,156 \\ x^{12}+x-1=0 & 0,860 & 0,140 \\ x^{13}+x-1=0 & 0,866 & 0,144 \\ x^{13}+x-1=0 & 0,872 & 0,123 \\ x^{16}+x-1=0 & 0,877 & 0,123 \\ x^{17}+x-1=0 & 0,886 & 0,114 \\ x^{17}+x-1=0 & 0,886 & 0,114 \\ x^{19}+x-1=0 & 0,886 & 0,114 \\ x^{19}+x-1=0 & 0,886 & 0,114 \\ x^{19}+x-1=0 & 0,890 & 0,110 \\ x^{20}+x-1=0 & 0,894 & 0,106 \\ x^{21}+x-1=0 & 0,897 & 0,103 \\ x^{22}+x-1=0 & 0,900 & 0,100 \\ x^{23}+x-1=0 & 0,900 & 0,094 \\ x^{25}+x-1=0 & 0,906 & 0,094 \\ x^{25}+x-1=0 & 0,909 & 0,091 \\ \end{array}$

приложение 3

## Характеристики «аттракторов отталкивания»

<b>№</b> п/п	Уравнение	x	1-x
1	$x^{\frac{3}{2}} + x - 1 = 0$ $x^{\frac{5}{2}} + x - 1 = 0$	0,570	0,430
2	$x^{\frac{5}{2}} + x - 1 = 0$	0,654	0,346
3	$x^{\frac{7}{2}} + x - 1 = 0$	0,705	0,295
4	$x^{\frac{9}{2}} + x - 1 = 0$	0,741	0,259
5	$x^{\frac{11}{2}} + x - 1 = 0$	0,767	0,233
6	$x^{\frac{13}{2}} + x - 1 = 0$	0,788	0,212
7	$x^{\frac{15}{2}} + x - 1 = 0$	0,804	0,196
8	$x^{\frac{17}{2}} + x - 1 = 0$	0,818	0,182
9	$x^{\frac{19}{2}} + x - 1 = 0$	0,830	0,170
10	$x^{\frac{21}{2}} + x - 1 = 0$	0,840	0,160
11	$x^{\frac{23}{2}} + x - 1 = 0$	0,849	0,151
12	$x^{\frac{25}{2}} + x - 1 = 0$	0,856	0,144
13	$x^{\frac{27}{2}} + x - 1 = 0$	0,863	0,137
14	$x^{\frac{29}{2}} + x - 1 = 0$	0,869	0,131
15	$x^{\frac{31}{2}} + x - 1 = 0$	0,875	0,125
16	$x^{\frac{33}{2}} + x - 1 = 0$	0,880	0,120

<b>№</b> п/п	Уравнение	x	1-x
17	$x^{\frac{35}{2}} + x - 1 = 0$	0,884	0,116
18	$x^{\frac{37}{2}} + x - 1 = 0$	0,888	0,112
19	$x^{\frac{39}{2}} + x - 1 = 0$	0,892	0,108
20	$x^{\frac{41}{2}} + x - 1 = 0$	0,896	0,104
21	$x^{\frac{43}{2}} + x - 1 = 0$	0,899	0,101
22	$x^{\frac{45}{2}} + x - 1 = 0$	0,902	0,098
23	$x^{\frac{47}{2}} + x - 1 = 0$	0,905	0,095
24	$x^{\frac{49}{2}} + x - 1 = 0$	0,907	0,093
25	$x^{\frac{51}{2}} + x - 1 = 0$	0,910	0,090
26	$x^{\frac{53}{2}} + x - 1 = 0$	0,912	0,088

#### НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

Савин Евгений Игоревич Исаева Нина Магомедрасуловяа Субботина Татьяна Игоревна Хадарцев Александр Агубечирович Яшин Алексей Афанасьевич

# ВОЗДЕЙСТВИЕ МОДУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ РАВНОВЕСНЫХ СОСТОЯНИЙ В УСЛОВИЯХ НЕОБРАТИМОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Авторское редактирование

Изд. лиц. ЛР № 020300 от 12.02.97. Подписано в печать 07.03.12. Формат бумаги  $60x84 \ ^{l}/_{l6}$  Бумага офсетная. Усл. печ. л. 8,5. Уч.-изд. л. 7,3. Тираж 200 экз. Заказ 032

Тульский государственный университет 300600, г. Тула, пр. Ленина, 92

Отпечатано в Издательстве ТулГУ 300600, г. Тула, просп. Ленина, 95