

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК 612.014; 616-036.22-003.93 ББК28.707

*На правах рукописи*

**ИРГАШЕВА ДЖАМИЛЯ ЗАКИРОВНА**

**ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК,  
ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В  
ТАДЖИКИСТАНЕ**

**Диссертация**

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук  
по специальностям 03.03.01 – Физиология, 14.02.02 - Эпидемиология

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
Шукуров Фируз Абдуфаттоевич

**Научный консультант:**

кандидат медицинских наук, доцент  
Абдуллозода Саид Муртазо

Душанбе-2024

## Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений.....	6
Введение.....	8
Общая характеристика исследования.....	12
Глава 1. Современные представления о стволовых клетках (обзор литературы) .....	20
1.1. Эпидемиологические аспекты стволовых клеток. Распространенность заболеваний в Таджикистане.....	20
1.1.2. Потенциал стволовых клеток в лечении распространенных заболеваний. Вызовы и перспективы.....	21
1.1.3. Физиологические аспекты стволовых клеток.....	21
1.1.4. Функциональные особенности стволовых клеток.....	24
1.1.5. Размещение стволовых клеток в организме в зависимости от типов.....	24
1.1.5.1. Эмбриональные стволовые клетки (ES клетки) .....	24
1.1.5.2. Индуцированные pluripotentные стволовые клетки (iPS клетки).....	26
1.1.5.3. Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК) .....	26
1.1.5.4. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) .....	27
1.1.5.5. Нейральные стволовые клетки (НСК) .....	28
1.2. Применение стволовых клеток в медицине. Перспективы использования .....	28
1.2.1. Методы получения стволовых клеток (СК) .....	29
1.2.2. Хранение стволовых клеток .....	30
1.2.3. Применение при заболеваниях .....	30
1.2.4. Перспективы использования стволовых клеток в лечении ССЗ.....	30
1.2.5. Перспективы использования стволовых клеток в лечении цирроза печени .....	31
1.2.6. Перспективы использования стволовых клеток в лечении	

облитерирующего заболевания нижних конечностей .....	32
1.3. Результаты зарубежных исследований.....	32
1.4. Физиологические особенности стволовых клеток CD133 +.....	33
1.5. Роль стволовых клеток в поддержании здоровой иммунной системы организма человека.....	34
1.6. Качество жизни пациентов.....	39
<b>Глава 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>43</b>
2.1. Характеристика групп исследования.....	43
2.2. Этапы, характеристика, объем и методы исследования.....	49
2.3. Изучение функционального состояния и адаптационных возможностей.....	50
2.4. Методы оценки иммунного статуса.....	52
2.5. Оценка качества жизни.....	53
2.6. Метод выделения и получения аутологичных клеток- предшественников CD 133+.....	54
2.7. Периодичность и характер последующего наблюдения.....	56
2.8. Статистический анализ данных.....	56
<b>Глава 3. Результаты собственных исследований.....</b>	<b>57</b>
3.1. Функциональное состояние организма у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до и после введения стволовых клеток.....	57
3.2. Динамика функциональных состояний организма у больных с ИБС до введения стволовых клеток.....	60
3.3. Динамика функциональных состояний организма у больных с ИБС через 1 месяц после введения стволовых клеток.....	66
3.4. Динамика функциональных состояний организма у больных с ИБС через 3 месяца после введения стволовых клеток.....	73
3.5. Динамика функциональных состояний организма у больных с ОЗНК до введения стволовых клеток.....	83

3.6. Динамика функциональных состояний организма у больных с ОЗНК через 1 месяц после введения стволовых клеток.....	89
3.7. Динамика функциональных состояний организма у больных с ОЗНК через 3 месяца после введения стволовых клеток.....	96
3.8. Динамика функциональных состояний организма у больных с циррозом печени до введения стволовых клеток.....	102
3.9. Динамика функциональных состояний организма у больных с циррозом печени через 1 месяц после введения стволовых клеток.....	109
3.10. Динамика функциональных состояний организма у больных с циррозом печени через 3 месяца после введения стволовых клеток.....	114
<b>Глава 4. Показатели иммунного статуса у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей .....</b>	<b>118</b>
4.1. Иммунный статус у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до проведения клеточной терапии.....	118
4.2. Иммунный статус у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей через три месяца после клеточной терапии.....	125
4.2.1. Динамика показателей иммунного статуса (ИС) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), циррозом печени (ЦП) и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК) до и через три месяца после клеточной терапии.....	129
4.2.2. Динамика показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до и после введения CD 133+ по сравнению со стандартными референсными значениями.....	133

<b>Глава 5. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до и после клеточной терапии.....</b>	<b>137</b>
5.1. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до проведения клеточной терапии.....	137
5.2. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей через 3 месяца после проведения клеточной терапии.....	144
5.3. Динамика показателей качества жизни SF -36 (0-100 баллов) у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до и после введения CD 133.....	148
<b>Глава 6. Обзор результатов исследования.....</b>	<b>154</b>
Выводы.....	174
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования .....	176
Список литературы.....	177
Публикации по теме диссертации.....	210
Приложение.....	216

## Перечень сокращений, условных обозначений

- АМо** - Амплитуда моды
- АНС** - Автономная нервная система
- ВАК** - Высшая аттестационная комиссия
- ВНС** - Вегетативная нервная система
- ВПР** - Вегетативный показатель ритма
- ВР** - Вариационный размах (ВР)
- ВРТ** - Вспомогательная репродуктивная технология
- ВСР** - Вариабельность сердечного ритма
- ГСК** - Гемопозитические стволовые клетки
- ДС1** - Донозологическое состояние организма с умеренным напряжением регуляторных механизмов
- ДС2** - Донозологическое состояние организма с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов
- ПС1** - Преморбидное состояние с неспецифическими изменениями
- ПС2** - Преморбидное состояние со специфическими изменениями
- ИВР** - Индекс вегетативного равновесия
- ИН** - Индекс напряжения
- КЖ** - Качества жизни
- КИ** - Кардиоинтервалограмма
- МО** - Мода
- МСК** - Мезенхимальные стволовые клетки
- НС** - Нормальное функциональное состояние
- НСК** - Нейральные стволовые клетки
- ОЗНК** - Облитерирующие заболевания нижних конечностей
- ОС** - Оптимальное функциональное состояние
- ПАПР** - Показатель адекватности процессов регуляции
- СК** - Стволовые клетки
- СКО** - Среднеквадратичное отклонение
- СНС** - Симпатическая нервная система

**ССЗ** - Сердечно-сосудистые заболевания

**ФСО** - Функциональное состояние организма

**ЦП** - Цирроз печени

**ES** - Плюрипотентные эмбриональные клетки

**GH** - Общее состояние здоровья

**HF** - Дыхательные волны, высокочастотные волны, быстрые волны

**HGF** - Гепатоцитарный фактор роста

**HSCT** - Трансплантация гематопоэтических стволовых клеток

**iPS** - Индуцированные pluripotentные стволовые клетки

**LF** - Медленные волны первого порядка, низкочастотные волны, волны Траубе-Геринга

**MH** - Психическое здоровье

**PF** - Физическое функционирование

**RE** – Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

**RP** - Ролевое физическое функционирование

**SF** - Социальное функционирование

**ULF**- Ультранизкочастотные волны

**VLF** - Медленные волны второго порядка, очень низкочастотные волны, волны Майера

**VT** - Жизненная энергия

## Введение

**Актуальность темы исследования.** Региональные особенности Таджикистана, такие как географическое положение и социально-экономические условия, делают изучение стволовых клеток в контексте местной популяции особенно важным [Коноплянников М.А., 2012]. Адаптация методов лечения к специфике региона может повысить их эффективность и доступность для населения. Изучение стволовых клеток в лечении кардиологических, васкулярных и гепатологических заболеваний в Таджикистане является важным шагом к развитию регенеративной медицины в стране [Киселев С.Л., 2016]. Оно открывает новые перспективы для профилактики, диагностики и лечения серьезных заболеваний, способствует улучшению общественного здравоохранения и повышению качества жизни населения [Зотиков Е.А., 2016].

Стволовые клетки обладают уникальными физиологическими свойствами и способностью обновлять ткани и органы в организме человека и имеют потенциал применения в медицине для лечения широкого спектра заболеваний [Kurbonov U.A., Mirshahi M. et al., 2013; Merry, K. E., 2014; Menasche P., 2015; Le Blanc C. et al., 2017]. Применение стволовых клеток открывает новые возможности в диагностике, лечении и профилактике болезней, которые ранее считались неизлечимыми [Gaustad K.G., 2014; Fulop T., 2015; Gazdich M., 2015; Gnecchi M., 2019]. Исследования в этой области позволяют более глубоко понимать процессы развития организма и его регенерации, что в свою очередь может привести к разработке новых методов лечения. Исследования стволовых клеток раскрывают процессы развития различных заболеваний и обнаружить новые цели для лечения и развития безопасных и эффективных методов производства и их использования, что в свою очередь может повысить их доступность и широкое использование в медицине [Узаков А.А. и др., 2013; Хидиров М.А. и др., 2014; Шумаков В.И., Писаревски А.А., Онищенко Н.А., 2015; Угрюмов М.В., 2016; Abdel-Latif A. et al., 2017; Ревещин А.В., Полтавцева Р.А., Марей М.В., 2019; Халимова Ф.Т., Шукуров Ф.А., 2023].

Использование стволовых клеток в медицине является одной из



перспективных областей в лечении различных заболеваний, таких как инфаркт миокарда, инсульт, болезнь Паркинсона, сахарный диабет, онкологические заболевания и другие [Benedetti S. et al., 2014; Beltrami A.P. et al., 2015; Laterre et al., 2018; Lu D. et al., 2019]. Однако для эффективного применения стволовых клеток в медицине необходимо понимание их физиологических особенностей, адекватное выделение, хранение, группировка, маркировка и трансплантация. Требуется проведение дополнительных исследований в области механизмов воздействия стволовых клеток на ткани и органы, а также изучение их эффективности и безопасности при использовании в качестве лекарственных препаратов. Для этого возникает необходимость в разработке критериев оценки и прогнозирования функционального состояния организма и качества жизни при использовании стволовых клеток для лечения различных заболеваний [Mazo M. et al., 2018; Lv F.J. et al., 2019]. С этой целью можно использовать показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР), дающие возможность оценить и прогнозировать различные функциональные состояния организма – от оптимального состояния до различных донозологических и преморбидных [Р.М. Баевский, 1979]. Основу донозологических состояний составляет симпатикотония, способствующая повышению устойчивости организма к возникшему заболеванию. С другой стороны, резкое и длительное повышение степени активности симпатoadреналовой системы приводит к наступлению стадии истощения и снижению стрессоустойчивости организма с последующим возникновением различных заболеваний с преобладанием специфических изменений поражения той или иной системы в организме. С целью прогноза эффективности применения стволовых клеток можно использовать оценку качества жизни [Хидиров М.А. и др., 2012; Orlik D. et al., 2015; Haldar D. et al., 2016; Халимова Ф.Т. и др., 2023]. Кроме того, в прогнозе эффективности использования стволовых клеток при различных заболеваниях можно использовать некоторые показатели иммунного статуса человека [Askari A.T. et al., 2015; Bartounek J. et al., 2017; Bearzi K. et al., 2017; Kaplan A.I. et al., 2017; Boyd A. et al., 2019].

Исследования функциональных состояний организма, качества жизни и иммунного статуса могут подтвердить возможность и целесообразность использования стволовых клеток в лечении сложно поддающихся терапии заболеваний. В Таджикистане стволовые клетки используются в лечении некоторых заболеваний, но отсутствует обширное исследование эффективности и безопасности использования данного метода. Проведение исследований физиологических особенностей стволовых клеток, оценки и прогнозирования эффективности и безопасности их использования в лечении различных заболеваний перспективное направление имеет высокую востребованность [Kurbonov U.A., Mirshahi M. et al., 2013; Lapidos K.A. et al., 2014; Khidirov M.A., Mirshahi M. et al., 2016; Kusuma S. et al., 2017].

Понимание физиологических особенностей стволовых клеток, их влияние на функциональное состояние организма, качество жизни и иммунного статуса выявляет риски и последствия неправильного или неконтролируемого использования этих клеток в медицине. Проведение исследований значительно повысит престиж медицинской науки в Таджикистане. Научно-исследовательские организации и учебные учреждения получают возможность развивать инфраструктуру и научную базу в области использования стволовых клеток в медицинской практике.

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** На сегодняшний день многие исследовательские группы по всему миру занимаются изучением физиологических особенностей стволовых клеток и их применением для лечения различных заболеваний. Было проведено множество исследований, которые позволяют лучше понимать механизмы действия этих клеток и оптимизировать методы их использования в медицинской практике [Kawai et al., 2022; Yasuda et al., 2022]. Однако, некоторые аспекты изучения физиологических особенностей стволовых клеток остаются недостаточно изученными, включая механизмы интеграции стволовых клеток в организм и оптимальные методы их использования в медицине [Arnout van der Bohm et al., 2021]. Нерешёнными остаются вопросы

безопасности и рисков использования стволовых клеток [Zhou Q, et al., 2021]. Несмотря на достигнутый прогресс в изучении физиологических особенностей стволовых клеток, эти вопросы остаются важной научной задачей, которую необходимо продолжать изучать для обеспечения эффективного и безопасного использования стволовых клеток в медицине [Li M, et al., 2022, Ma L, et al., 2022, Ma, H. & Fey, K., 2022]. В этом отношении изучение влияния стволовых клеток на динамику функционального состояния организма, качества жизни и показателей иммунного статуса при использовании стволовых клеток даст возможность разработать критерии оценки и прогнозирования позитивной или деструктивной роли применения клеточной терапии.

**Связь исследования с программами (проектами) либо с научной тематикой.** Диссертационное исследование выполнено в рамках научной программы ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Программа инновационного развития Республики Таджикистан на 2011-2020 гг.; научной темой кафедры нормальной физиологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» на периоды 2014-2023 гг. «Психофизиологическая характеристика, соматотипы, формы агрессии и показатели антифосфолипидного синдрома в оценке стрессоустойчивости организма и уровней здоровья».

## **Общая характеристика исследования**

**Цель исследования.** Комплексное изучение функционального состояния организма, иммунного статуса и качества жизни у больных до и после использования стволовых клеток с установлением критериев оценки эффективного и безопасного их использования в медицине.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность применения стволовых клеток в кардиологии, сосудистой хирургии и гепатологии в Таджикистане, анализируя клинические исходы и выявляя ключевые проблемы и потребности для улучшения безопасности и результативности терапии.

2. Изучить функциональное состояние организма у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК с установлением их прогностических критериев по основным показателям (статистическим, интегральным и показателям спектрального анализа) variability сердечного ритма до и после применения стволовых клеток.

3. Изучить изменение показателей иммунного статуса (Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, ЕКТ, естественные киллеры, В и В1-лимфоциты) у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до и после применения клеточной терапии.

4. Изучить динамику качества жизни у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до и после клеточной терапии.

**Объект исследования.** В данной работе использованы результаты обследования и лечения 62 больных (ишемической болезнью сердца - 45, циррозом печени – 7 и облитерирующих заболеваний нижних конечностей – 10).

**Предмет исследования.** Предметом исследования явилось изучение эффективности использования стволовых клеток у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей.

**Научная новизна исследования.** Диссертационная работа является одной из первых в Республике Таджикистан. В контексте Таджикистана, где система здравоохранения сталкивается с рядом вызовов, включая ограниченный доступ

к современным методам лечения и нехватки медицинских ресурсов, проект по изучению физиологических особенностей стволовых клеток, применяемых для лечения вышеупомянутых заболеваний, приобретает особую актуальность. Он не только способствует развитию национальной науки и медицины, но и открывает новые горизонты для улучшения качества жизни пациентов, страдающих хроническими болезнями. Исследование раскрыло новые аспекты физиологии стволовых клеток, что может привести к более эффективному использованию данных клеток в медицине. Анализ физиологических особенностей стволовых клеток для лечения различных заболеваний может внести вклад в развитие индивидуализированного подхода в медицине, т.к. эти клетки могут использоваться для лечения разнообразных заболеваний. Исследование может также расширить наши знания о динамике эффекта лечения с использованием стволовых клеток, что может способствовать разработке новых стратегий и методов лечения заболеваний. Проведено комплексное изучение функционального состояния организма, качества жизни и иммунного статуса больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до и в различные сроки после введения стволовых клеток. По основным статистическим, интегральным показателям и спектральному анализу variability сердечного ритма установлены количественные критерии оценки и прогнозирования функционального состояния организма у разных больных до и после клеточной терапии. Установлены градации этих показателей, способствующие оценить шесть различных функциональных состояний от оптимального состояния с высокой стрессоустойчивостью до преморбидного с преобладанием специфических изменений и очень низкой стрессоустойчивостью. Использование бальной оценки качества жизни по шкалам физического и социального функционирования; ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием; интенсивности боли и жизненной активности; общего и психического состояния здоровья, а также показателей иммунного статуса позволило выявить ряд особенностей в динамике этих

заболеваний, которые могут быть использованы врачами для прогнозирования эффективности лечения и безопасности применения стволовых клеток при лечении различных заболеваний. На основе сравнительной характеристики функционального состояния организма, качества жизни и показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до и после применения клеточной терапии установлены критерии оценки и прогнозирования эффективности и безопасности применения стволовых клеток. Установлено, что введение клеточной терапии с использованием CD 133+ приводит к улучшению показателей качества жизни у больных с ишемической болезнью сердца и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей. В частности, у них достоверно улучшаются физическое и ролевое функционирование, общее состояние здоровья. Кроме того, отмечается тенденция к уменьшению боли, ограничению социальной активности, увеличению силы и энергии за счёт психического здоровья, физического и эмоционального состояния. У больных с циррозом печени отмечается наибольшее значение баллов качества жизни только по шкале интенсивности боли. У них через три месяца после введения CD133+ в меньшей степени отмечается влияние боли на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Результаты наших исследований могут быть использованы для разработки критериев по оценке эффективности проводимого лечения и прогнозированию безопасности применения стволовых клеток CD133+.

#### **Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.**

Региональная значимость этого исследования не может быть недооценена, учитывая географические и социально-экономические особенности Таджикистана. Исследование физиологических аспектов стволовых клеток в контексте местной популяции позволит адаптировать существующие методы лечения к специфике региона, повысить их эффективность и доступность. Результаты полученных исследований имеют важную теоретическую значимость для развития научных знаний в области медицины и физиологии. Данное исследование может привести к расширению знаний о физиологии

стволовых клеток и их потенциала в медицине, что может привести к разработке новых стратегий лечения и методов применения стволовых клеток в медицине. Результаты исследования могут быть полезными для разработки новых подходов к обработке и хранению стволовых клеток, что является важным аспектом их использования в медицине. Полученные результаты могут расширить знания о динамике эффекта лечения с использованием стволовых клеток, что может быть полезным для улучшения эффективности методов лечения. Материалы проведенных исследований внедрены в учебно-педагогический процесс на кафедрах нормальной физиологии и превентивной медицины, общественного здоровья и менеджмента здравоохранения Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сино, в образовательный процесс ГУ «НИИ Фундаментальной медицины» и на кафедре нормальной физиологии ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино» по теме «Физиология стволовых клеток».

#### **Положения, выносимые на защиту:**

Изучение стволовых клеток в лечении кардиологических, васкулярных и гепатологических заболеваний в Таджикистане является важным шагом к развитию регенеративной медицины в стране. Он открывает новые перспективы для профилактики, диагностики и лечения серьезных заболеваний, способствует улучшению общественного здравоохранения и повышению качества жизни населения.

2. Применение стволовых клеток CD133+ при лечении ИБС и ОЗНК способствует улучшению функционального состояния организма, что подтверждается динамикой показателей. Через месяц после введения CD133+ наблюдается снижение числа пациентов с преморбидным состоянием, характеризующимся специфическими изменениями, и увеличение пациентов с преобладанием неспецифических изменений, а также регистрировались пациенты с донозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов. Эффект улучшения

функционального состояния организма сохраняется и усиливается через три месяца после клеточной терапии.

3. Показатели иммунного статуса представляют собой важный инструмент для оценки состояния пациентов до и после клеточной терапии. Необходимость коррекции иммунного статуса перед проведением такого вида терапии, поможет улучшить эффективность лечения и предотвратить возможные осложнения. Введение стволовых клеток CD133+ у пациентов с ИБС и ОЗНК улучшает активность иммунного статуса и не оказывает значительного влияния на функцию клеток, связанных с аутоиммунными процессами у пациентов с ЦП.

4. Через три месяца после введения стволовых клеток у пациентов с ИБС и ОЗНК отмечается значительное улучшение качества жизни: повышение физической активности, общем состоянии здоровья и эмоциональном благополучии, а также о снижении болевых ощущений, ограничений в социальной активности, и увеличении жизненной энергии за счет улучшения психического, физического и эмоционального состояния.

5. Применение разработанной прогностической модели показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК позволяет получать релевантные данные для анализа динамики изменений уровня адаптационных возможностей до и после введения стволовых клеток CD133+. Пациенты с сильно подавленной иммунной системой могут быть более восприимчивыми к инфекциям после применения клеточной терапии. Необходима коррекция иммунного статуса перед клеточной терапией для улучшения эффективности терапии и предотвращения осложнений.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных данных подтверждаются достаточным объёмом материалов исследований, статистической обработкой полученных результатов, ежегодными докладами на конференциях и публикациями. Выводы и практические рекомендации обоснованы на научном анализе результатов проведенных исследований больных с ИБС, ЦП и ОЗНК.



### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности.**

Диссертационная работа посвящена научным проблемам физиологии и соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 03.03.01 – Физиология: 3.1. Изучение закономерностей и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма (контроль гомеостаза, гемостаза); 3.7. Исследование физиологических основ психической деятельности человека (механизмов обучения, памяти, эмоций, сознания, организации целенаправленного поведения); 3.10. Разработка технологий и методов коррекции физиологических функций; 3.11. Экспериментальный анализ закономерностей протекания физиологических процессов и по специальности 14.02.02 – Эпидемиология, по пунктам: 1) изучение общих закономерностей формирования заболеваемости населения неинфекционными болезнями для выявления причин, условий и механизмов её формирования; совершенствование методологии эпидемиологических исследований для повышения уровня доказательности эпидемиологических заключений; 2) разработка и совершенствование систем эпидемиологического надзора и мониторинга, предэпидемической диагностики для эффективного управления заболеваемостью и сохранения здоровья населения; 3) разработка новых и усовершенствование профилактических, противоэпидемических средств и мероприятий для снижения потерь здоровья населения; 4) разработка и усовершенствование системы профилактических и противоэпидемических мероприятий.

**Личный вклад соискателя ученой степени в исследования.** Соискатель лично освоил все методики исследования, самостоятельно проводил все исследования и анализировал все полученные данные. Автор проводил самостоятельный сбор, обработку и анализ литературы, статистическую обработку полученных данных, в результате чего совместно с научным руководителем сформулированы основные заключения и выводы. Активно участвовал в проведении клеточной терапии, подготавливал суспензии со стволовыми клетками.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Основные направления диссертационной работы доложены на: International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver (Canada, 2011); Научные труды III съезда – физиологов СНГ (Ялта, Украина, 2011); Stem Cells International (Qatar, 2012), Stem cell research, Urumchi, (China, April, 2012); International academy of cardiology, 17th world congress on heart disease, annual scientific sessions (Toronto, Canada, 2012); Материалы 60, 61, 66-й годичной научно - практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2012, 2013, 2018 гг.); International Academy of Cardiology 18th World Congress on Heart Disease Annual Scientific Sessions (Vancouver, Canada, 2013); XXII съезде физиологического общества имени И.П. Павлова (Волгоград, 2013); 61-ой годичной научно-практической конференции «Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение» (Душанбе, 2013); IX годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов (Душанбе, 2014); IV, VI съезде физиологов и биохимиков СНГ (Сочи Дагомыс, 2014, 2016 гг.); «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная инженерия» (Россия, 2017); Cardiovascular Diseases Supplements (France, 2016); 66-й годичной научно - практической конференции с международным участием (Душанбе, 2018); Всероссийской научно- практической конференции, Москва, 2018; IX Российском симпозиуме «Белки и пептиды» (Сочи Дагомыс, 2019); Маҷмӯи мақола ва баромадҳои иштирокчиёни панҷумин конференсияи ҷумҳуриявӣ “Саҳми занон дар рушди илм” (Душанбе, 2020); Современная медицина: Традиции и инновации (Душанбе, 2022, 2023); Биология и интегративная медицина (Бухоро, 2023).

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 38 научных работ в материалах различных международных конференций, симпозиумов и съездов, в том числе 2 работы опубликованы в SCOPUS, 7 работ опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

**Структура и объём диссертации.** Диссертация изложена на 215 страницах

компьютерного текста (шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5), состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы и шести глав результатов исследования, обсуждения результатов, вывода и списка литературы, включающего 300 источников (из них 29 на русском и 271 на английском языках). Работа иллюстрирована 30 рисунками и 47 таблицами.

## **Глава 1. Современные представления о стволовых клетках (обзор литературы)**

### **1.1. Эпидемиологические аспекты применения стволовых клеток.**

#### **Распространенность заболеваний в Таджикистане**

В последние десятилетия применение стволовых клеток в медицине значительно расширилось, охватывая лечение различных заболеваний, от нейродегенеративных до сердечно-сосудистых [2]. В своей работе Рахимов А.Х и др. (2022) "Исследование потенциала стволовых клеток в лечении инфекционных заболеваний в Таджикистане подчеркивают, что в Таджикистане, как и во многих других странах, интерес к этой области исследований растет, в связи с чем возникает необходимость в изучении эпидемиологических аспектов применения стволовых клеток. Таджикистан сталкивается с различными здравоохранительными проблемами, включая инфекционные заболевания, такие как туберкулез, ВИЧ/СПИД [4]. Эти заболевания представляют собой значительную нагрузку на здравоохранительную систему страны и требуют новых подходов к лечению, включая возможности, предоставляемые регенеративной медициной и терапией на основе стволовых клеток [89]. В мировой литературе много работ посвящены анализу эпидемиологических аспектов использования стволовых клеток, включая распространенность заболеваний, потенциал стволовых клеток в их лечении и вызовы, стоящие перед исследованиями и клинической практикой в этой области. Turner, M.J., & Roberts, S. (2017) в своей работе "Epidemiological Trends and the Advances of Stem Cell Therapies in Diabetes Mellitus отражают широкий спектр исследований в области регенеративной медицины и демонстрируют многообещающий потенциал стволовых клеток в лечении различных заболеваний. Тем не менее, несмотря на значительные достижения, перед исследователями и клиницистами все еще стоят многочисленные вызовы, связанные с безопасностью, эффективностью и этическими аспектами клинического применения стволовых клеток [153,169].

### **1.1.2. Потенциал стволовых клеток в лечении распространенных заболеваний. Вызовы и перспективы**

Стволовые клетки предлагают уникальные возможности для восстановления и регенерации поврежденных тканей и органов [81]. В Таджикистане исследования и клинические испытания стволовых клеток могут быть направлены на такие заболевания, как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и определенные формы рака [5]. Применение стволовых клеток может способствовать восстановлению функции сердца после инфаркта миокарда, регенерации  $\beta$  -клеток поджелудочной железы у пациентов с диабетом и повышению эффективности лечения онкологических заболеваний за счет целенаправленной доставки терапевтических агентов [178,182].

Несмотря на значительный потенциал, клиническое применение стволовых клеток в Таджикистане сталкивается с рядом вызовов [12]. К ним относятся необходимость разработки национальных регуляторных стандартов и этических рекомендаций для исследований и терапии на основе стволовых клеток, обеспечение качества и безопасности процедур, а также разработка программ обучения для специалистов в области регенеративной медицины. Эпидемиологический анализ использования стволовых клеток в Таджикистане подчеркивает значительный потенциал этой инновационной терапии в лечении ряда распространенных заболеваний [Турсунов, М.А. и др. (2023)]. Однако для реализации этого потенциала необходимо преодолеть существующие вызовы, включая усовершенствование регуляторной базы, обеспечение безопасности и эффективности клинических применений, а также повышение уровня осведомленности и компетенции специалистов в области регенеративной медицины [7,9,11,14].

### **1.1.3. Физиологические аспекты стволовых клеток**

Стволовые клетки - это особые клетки, которые могут дифференцироваться в различные типы тканей и органов в нашем организме [166]. Они имеют уникальную способность самообновляться и дифференцироваться во множество типов клеток организма. Именно по этой

причине, стволовые клетки используют для лечения многих заболеваний и травм, которые связаны с повреждением или потерей определенных тканей и органов [202,204,205,206]. Стволовые клетки могут использоваться для лечения таких заболеваний, как болезни сердца, диабет, Паркинсона, СПИД, инсульта и многие другие. Одним из главных преимуществ использования стволовых клеток для лечения является возможность замены поврежденных клеток здоровыми, благодаря чему происходит восстановление функций поврежденных тканей и органов [2,23,34,35]. Кроме того, стволовые клетки не вызывают отторжения организмом и могут использоваться не только для взрослых, но и для детей. История исследований стволовых клеток началась более ста лет назад. В 1868 году немецкий ученый Эрнст Геккель был первым, кто обнаружил клетки, которые могут делиться без ограничений и свободно дифференцироваться в различные типы клеток. Однако, на тот момент он не заметил потенциальных возможностей этих клеток для медицинских приложений [221,223,232]. В 1908 году российский ученый Александр Максимов впервые использовал термин "стволовые клетки" и предложил гипотезу присутствия в организме клеток, которые могут дифференцироваться в различные типы клеток [276,285,288,297]. В 1950-х годах два независимых друг от друга исследователя Джеймс Тил и Эрнест Маккаллох открыли стволовые клетки костного мозга и сформулировали гипотезу о существовании стволовых клеток в других тканях и органах. В 1960 году американский ученый Джеймс Тиллисон и шотландский врач Эрнест Маккаллох обнаружили стволовые клетки в костном мозге, иначе называемые гемопоэтическими стволовыми клетками, которые могут развиваться в различные типы кровяных клеток [154,155]. В 1981 году британские ученые Мартин Эванс и Илльстон-Стюарт Вайсман изолировали эмбриональные стволовые клетки у мышей и сформировали гипотезу о том, что эти клетки могут быть использованы для лечения заболеваний. Илльстон-Стюарт Вайсман и Мартин Эванс выявили способность эмбриональных стволовых клеток к самодифференциации в различные типы клеток, что показало их потенциал для использования в лечении многих заболеваний [145,153]. Впоследствии

эмбриональные стволовые клетки были успешно выделены и у человека, открывая новые возможности для лечения различных заболеваний. С 1990-х годов эксперты начали активно изучать стволовые клетки и разрабатывать новые методы их использования [160]. В 2012 году японский ученый Ёсихика Яманака был награжден Нобелевской премией за открытие индуцированных pluripotentных стволовых клеток (iPS клеток) [300]. В настоящее время исследования стволовых клеток проводятся в разных областях медицины, включая онкологию, кардиологию, неврологию и многие другие [137,139]. Существует еще много неразрешенных вопросов относительно стволовых клеток. Некоторые из главных вызовов в этой области включают улучшение методов выделения, хранения и использования стволовых клеток, а также методов рассеяния стволовых клеток в организме, чтобы они могли заменить поврежденные клетки и ткани [120,130,131].

Стволовые клетки (СК) - это недифференцированные клетки, которые обладают способностью к пролиферации и дифференцировке в различные типы клеток в организме [207,208,210]. СК могут дифференцироваться в различные типы тканей, такие как нервная, мышечная, эпителиальная, костная и другие. Одной из основных физиологических особенностей стволовых клеток является способность к самообновлению и пролиферации [219,237]. Это свойство позволяет СК делиться на ограниченное количество клеток, обеспечивая постоянность стволовых клеток в организме. Кроме того, они могут дифференцироваться во многие клеточные линии, что делает их многообещающими инструментами в лечении многих заболеваний [5,14]. Также, у стволовых клеток отсутствуют иммуногенные молекулы, что делает их более привлекательными для использования в трансплантации и прочих методах лечения. На текущий момент выделено несколько типов стволовых клеток: эмбриональные, взрослые и индуцированные. Каждый тип СК имеет свои особенности и может быть использован в лечении различных заболеваний. Например, эмбриональные СК применяются в лечении заболеваний сердца и нервной системы [7,9,10], взрослые СК - в лечении онкологической и

кроветворной патологии, а индуцированные СК демонстрируют потенциал в лечении дегенеративных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона [213,250,260].

#### **1.1.4. Функциональные особенности стволовых клеток**

Стволовые клетки обладают следующими функциями: - способны делиться и обновлять самих себя, обеспечивая постоянную выработку новых клеток в организме. Это особенно важно для тканей, которые постоянно нуждаются в обновлении, например, крови, кожи и желудочно-кишечного тракта; - могут превращаться в различные типы клеток, включая клетки костей, хряща, мышц, крови и многие другие [133]. Это позволяет им играть важную роль в регенерации и восстановлении различных тканей и органов; - могут обеспечивать поддержание здоровья органов и тканей, улучшать иммунную функцию и борьбу с инфекциями, подавлять воспалительные процессы и облегчать боль при рассмотрении в качестве лечебной терапии [11,22]. Из вышеизложенного следует, что СК обладают уникальной способностью регенерации и восстановления различных типов клеток, что может быть использованы для более эффективного и точного лечения различных заболеваний.

Физиология стволовых клеток заключается в их способности делиться без ограничения и дифференцироваться в различные типы клеток организма. Эта способность позволяет стволовым клеткам заменять поврежденные и омертвевшие клетки тканей и органов организма [160].

#### **1.1.5. Размещение стволовых клеток в организме в зависимости от типов**

**1.1.5.1. Эмбриональные стволовые клетки (ES клетки)** - выделяются из внутренней клеточной массы эмбриона на ранних стадиях развития. ES клетки являются наиболее простым и широко изученным типом стволовых клеток [38,81,108,127]. Они выделяются из внутренней клеточной массы зародышей на ранних стадиях развития (примерно на 5-7 день после оплодотворения) и могут дифференцироваться во все типы клеток организма, включая нервные,



мышечные, костные, кроветворные и другие [180,181,182,201]. Они располагаются внутри клеточной массы, которая образуется на фазе бластулы эмбриона. В этой стадии эмбриона ES клетки еще не дифференцированы, то есть еще не сформировались в конкретные типы клеток организма, и обладают способностью развиться в любую ткань и орган [246,248]. ES клетки могут быть извлечены из эмбрионов, полученных при вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), таких как искусственное оплодотворение и инвитро-оплодотворение. В этом случае, после получения согласия родителей и проведения необходимых процедур, из эмбриона извлекаются ES клетки для последующего использования в научных и медицинских целях. Физиология ES клеток заключается в их уникальной способности самообновления и дифференцировки в любую типическую клетку организма [182,248].

ES-клетки не обладают фенотипом определенной ткани и могут дифференцироваться во все типы клеток тела, поэтому они могут использоваться для лечения широкого спектра заболеваний. Клетки ES способны делиться без ограничения, образуя популяцию, которая может разделиться на клетки различного происхождения [180,181]. Кроме того, они могут интегрироваться в ткани и органы исправляя повреждения или заменяя неисправные клетки. ES клетки широко изучены и используются в медицине в таких областях, как замена тканей, инженерия тканей, регенеративная медицина, лечение болезней, связанных с повреждением тканей и множеством других приложений. ES клетки считаются перспективным направлением в области регенеративной медицины, так как они обладают способностью дифференцироваться в любой тип клеток организма, включая те, которые не могут восстанавливаться или заменяться при повреждении или заболевании [201,246]. Применение ES клеток является этически проблематичным, так как требует разрушения эмбриона. В связи с этим, научные исследования в области ES клеток проводятся под строгим контролем их использования и хранения, а также развитием альтернативных методов получения стволовых клеток [7,9,38].

**1.1.5.2. Индуцированные pluripotentные стволовые клетки (iPS клетки)** - эти клетки могут быть извлечены из взрослых тканей, таких как кожа или кровь [8,15,33,36]. После извлечения клетки репрограммируются при помощи специальных генных конструкций, которые позволяют превратить их в клетки, похожие на эмбриональные стволовые клетки со свойствами формировать любые типы тканей и органов [37,41,42]. iPS клетки могут размещаться в организме, образуя нужную ткань или орган, например, при замене поврежденных клеток или тканей. Это тип стволовых клеток, получаемый из взрослых дифференцированных клеток путем перепрограммирования генетической информации, позволяет обычным клеткам взрослых организмов приобрести способность дифференцироваться в различные типы клеток организма [54,69,88,90]. Кроме того, iPS клетки более пригодны для персонализированной медицины, так как могут быть получены из тканей пациента, что позволяет избежать риска отторжения и повышает эффективность лечения. Физиология iPS-клеток заключается в их способности делиться без ограничений и дифференцироваться в широком диапазоне клеточных типов [93,198]. Это делает их потенциально полезными в регенеративной медицине, лечении болезней и замене поврежденных или умерших тканей и органов. iPS-клетки широко изучаются в медицинской науке как перспективный инструмент для лечения различных заболеваний, таких как болезни сердца, болезни кожи, цукровый диабет, болезнь Паркинсона и др. Однако для использования таких клеток в клинических условиях необходимы дополнительные исследования и испытания, чтобы убедиться в их безопасности и эффективности [211,289].

**1.1.5.3. Гемопоэтические стволовые клетки (ГСК)** - это клетки, которые обеспечивают постоянную регенерацию крови в организме. Они находятся в костном мозге, а также в небольших количествах могут быть обнаружены в крови и других тканях организма [101,111]. ГСК могут размещаться в организме, образуя кровь и иммунную систему, которые поддерживают жизнедеятельность организма. ГСК делятся и дифференцируются, образуя различные типы кровяных клеток, такие как эритроциты, лейкоциты и тромбоциты. Физиология

ГСК заключается в их способности превращаться в любой тип клеток крови, включая эритроциты, лейкоциты и тромбоциты [45,51]. ГСК также обладают способностью к самообновлению, сохраняя свои конечные клеточные сообщества и обеспечивая длительную поддержку кроветворной системы. ГСК размножаются и дифференцируются при помощи различных сигнальных молекул, которые регулируют их процесс самообновления и дифференцировки [142,149,282]. Функциональные способности гемопоэтической системы зависят от нормальной работы ГСК. В случае нарушения этой системы, что может произойти при различных заболеваниях, например, при лейкемии, нехватки крови или иммунной дисфункции, может потребоваться замена ГСК. Это можно сделать с помощью трансплантации костного мозга или пересадки ГСК. Трансплантация костного мозга - это процедура, в которой больному вводят здоровые ГСК, которые заменяют больные клетки и восстанавливают функциональность гемопоэтической системы [238,251,252,262].

**1.1.5.4. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК)** - находятся в костном мозге, жировой ткани, в крови, пуповине и др. МСК могут размещаться в организме, образуя различные типы тканей и органов, которые пользователю могут понадобиться для лечения того или иного заболевания [75,76,77,78,79,]. Например, МСК могут использоваться для лечения болезней костей и суставов, ожогов, ран, язв и других повреждений кожи, а также для трансплантации жировой ткани. Это тип стволовых клеток, находятся в различных тканях человеческого организма, включая костный мозг, жировую ткань и другие ткани [97,100,106,109]. МСК обладают способностью дифференцироваться в различные группы клеток, в том числе в костные, хрящевые и жировые клетки, адипоциты, хондроциты, остеобласты и другие. Физиология МСК заключается в их способности к самообновлению и дифференцировке в различные типы тканей организма [112,113,115]. Они встраиваются в поврежденную ткань и размножаются, дифференцируясь в необходимые типы клеток, для того чтобы восстановить поврежденную ткань и функционирование органа. Кроме того, МСК обладают выраженной иммуномодулирующей активностью и могут

взаимодействовать с клетками иммунной системы, уменьшая воспалительные реакции и улучшая регенерацию поврежденных тканей [6,121,128,138]. Они могут использоваться для лечения различных заболеваний, таких как травмы костей и суставов, остеоартрит, раны и повреждения кожи, сахарный диабет и другие болезни.

**1.1.5.5. Нейральные стволовые клетки (НСК)** - это клетки, которые могут дифференцироваться в различные типы нервных клеток, такие как нейроны, глиальные клетки и другие. Они находятся в различных частях нервной системы – головном и спинном мозге, периферических нервах, а также в эмбриональной ткани [58,80,84,134]. НСК могут размещаться в организме, обеспечивая постоянное обновление нервных клеток и тканей, которые участвуют в обмене информации между мозгом и другими частями тела. Они участвуют в процессе регенерации нервной ткани в случае её повреждения или уничтожения, также принимают участие в формировании новых связей между нейронами и зонами мозга [135,174,185]. Они являются основным источником новых нейронов и глиальных клеток, которые необходимы для нормального развития и функционирования нервной системы. Физиология НСК заключается в их способности к самообновлению и дифференцировке, что позволяет им давать начало новым нейронам и глиальным клеткам, которые необходимы для различных функций нервной системы, включая обработку информации, контроль движений и координацию действий [217,236,256]. НСК имеют важную роль в развитии и регенерации нервной системы человека и могут использоваться для лечения различных заболеваний нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, инсульты, спинальные травмы и другие заболевания нервной системы. Они также могут использоваться для тестирования новых лекарственных препаратов и проведения медицинских исследований.

**1.2. Применение стволовых клеток в медицине. Перспективы использования.** Стволовые клетки имеют огромный потенциал в медицине и могут быть использованы для лечения различных заболеваний и травм

[162,193,194,200]. Некоторые из наиболее перспективных областей применения стволовых клеток в медицине включают:

Замена поврежденных тканей — стволовые клетки могут быть использованы для замены поврежденных тканей и лечения травм. Например, они могут быть использованы для регенерации нервной ткани после травмы или инсульта, замены поврежденной сердечной мышцы после инфаркта и восстановления тканей кожи после ожогов или травм. -Лечение болезней крови — стволовые клетки могут быть использованы для лечения различных форм рака крови, таких как лейкемия, лимфомы и миеломы [231,242]. Они могут быть трансплантированы пациентам для замены поврежденных стволовых клеток в костном мозге.

-Регенеративная медицина — стволовые клетки могут быть использованы для создания новых тканей и органов. Например, они могут быть использованы для создания новых сердечных клапанов, почек или печени [203,209,212,215]. Лечение болезней нервной системы — стволовые клетки могут быть использованы для лечения болезней нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера. Они могут быть трансплантированы в мозг или спинной мозг для замены поврежденных нервных клеток.

Помимо этого, стволовые клетки могут быть использованы для изучения причин и механизмов различных заболеваний и для тестирования лекарственных препаратов. Перспективы использования стволовых клеток в медицине очень велики, и многие исследователи продолжают работать в этой области, чтобы развить новые методы использования стволовых клеток для лечения болезней и травм [261,268].

**1.2.1. Методы получения стволовых клеток (СК)** - зависят от их типа. Для получения эмбриональных СК применяется метод витрофертилизации при выкидыше, для получения взрослых СК используют биопсию тканей организма и их изоляцию из крови или костного мозга пациента, а для получения индуцированных СК производят перепрограммирование взрослых клеток [282,291].

**1.2.2. Хранение стволовых клеток** происходит в лабораторных условиях при температуре -196 градусов по Цельсию в жидком азоте. Хранение происходит в специальных контейнерах, наполненных криопротекторами, которые предотвращают повреждение клеток при механическом воздействии в процессе заморзания [294,296].

**1.2.3. Применение при заболеваниях.** Стволовые клетки могут использоваться для лечения различных заболеваний. Методы применения СК зависят от типа заболевания и типа СК. В частности, применение стволовых клеток может осуществляться через трансплантацию клеток в организм пациента, с целью заменить поврежденные или утраченные ткани [274,277]. Еще один метод применения СК - инъекции СК в нужную область тела, где они могут сыграть роль регенераторов тканей. Также, СК могут быть использованы для создания тканевой культуры с последующей трансплантацией ее клеток.

**1.2.4. Перспективы использования стволовых клеток в лечении ССЗ.** Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из наиболее распространенных причин смерти по всему миру. Известно, что стволовые клетки могут быть использованы для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, ангина и атеросклероз [21,27,31,32,40]. Стволовые клетки могут быть использованы для замены поврежденных клеток сердечной мышцы после инфаркта. Стволовые клетки могут быть трансплантированы в поврежденную область, где они могут превратиться в новые сердечные клетки, заменяя неработающую ткань и восстанавливая функцию сердца [43,46,56,57,62,63]. Стволовые клетки могут быть использованы для профилактики атеросклероза, болезни, которую характеризует загрязнением артерий жировыми отложениями, что приводит к уменьшению просвета артерий и повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний. [64,66,72, 119] Стволовые клетки могут быть использованы для выращивания новых сосудов вокруг пораженных областей, что может помочь восстановить нормальную циркуляцию крови и предотвратить прогрессирование болезни [74,85,96,98,104]. Ухудшение функции эндотелия

(внутреннего слоя сосудов) является одной из основных причин многих сердечно-сосудистых заболеваний [129]. Стволовые клетки могут быть использованы для выращивания новых эндотелиальных клеток, что может помочь улучшить функцию эндотелия и предотвратить развитие сердечно-сосудистых заболеваний [83,144]. Перспективы использования стволовых клеток для лечения сердечно-сосудистых заболеваний очень велики, но для достижения успеха необходимо проводить дополнительные исследования и клинические испытания, чтобы оценить эффективность и безопасность этого метода [177,179].

**1.2.5. Перспективы использования стволовых клеток в лечении цирроза печени.** Цирроз печени - это хроническое заболевание, которое характеризуется замещением функциональной ткани печени на ткань, неспособную выполнять ее функции [259]. Стволовые клетки могут представлять потенциальный метод лечения цирроза печени. Существует несколько возможных способов использования стволовых клеток для лечения этого заболевания:

-Замена поврежденных клеток печени - стволовые клетки могут быть использованы для замены поврежденных клеток печени [218,222,230]. Это может привести к полному восстановлению функции печени и остановке прогрессирования цирроза.

-Стимуляция репарации тканей - стволовые клетки могут быть использованы для стимуляции восстановления поврежденных тканей. Они могут помочь восстановить нормальную функцию печени, благодаря репарации поврежденных клеток и тканей [243,249].

-Выпуск факторов роста - стволовые клетки могут выпускать множество факторов роста, которые могут ускорить репарацию поврежденных тканей. Эти факторы могут способствовать заживлению ран и сокращению времени восстановления после травмы или операции. Одним из примеров таких факторов роста является гепатоцитарный фактор роста (HGF) [3,4,26,47].

Тем не менее, на данный момент механизмы лечения цирроза печени с использованием стволовых клеток все еще находятся в разработке, и больше исследований необходимо для того, чтобы решить, какие типы стволовых клеток лучше использовать, какие дозы, какой маршрут и какие протоколы лучше использовать [55,89]. Однако, данные из первых испытаний на животных и прелиминарных исследований на людях, показали потенциальную эффективность стволовых клеток при лечении цирроза печени [49,60].

**1.2.6. Перспективы использования стволовых клеток в лечении облитерирующего заболевания нижних конечностей.** Облитерирующее заболевание нижних конечностей (ОЗНК) характеризуется недостаточным кровообращением и ухудшением кровотока в ногах [44,61,67,68]. Поскольку стволовые клетки могут превращаться в различные типы клеток, они могут использоваться для создания новых сосудов и тканей, а также для стимуляции репарации поврежденных тканей [168]. Это делает стволовые клетки потенциально эффективными при лечении ОЗНК. В настоящее время проводятся исследования, в которых изучаются различные способы использования стволовых клеток для лечения облитерирующего заболевания нижних конечностей: трансплантация стволовых клеток крови; -стволовые клетки, извлеченные из крови или костного мозга, могут быть трансплантированы обратно в организм, где они могут помочь повысить кровообращение у пациентов с ОЗНК [178,214,216]; лечение регенерации сосудов - стволовые клетки могут быть использованы для лечения или повышения регенерации сосудов. Они могут стимулировать процесс роста новых сосудов при ОЗНК [167,233]; лечение восстановления репарации поврежденных тканей; стволовые клетки могут быть использованы для репарации поврежденных тканей, вызванных ОЗНК. Они могут помочь ускорить восстановление поврежденных тканей, которые служат для поддержки нормального кровотока в ногах [241,271,290].

**1.3. Результаты зарубежных исследований.** По применению направленной дифференцировки стволовых клеток при моделировании



заболеваний показывают, что это является эффективным методом для изучения механизмов заболевания и разработки новых методов лечения [117,124,125]. Имеются работы по использованию дифференцированных стволовых клеток для создания моделей нейродегенеративных заболеваний Альцгеймера и Паркинсона, онкологических заболеваний и болезней сердечно-сосудистой системы [175, 176]. Эти исследования способствовали пониманию патогенеза этих заболеваний и разработать новую методику лечения. На протяжении многих лет проводятся исследования, связанные с применением направленной дифференцировки стволовых клеток при моделировании заболеваний для исследования механизмов заболевания и разработки новых методов лечения [224,225,247].

**1.4. Физиологические особенности стволовых клеток CD 133 +.** CD133+ имеют высокую способность к самообновлению и дифференциации в различные клетки организма [244,254] В последние годы были проведены многочисленные исследования, которые показали, что CD133+ стволовые клетки могут играть важную роль в регенерации тканей, регуляции иммунной системы и поддержке гомеостаза организма [257,272]. Изучение CD133+ клеток является актуальной темой, так как они считаются стволовыми клетками, обладающими способностью к самовосстановлению и дифференциации в различные типы клеток. В связи с этим, изучение CD133+ клеток могут привести к созданию новых методов для их выделения и использования в регенеративной медицине, что открывает новые перспективы в лечении различных заболеваний нервной, сердечно-сосудистой и других систем [163,173,187,188]. По итогам исследования многие авторы пришли к выводу, что использование CD133+ стволовых клеток в качестве терапевтической стратегии для лечения инфарктов миокарда позволяет достичь более успешных результатов, чем традиционные методы. Трансплантация клеток существенно увеличивает активность местных пролиферативных клеток, усиливает синтез новой мышечной ткани и эффективно поддерживает регенерацию поврежденной сердечной ткани. Известны работы по эффективности трансплантации CD133+ клеток при циррозе

печени [86,102,105,122], регенеративная способность CD133+ стволовых клеток при токсическом поражении печени.

Использование CD133+ стволовых клеток при циррозе печени может быть перспективной альтернативой для уменьшения фиброза и восстановления функциональных свойств печени. Однако, дополнительные исследования необходимы для определения оптимальных условий применения CD133+ клеток и их долгосрочной эффективности [278,283,286,287]. Известны работы по эффективности трансплантации CD133+ клеток у пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей.

Таким образом, результаты исследований показывают, что трансплантация CD133+ клеток является перспективной терапевтической стратегией при ОЗНК, что может помочь в восстановлении кровотока в нижних конечностях и улучшении жизненного качества пациентов, однако к дополнительным исследованиям нужно отнестись с осторожностью [71,82,92,95]. С практической точки зрения возникает необходимость в проведении сравнительного анализа изменений функционального состояния организма (функционального резерва, адаптационных возможностей организма и его стрессоустойчивости) и качества жизни при ишемической болезни сердца (ИБС), циррозе печени (ЦП), облитерирующих заболеваниях нижних конечностей при использовании стволовых клеток для лечения этих заболеваний [292,293].

**1.5. Роль стволовых клеток в поддержании здоровой иммунной системы организма человека.** Изучение иммунного статуса при применении клеточной терапии, особенно стволовых клеток, является крайне важным и актуальным направлением исследований [279,298]. Это связано с тем, что иммунная система играет ключевую роль в принятии решения о том, как организм будет реагировать на имплантированные клетки. Клеточная терапия с использованием стволовых клеток имеет огромный потенциал для лечения различных заболеваний и травм [87,94,99]. Однако при введении чужеродных клеток в организм есть риск возникновения иммунного отторжения, когда иммунная

система организма начинает нападать на вновь введенные клетки. Поэтому изучение иммунного статуса помогает определить предрасположенность организма к развитию иммунного отторжения и предложить соответствующие стратегии для его предотвращения или лечения [151,152,161,280]. Это может включать предварительную модуляцию иммунной системы пациента, чтобы подавить иммунный ответ или избежать конфликта между иммунной системой и вновь введенными клетками [129,150,266]. Кроме того, изучение иммунного статуса также может помочь в идентификации пациентов, которые могут иметь повышенный риск возникновения побочных эффектов или осложнений от клеточной терапии. Стволовые клетки играют важную роль в поддержании здоровой иммунной системы организма человека. Их влияние на иммунную функцию происходит через формирование клеток иммунной системы [269]. Одной из главных функций стволовых клеток является способность дифференцироваться в различные типы клеток иммунной системы, включая лейкоциты, моноциты, лимфоциты и другие клетки. Это позволяет стволовым клеткам создавать и поддерживать постоянный пул иммунных клеток, которые могут бороться с инфекциями и болезнями [227,239,270,273]. Ряд авторов исследовали роль стволовых клеток в формировании и функционировании иммунной системы, а также их потенциал в терапии аутоиммунных нарушений [140]. Одной из главных функций стволовых клеток является их способность дифференцироваться в различные типы клеток иммунной системы, такие как лейкоциты, моноциты, лимфоциты и др [226,228]. В работе ряда авторов проведен обзор существующих исследований и клинических испытаний, направленных на использование стволовых клеток в лечении аутоиммунных нарушений, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия и др [70,192]. Результаты исследований указывают на потенциальную эффективность стволовых клеток в снижении воспаления, регенерации тканей и модуляции иммунного ответа. Данные работы подчеркивает значимость стволовых клеток в положительном влиянии на иммунную систему и их перспективы в качестве инновационного подхода в

лечении аутоиммунных нарушений [234,235]. Однако, требуется дальнейшее исследование и клинические испытания для полного понимания механизмов действия стволовых клеток и определения их оптимальных применений в терапии. Ряд авторов рассмотрели применение трансплантации гематопоэтических стволовых клеток (HSCT) для лечения иммуноопосредованных заболеваний [73]. Иммуноопосредованные заболевания характеризуются нарушением иммунного ответа, что приводит к хроническому воспалению и повреждению тканей. Авторы отмечают, что HSCT может быть эффективным лечением для пациентов с тяжелыми случаями иммуноопосредованных заболеваний, которые не реагируют на стандартные методы лечения [242,245,255,258]. Процедура трансплантации позволяет заменить аутоиммунные клетки пациента здоровыми стволовыми клетками от донора, тем самым восстанавливая нормальную функцию иммунной системы и снижая воспаление. Результаты различных исследований и клинических исследований, описанных в работе, говорят о положительных эффектах HSCT в случаях ревматоидного артрита, системной красной волчанки, склеродермии и других иммуноопосредованных заболеваний. У пациентов, получивших HSCT, наблюдалось снижение симптомов заболевания, улучшение качества жизни и продолжительности без рецидивов [263,264,267]. Однако авторы отмечают необходимость проведения дальнейших исследований для определения оптимальных протоколов HSCT, а также выявления потенциальных рисков и осложнений этой процедуры. Тем не менее, они заключают, что HSCT открывает новые горизонты в лечении иммуноопосредованных заболеваний и может стать многообещающей терапией для пациентов, не отвечающих на другие методы лечения [65,107].

Ряд авторов рассмотрели текущую перспективу применения терапий на основе стволовых клеток для лечения иммуноопосредованных воспалительных заболеваний [198]. Эти заболевания характеризуются иммунными нарушениями, что приводит к воспалению и повреждению тканей. Авторы обозначают, что стволовые клетки обладают потенциалом для регулирования иммунного ответа

и регенерации поврежденных тканей [91,103,147,148]. Они могут быть использованы для лечения иммуно-опосредованных воспалительных заболеваний путем замены дефектных или атакующих клеток иммунной системы здоровыми стволовыми клетками. Результаты исследований, представленные в работе, свидетельствуют о потенциале стволовых клеток в лечении рассматриваемых заболеваний, таких как ревматоидный артрит, болезнь Крона, системная красная волчанка и другие [281,295]. Терапия стволовыми клетками позволяет снизить воспаление, модулировать иммунный ответ и способствовать регенерации поврежденных тканей. Однако авторы отмечают необходимость дальнейших исследований и клинических испытаний для определения оптимальных протоколов лечения, выбора источников стволовых клеток и определения длительности эффекта. Определенные осложнения и проблемы, такие как генетические изменения, риск развития опухолей и непредвиденные эффекты лечения, также должны быть учтены [143,158,186]. В целом, авторы заключают, что использование стволовых клеток в лечении иммуно-опосредованных воспалительных заболеваний представляет собой перспективное направление, но требует дальнейшего исследования и разработки для определения оптимальных протоколов, и обеспечения безопасности и эффективности этой терапии. В заключении, авторы подчеркивают значимость дальнейших исследований и клинических испытаний для оптимизации и улучшения эффективности генетически модифицированных иммунных клеток в иммунотерапии [265]. Эти работы представляют важный вклад в разработку новых методов лечения рака и демонстрирует потенциал стволовых клеток в создании генетически модифицированных иммунных клеток [299]. В целом, стволовые клетки играют важную роль в поддержании и регуляции иммунной системы, а их потенциал в области лечения заболеваний и разработки новых методов иммунотерапии является активной областью исследований. Иммунный статус при введении стволовых клеток при заболеваниях сердца и печени был изучен многими зарубежными исследователями [132,136]. Результаты их

исследований показали, что введение стволовых клеток может иметь положительный эффект на иммунный статус пациентов.

Например, исследования ряда авторов показали, что аллогенные мезенхимальные стволовые клетки, предназначенные для лечения инфаркта миокарда, не имели неблагоприятного влияния на иммунную систему пациентов [169,172,189]. Кроме того, они способствовали изменению профиля цитокинов в сторону противовоспалительного. Ряд исследований [199,220] показало, что аллогенные костномозговые мезенхимальные стволовые клетки также могут изменять профиль цитокинов в сторону противовоспалительного и способствовать снижению уровня про-воспалительных цитокинов. Другие исследования показали, что аллогенные адипозные мезенхимальные стволовые клетки, введенные в качестве лечения атеросклероза у кроликов, также могут снижать уровень про-воспалительных цитокинов и улучшать здоровье сосудов. Они обнаружили, что эти клетки могут индуцировать продукцию цитокинов и дифференциацию Т-клеток, что в свою очередь усиливает иммунный ответ [253,275]. Было отмечено увеличение уровня антител, что говорит о повышении уровня защиты организма от инфекций и других патологических состояний. Общие результаты исследования свидетельствуют о том, что введение гистocomпатибельных стволовых клеток может улучшать функционирование иммунной системы и повышать ее защитные свойства [170,240]. Эти данные могут иметь практическое значение для разработки новых методов лечения различных заболеваний, связанных с иммунной системой. Таким образом, изучение иммунного статуса при применении стволовых клеток становится необходимым для повышения эффективности и безопасности этого инновационного подхода к лечению различных заболеваний [195]. Его результаты могут помочь разработать более персонализированные и эффективные методы клеточной терапии, учитывая индивидуальные особенности иммунной системы каждого пациента. Возникает необходимость в исследовании динамики иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК при использовании стволовых клеток [171].

**1.6. Качество жизни пациентов.** Изучение качества жизни пациентов позволяет получить информацию о том, как заболевание или медицинские процедуры влияют на физическое, психологическое и социальное состояние пациентов [1,12,13]. Это помогает врачам и медицинским работникам лучше понять потребности и предпочтения пациентов, а также проводить более эффективное лечение и реабилитацию. Также изучение качества жизни пациентов позволяет сравнивать эффективность различных методов лечения или медицинских технологий и дают пациентам более высокое качество жизни. Это позволяет разрабатывать более эффективные методы лечения и улучшать пациентскую заботу [25,126]. Ряд зарубежных ученых проводили исследования и публиковали работы, в которых отражаются актуальность изучения качества жизни пациентов. McHorney, известный американский социолог и эксперт области качества жизни, проводил исследования в области психического здоровья и влияния качества жизни на различные аспекты жизни пациентов [268,269]. В его работах подчеркивается важность учета качества жизни при оценке эффективности лечения и принятия решений в сфере здравоохранения. Уэр Младший, австралийский психолог, исследовал влияние качества жизни на ментальное здоровье пациентов [175]. В его работах рассматривается связь между уровнем удовлетворенности жизнью, психическим состоянием пациентов и эффективностью лечения. В его работах поднимается вопрос приспособления пациентов к своему состоянию, облегчения симптомов и улучшения качества жизни при хронических заболеваниях. Все эти ученые и многие другие зарубежные исследователи активно работают в области изучения качества жизни пациентов и подчеркивают его значимость для современного здравоохранения [24,25]. Одной из важных работ зарубежных ученых, связанных с оценкой качества жизни пациентов, является разработка и применение различных опросников и шкал для измерения этого показателя. Один из самых распространенных инструментов - это опросник SF-36 (Short Form-36), который разработан в США [190]. Он состоит из 36 вопросов и оценивает восемь аспектов здоровья: физическую функцию, роль из-за физических проблем, боль, общую

оценку здоровья, жизнедеятельность, роль из-за эмоциональных проблем, психическое здоровье и социальную функцию. Опросник SF-36 получил широкое распространение и активно применяется в медицинских исследованиях по оценке качества жизни пациентов и стал важной областью исследований зарубежных ученых [1]. Каждый из этих аспектов оценивается на основе ответов на вопросы опросника, и результаты подсчитываются и выражаются в виде числовых значений. Более высокие значения указывают на лучшее качество жизни и общее благополучие пациента. SF-36 активно применяется в различных областях медицинских исследований, включая клинические испытания, эпидемиологические исследования и исследования здоровья населения. Он позволяет оценивать влияние лечения, болезни или других факторов на физическое и психическое благополучие пациентов [1,12,13]. Многие авторы, исследуя психометрические свойства опросника SF-36 на различных группах пациентов, подтверждают его надежность и валидность. Это подтверждает актуальность его использования в клинической практике и исследованиях [13,19]. Эти работы, анализирующие применение опросника SF-36 в различных областях исследования, содействуют углублению понимания его актуальности и значимости для измерения качества жизни и оценки результатов лечения. Преимущества опросника SF-36 включают: универсальность: опросник SF-36 охватывает широкий спектр физических и психологических аспектов здоровья, позволяя оценить различные аспекты качества жизни. Он включает 36 вопросов, которые оценивают физическую функцию, физические ощущения, жизненную активность, психологическое состояние, социальную функцию и соматические ощущения [57]. Надежность: опросник SF-36 является надежным инструментом, который демонстрирует хорошую внутреннюю консистентность и тест-ретест надежность. Это означает, что он способен достоверно измерять изменения в качестве жизни пациентов при различных обстоятельствах и в разные моменты времени [65]. Хорошая валидность: SF-36 имеет сильную связь с другими измерительными инструментами, которые используются для оценки здоровья и качества жизни, коррелирует с другими вопросниками, такими как опросник о



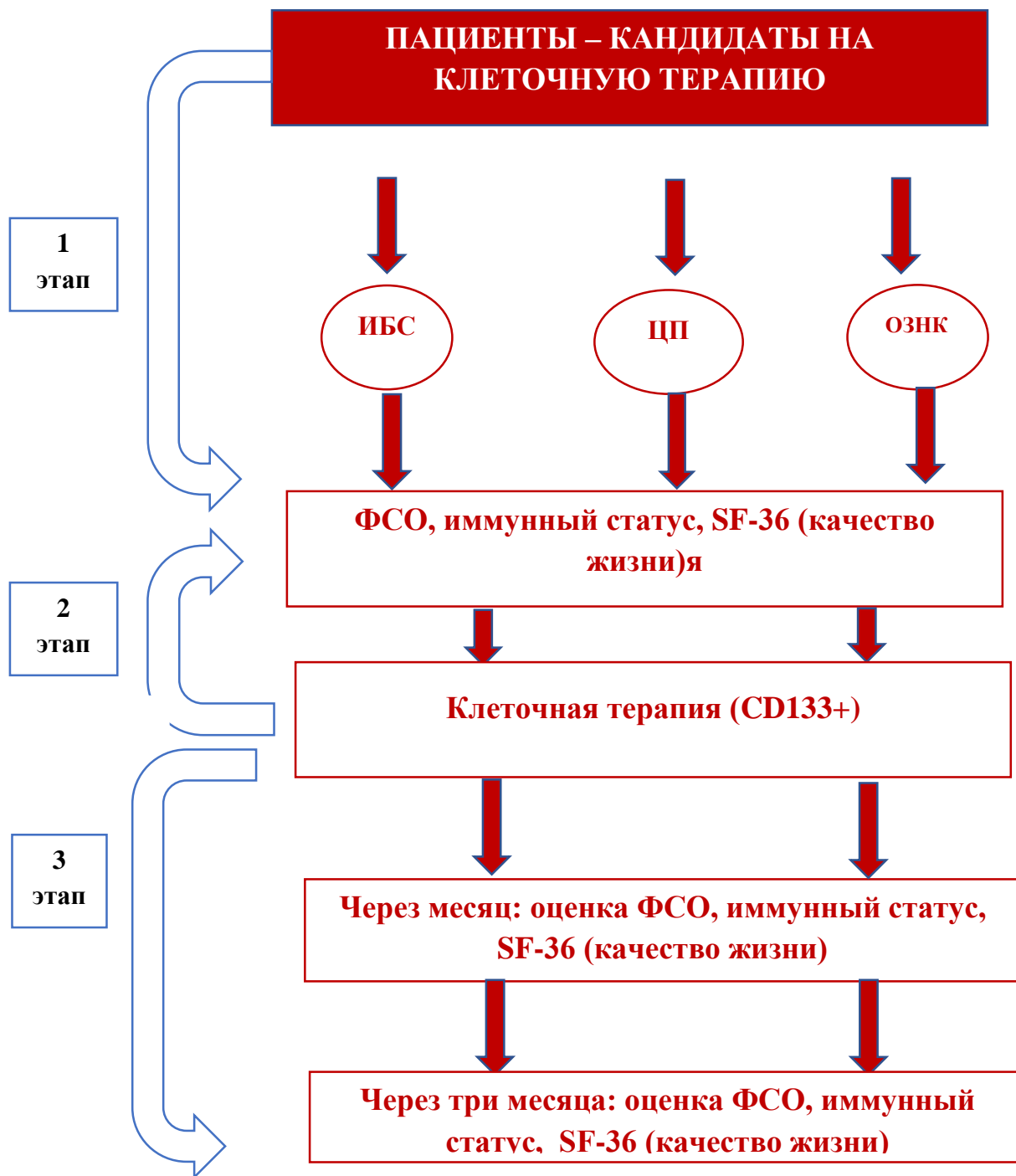
здоровье SF-12 и опросник о качестве жизни EQ-5D, что подтверждает его валидность [218]. Удобство использования: опросник SF-36 легко адаптируется для различных популяций и культур. Его возможности компьютеризации делают его еще более удобным для использования в клинической практике и исследованиях. Применимость: SF-36 широко используется как инструмент для оценки качества жизни в клинических и эпидемиологических исследованиях. Он может быть использован для измерения эффективности различных видов лечения, а также для определения факторов, влияющих на качество жизни пациентов [126]. Разнообразие настроек: опросник SF-36 может быть использован для оценки качества жизни в различных медицинских и немедицинских сферах, включая пациентов с различными хроническими заболеваниями, пожилых людей, популяции в целом и других групп пациентов. Опросник SF-36 широко признан и широко используется во всем мире и является ценным инструментом для измерения и мониторинга качества жизни пациентов и может быть использован для сравнения эффективности различных методов лечения и интервенций [1,229]. Ряд ученых исследовали влияние различных методов лечения хронической боли на качество жизни пациентов. В исследовании участвовали пациенты, получавшие традиционное лечение боли, а также те, которые проходили курсы физиотерапии. Качество жизни оценивалось с помощью специального опросника, который оценивал физические и эмоциональные аспекты жизни пациентов. Результаты исследования показали, что физиотерапия значительно улучшала качество жизни пациентов и была более эффективна, чем традиционное лечение [229]. Эти исследования позволяют определить наиболее эффективные методы лечения или интенсивности медицинского ухода, которые дают наилучшие результаты и приносят пациентам высокое качество жизни. Они также помогают разработке новых и улучшению существующих методов лечения для повышения качества заботы о пациентах [171]. Таким образом, в работах зарубежных ученых отражается понимание важности оценки качества жизни пациентов и разработка инструментов для измерения этого показателя. Это позволяет более подробно и

точно оценить влияние заболевания и медицинских процедур на пациентов и принять более эффективные меры для их лечения и реабилитации. Изучение качества жизни пациентов является актуальным и необходимым компонентом медицинского исследования и практики. Оно позволяет оценить эффективность лечения, улучшить качество оказания медицинских услуг и оптимизировать использование ресурсов здравоохранения [126,229,218]. Возникает необходимость в исследовании качества жизни у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК при использовании стволовых клеток.

## Глава 2. Материал и методы исследования

Работа выполнена в рамках Международных научных исследований Национального центра научных исследований в области науки о здоровье (Франция), проводимых медицинским факультетом Парижского университета имени Пьера и Марии Кюри (Франция), лабораторией стволовых клеток ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», Центральной научно-исследовательской лабораторией ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», кафедрой нормальной физиологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Республика Таджикистан). Медицинские исследования проводились в соответствии с Декларацией Хельсинки Всемирной медицинской Ассоциацией – World Medical Association Declaration of Helsinki.

**2.1. Характеристика групп исследования.** В текущем исследовании была проведена процедура трансплантации аутологичных стволовых клеток-предшественников (CD133+) 62 пациентам. Возрастной диапазон всех пациентов варьировал от 40 - 65 лет, со средним возрастом  $52,5 \pm 12,5$  лет. Первую группу составили 45 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС-группа 1). Среди пациентов первой группы, доминировали мужчины – 43 пациентов (95.6 %) и две пациентки (4.4%) женского рода. Средняя продолжительность ишемической болезни сердца составила  $4,8 \pm 0,6$  года. Возрастной диапазон всех пациентов варьировал от 59-65 лет, со средним возрастом  $62 \pm 3$  лет. Вторую группу составили 7 пациентов с циррозом печени (ЦП-группа 2), из них 4 женщины (57%) и 3 пациента (43%) мужского рода. Средняя продолжительность цирроза печени составила  $3,6 \pm 0,8$  года. Возрастной диапазон всех пациентов варьировал от 57 - 63 лет, со средним возрастом  $60 \pm 3$  лет. Третью группу составили 10 пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК-группа 3), из них 3 (30%) женщины и 7 (70%) пациента мужского рода. Средняя продолжительность облитерирующих заболеваний нижних конечностей (ОЗНК) составила  $3,2 \pm 0,4$  года. Возрастной диапазон всех пациентов варьировал от 40 до 65 лет, со средним возрастом  $52,5 \pm 12,5$  лет. Дизайн исследования отражено на рисунке 2.1.



Примичание:

ФСО – Функциональное состояние организма

SF-36 -Medical outcome study short form (качество жизни)

ИБС - Ишемическая болезнь сердца

ОЗНК - Облитерирующие заболевания нижних конечностей

ЦП – цирроз печени

**Рисунок 2.1. - Дизайн исследования**

Диагноз заболевания (ишемическая болезнь сердца, цирроз печени и ОЗНК) был основан на клинической, биохимической и рентгенологической визуализации специалистами соответствующей области. Распределение включенных больных в исследование отражено на рисунке 2.2.

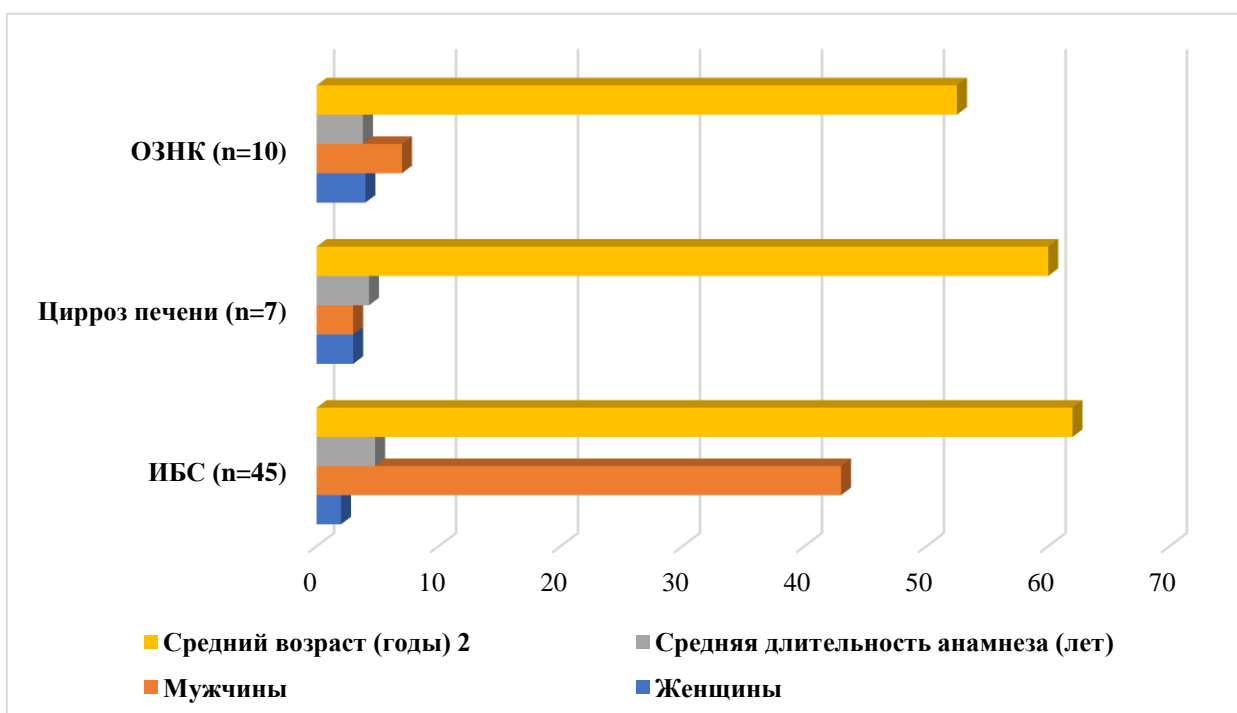


**Рисунок 2.2. - Распределение включенных в исследование больных**

Тяжесть заболевания оценивали по шкале Child-Turcotte-Pugh (СТР) и по модели терминальной стадии заболевания (MELD). Параллельные контроли были подобраны по возрасту/полу. Было обеспечено, чтобы в исследуемой группе не было острых заболеваний госпитализаций болезни в течение предшествующих 6 месяцев исследования.

Наличие сопутствующих заболеваний, таких как диабет, гипертония не было критерием исключения, которые с меньшей вероятностью оказывали влияние на основное заболевание и были классифицированы как сопутствующие заболевания. Перед заполнением анкеты от пациентов было получено информированное и письменное согласие.

Критерии для включения пациентов 1 группы в исследование. Диагноз ИБС: пациенты должны иметь подтвержденный диагноз ишемической болезни сердца, например, стенокардию или инфаркт миокарда (рисунок 2.3).



**Рисунок 2.3. - Клиническая характеристика больных**

Для подтверждения диагноза были использованы результаты электрокардиографии(ЭКГ), эхокардиографии, коронарографии; стабильность состояния: пациенты имели стабильное состояние ИБС без существенных изменений в течение 5 месяцев; отсутствие других серьезных заболеваний: пациенты с сопутствующими тяжелыми патологиями, такими как сердечная недостаточность класса III-IV по NYHA (Национальная ассоциация сердца), тяжелая пневмония, почечная недостаточность или рак; возраст: от 18 до 70 лет; согласие участников и понимание: пациенты должны иметь возможность дать осведомленное согласие на участие в исследовании и иметь понимание целей исследования и возможных рисков и выгод.

Критерии исключения пациентов 1-й группы из исследования. Наличие у пациента искусственного водителя ритма в случае, если он является основным источником. Острая сердечная недостаточность; нестабильная стенокардия; тяжелая аритмия сердца; тромбозы или тромбоэмболии; острый инфаркт миокарда; активная инфекция; злокачественные опухоли; наличие иммунодефицитного состояния;

Всем пациентам 2-й группы было назначено консервативное лечение с

индивидуальным подходом в различных комбинациях до проведения хирургического вмешательства. Показаниями к хирургическому вмешательству было хронический прогрессирующий цирроз печени, декомпенсированный цирроз печени, отсутствие альтернативных лечебных вариантов

Все пациенты второй группы имели диагноз цирроз печени вирусной этиологии, который варьировал от 3 - 5 лет (Степень цирроза Class B и C по классификации Child-Pugh).

Критерии для включения пациентов 2-й группы в исследование: подтвержденный диагноз цирроза печени; степень цирроза Class B и C по классификации Child-Pugh, которая базируется на пяти клинических параметрах: уровень сывороточного билирубина: (3 балла указывают на высокую обструкцию желчевыводящих путей); уровень сывороточного альбумина (3 балла указывают на уровень альбумина  $\leq 2,8$  г/дл); Программа тромбинового времени (3 балла указывают на значительное удлинение времени активации); Уровень асцита: указывается либо наличие или отсутствие асцита; уровень энцефалопатии: описывается наличием или отсутствием клинических признаков энцефалопатии.

На основе этих пяти параметров каждому пациенту присваиваются баллы от 1 до 3. Сумма набранных баллов определяет классификацию цирроза пациента: Class A: 5-6 баллов (компенсированный цирроз), Class B: 7-9 баллов (цирроз с умеренным поражением печени), Class C: 10-15 баллов (декомпенсированный цирроз). Соответствие критериям здоровья: пациенты должны соответствовать некоторым общим критериям здоровья (отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний сердечной недостаточности, инфекций (ВИЧ).

Отсутствие альтернативных лечебных вариантов: пациенты должны быть в отсутствии доступных и эффективных альтернативных лечебных вариантов для своего состояния. Согласие участников и понимание: пациенты должны иметь возможность дать осведомленное согласие на участие в исследовании и иметь понимание целей исследования и возможных рисков и выгод.

Критерии исключения пациентов 2-й группы из исследования. Наличие сопутствующих заболеваний: сердечная недостаточность, неуправляемую артериальную гипертензию; история перенесенного печеночного трансплантата: клинические симптомы декомпенсации печени: тяжелый асцит, гепатическая энцефалопатия или геморрагический синдром; наличие активных инфекций: гепатита В, гепатита С или ВИЧ-инфекция; неподходящий возраст или состояние после 70 лет.

Всем пациентам 2-й группы было назначено консервативное лечение с индивидуальным подходом в различных комбинациях до проведения клеточной терапии.

Критерии для включения пациентов 3-й группы в исследование: подтвержденный диагноз облитерирующего заболевания нижних конечностей, такого как атеросклероз или артроз сосудов; симптомы и степень болезни: боли в ногах при ходьбе или покое, язвы или некроз тканей. Степень болезни оценена на основе медицинских данных: ангиография, УЗИ сосудов или МРТ нижних конечностей, по величине анкетного индекса (показатель о степени облитерации), классификационные системы Rutherford Classification или Fontaine Classification, для определения степени облитерации и тяжести заболевания; отсутствие альтернативного лечения: ангиопластика или байпас-операция; информированное согласие: пациенты должны быть способны дать информированное согласие на участие в исследовании и понимать его характер и возможные риски и пользу; возрастные ограничения: от 18 до 70 лет.

Критериями исключения пациентов 3-й группы из исследования: Сопутствующие заболевания: сердечные заболевания, рак; тяжесть ОЗНК: слишком тяжелые состояния ОЗНК; негативные реакции на предыдущие процедуры или лекарства; отклонения от протокола исследования: отсутствие требуемых медицинских данных или нарушение требуемого лечения. Сопутствующие заболевания имелись у 53 пациентов; гипертоническая болезнь имела у 45 наблюдаемых; сахарный диабет у 5 наблюдаемых;



холецистопанкреатит у 6 наблюдаемых; атеросклероз аорты и сосудов головного мозга у 15 наблюдаемых.

## 2.2. Этапы, характеристика, объем и методы исследования

Этапы исследования и использованные методики представлены в таблице 2.1.

**Таблица 2.1. - Этапы исследования**

Этап	Исследования	ЧО	КИ
<b>1 этап формирования групп</b>		62	
<b>2 этап до клеточной терапии (CD 133+)</b>			
1.	Изучение функционального состояния и адаптационных возможностей организма пациентов	62	1116
2.	Анализ клеточных подпопуляций иммунной системы	62	434
3.	Оценка качества жизни	62	62
<b>2 этап после клеточной терапии (CD 133+) через месяц</b>			
4	Оценка функционального состояния и адаптационных возможностей организма пациентов	59	1062
через 3 месяца			
5	Оценка функционального состояния и адаптационных возможностей организма пациентов	59	1062
6	Анализ клеточных подпопуляций иммунной системы:	59	413
7	Оценка качества жизни	59	59
	<b>Всего</b>	<b>59</b>	<b>4206</b>

*Примечание: ЧО- число обследуемых; КИ- количество исследований.*

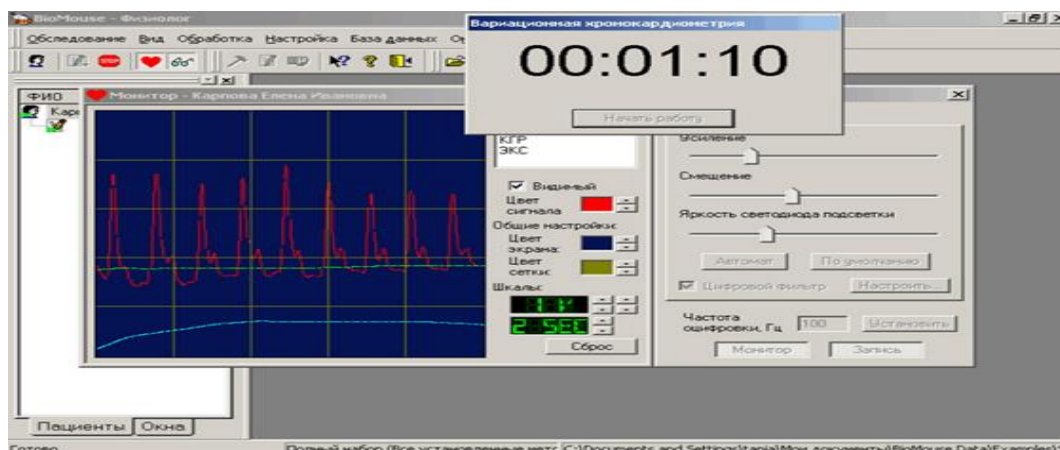
Методики, использованные при исследовании отражены в таблице 2.2.

**Таблица 2.2. - Методики, использованные при исследовании**

Методики	Оцениваемый показатель
<b>Исследование функционального состояния и адаптационных возможностей</b>	
Определение вариативности сердечного ритма на программно-аппаратном комплексе «BIOMOUSE» ЗАО «НЕЙРОЛАБ», Россия (2001), <a href="http://www.neurolab.ru">www.neurolab.ru</a>	
Статистические показатели	BP, СКО, Mo, AMo (%)
Интегральные показатели	ВПР, ИВР, ИН, ПАПР
Спектральный анализ	TP (мс <sup>2</sup> ), HF(мс <sup>2</sup> ), LF(мс <sup>2</sup> ), VLF(мс <sup>2</sup> ), LF/HF, HF (%), LF (%), VLF (%)
<b>Исследование иммунологического статуса</b>	
Фенотипическая характеристика клеток иммунной системы методом проточной цитофлуометрии с применением моноклональных антител к кластерам дифференцировки на анализаторе Collibur (Германия)	Концентрация моноклональных антител к кластерам дифференцировки Т-лимфоцитов (CD3+), Т-хелперов (CD3/4+), Цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), ЕКТ (CD3+CD56+), Естественных киллеров (CD16+CD56+), В-лимфоцитов (CD19+), В1-лимфоцитов (CD19+CD5+)
Оценка качества жизни	Опросник SF-36 (Short Form 36)
Статистическую обработку информации проводили с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 17.0. Данные приведены в виде среднего значения выборки. Было проведено сравнение общего здоровья пациентов до и после клеточной терапии. Для проверки нормальности распределения использовался тест Шапиро-Уилка. Для оценки значимости различий двух групп, имеющих нормальное распределение, использовался непарный критерий Стьюдента (t), для попарного межгруппового сравнения 2-х выборок, не имеющих нормального распределения, применялся U критерий Манн-Уитни. Статистически значимые различия между средними значениями параметров качества жизни на разных временных точка по анализу дисперсии (ANOVA). Во всех случаях значимой признавалась вероятность ошибки $p < 0,05$ .	

**2.3. Изучение функционального состояния и адаптационных возможностей.** Для исследования функционального состояния и адаптационных возможностей, исследуемых использовали программно-аппаратный комплекс, включающий специальное программное обеспечение и модифицированную компьютерную мышь, ([www.neurolab.ru](http://www.neurolab.ru)), на боковой поверхности которой, прямо под большим пальцем исследуемого расположен оптический датчик пульса. Исследуемый держит палец на датчике 1-2 минуты, на экране записываются результаты расчетов, который позволяет реализовать на

компьютере широкий спектр физиологических методик, основанных на измерении и интерпретации физиологических параметров человека, его потенциальных возможностей и резервов, актуального состояния («Biomouse» ЗАО «Нейролаб», Россия (2001) - рисунок 2.4).



**Рисунок 2.4. – Аппаратура для исследования ВСР**

Состояние баланса между симпатической и парасимпатической системой определяли при помощи показателей вариативности сердечного ритма, по которым можно также оценить функциональное состояние организма, его адаптационные возможности к действию стресса, стрессоустойчивость и функциональные резервы. Для этого проводилась непрерывная запись кардиоинтервалов в течение двух минут на кардиоинтервалографе и биомыши с последующей обработкой результатов по специальной программе "Варикард-2.51".

**Анализировали следующие показатели вариативности сердечного ритма (ВСР):**

**1. Статистические показатели:**

Средняя продолжительность сердечного цикла (R-R интервала ЭКГ); Максимальное значение КИ (RRmax); Минимальное значение КИ (RRmin); Вариационный размах (ВР); Сигма, или среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$  СКО); мода –  $M_o$ ;  $A M_o$  - % длительности наиболее часто встречающегося кардиоцикла ( $M_o$ ) от всех кардиоинтервалов в динамическом ряду.

**2. Интегральные показатели:**

Вегетативный показатель ритма (ВПР)  $VPP=1/M_o \times X_{ср}$ . По данному

показателю можно определить тип соотношения отделов АНС: нормотонический, симпатикотонический и ваготонический; индекс вегетативного равновесия (ИВР)  $ИВР = A_{Mo} / X_{ср}$ ; индекс напряжения по Р.М. Баевскому (ИН); вариационный размах (ВР); ПАПР - показатель адекватности процессов регуляции  $ПАПР = A_{Mo} / M_{оо}$ .

### **3. Показатели спектрального анализа ВСР:**

Среднеквадратического отклонения (SDNN); LF/HF; VLF%; Волны HF (дыхательные волны, высокочастотные волны, быстрые волны); Волны LF (медленные волны первого порядка, низкочастотные волны, волны Траубе-Геринга); Волны VLF (медленные волны второго порядка, очень низкочастотные волны, волны Майера); Волны ULF (ультранизкочастотные волны); TP (мс<sup>2</sup>); HF (мс<sup>2</sup>) - мощность волн высокой частоты в диапазоне от 0,4 до 0,15 Гц; LF (мс<sup>2</sup>) - мощность волн низкой частоты в диапазоне от 0,15 до 0,04 Гц; VLF (мс<sup>2</sup>) - мощность волн очень низкой частоты в диапазоне от 0,04 до 0,0033 Гц; LF% - относительное значение мощности волн низкой частоты; VLF% - относительное значение мощности волн очень низкой частоты.

Для корректной оценки ВСР были соблюдены следующие условия: обследование проводилось не ранее, чем через 1,5-2 часа после приёма пищи, комната в которой проводится обследование, должна была затемнена; температура помещения была в пределах 18-24 °С; во время обследования были устранены факторы, приводящие к эмоциональному возбуждению, в том числе разговор и телефонные звонки.

**2.4. Методы оценки иммунного статуса.** Исследованию подвергалась венозная кровь. Подготовка крови к исследованию осуществлялась аппаратным методом с использованием станции автоматической пробоподготовки BD FACS Sample Prep Assistant II (Becton Dickinson, США).

Изучение фенотипического состава лимфоцитов проводилось с использованием проточного цитофлуориметра BD FACSCanto II (Becton Dickinson, США). Определение проводилось на основе стандартизированного комплекта моноклональных антител (МКАТ) BD Multitest 6-Color TBNK Reagent

(BD Biosciences), который позволял одновременно установить содержание в крови CD45+CD3+, CD45+CD3+CD4+, CD45+CD3+CD8+, CD45+CD3+CD56+, CD45+CD16+CD56+, CD45+CD19+ лимфоцитов. Определение числа В1-лимфоцитов крови проводилось в отдельной пробе крови; в каждом случае использовался комплект из двух моноклональных антител: меченные PE-Cy5 anti-CD19 МКАТ (IOTest, Beckman Coulter, США) и меченные PE anti-CD5 МКАТ (IOTest, Beckman Coulter, США). Исследование проводилось в полном соответствии с инструкцией по использованию приборов и моноклональных антител.

Основу метода проточной цитометрии составляет проведение оптического и флюоресцентного измерения различных клеток крови, которые пересекают в последующем порядке вместе с потоком реакционной жидкости лучи монохроматического лазерного света. При этом физические свойства всех клеток, их размерность, цитоплазматическая гранулярность измеряются на отдельной клетке, не подлежащей окраске.

Клетки крови исследуются при помощи набора флюорохромных конъюгированных антител, которые направлены к внутриклеточным и мембранным компонентам клеток. Монодисперсную суспензию, с окрашенными при помощи флюоресцирующих маркеров клеток, помещали в специальный контейнер проточного цитометра, из которого образец пробы через специальные конструкции, наконечник, под определенным давлением поступала в центр потока жидкости, которая двигалась в том же направлении с высокой скоростью. Клетки, которые подхватывались потоком специальной жидкости, образовывали цепочку, при этом у каждой клетки образовывалась жидкая «оболочка». Обработанные данные автоматически записывались, подлежали анализу и были представлены в виде специальных одномерных гистограмм, где на оси абсцисс отображалась интенсивность флюоресценции гематологических клеток, а на оси ординат было обозначено число гематологических клеток с определенной флюоресцирующей интенсивностью.

**2.5. Оценка качества жизни.** С целью оценки качества жизни

использовались опросник уровня здоровья (Health Status Questionnaire), соответствующий «SF-36 Health status survey». Описание опросника SF-36 и метод расчета его показателей «SF-36 Health status survey» в приложении №1.

Опросник SF-36 (Short Form 36) является одним из широко используемых инструментов для измерения качества жизни в медицинских исследованиях. Он состоит из 36 вопросов и оценивает восемь аспектов здоровья: физическую функцию, роль из-за физических проблем, боль, общую оценку здоровья, жизнедеятельность, роль из-за эмоциональных проблем, психическое здоровье и социальную функцию. Каждый из этих аспектов оценивается на основе ответов на вопросы опросника, и результаты подсчитываются и выражаются в виде числовых значений. Более высокие значения (0-100) указывают на лучшее качество жизни и общее благополучие пациента. Опросник позволяет оценивать влияние лечения болезни или других факторов на физическое и психическое благополучие пациентов.

## **2.6. Метод выделения и получения аутологичных клеток-предшественников CD 133+.**

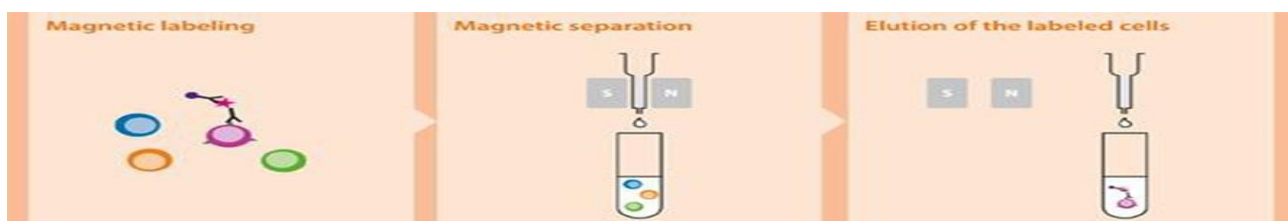
1. Первичное выделение пула клеток в градиенте плотности ( $d = 1,077$ ).
2. Фиксация магнитных меток с применением микросфер CD 133 MicroBeads.
3. Сепарация с использованием колонки очистки MS Column.
4. Дифференциация высокоочищенных CD133 + клеток-предшественников.

## **Оборудование для выделения и получения клеток предшественников CD 133+.**

Комплектация на базе стартового набора MidiMACS:

- Комплект стартового набора MidiMACS, в который входит разделитель MidiMACS и полифункциональная система MACS MultiStand
- Разделительные колонки очистки MS Separation Columns
- Разделительные колонки очистки LS + Separation Columns
- Магнитные микросферы для выделения CD 133
- Фильтры предварительной очистки Pre - Separation Filters

**Принцип магнитного разделения клеток.** Способ магнитного разделения клеток, проводимого с помощью технологии MACS, заключается в применении микросфер, разделительных колонок и различных сепараторов. В составе используемых микросфер, которые представляют суперпарамагнитные частицы, содержатся высокоспецифичные моноклональные антитела. Микросферы применяются для нанесения магнитной метки на искомые клетки. Их диаметр составляет около 50 нм, т.е. они практически не визуализируются при наблюдении под световым микроскопом, и являются неинвазивными для клеток. Так как размер данных частиц очень незначительный, для фиксации клеток с магнитной меткой следует использовать магнитное поле с высокой градиентностью. Способ магнитного разделения клеток отражен на рисунке 2.5.



**Рисунок 2.5. - Принцип магнитной сепарации клеток**

Методика очистки с помощью колонок была изобретена специально с целью достижения высокоинтенсивного магнитного поля, в то же время обеспечиваются необходимые условия для поддержания жизнеспособности клеток и сохранения их функциональных способностей. Клеточный разделитель MACS и матрица колонки MACS Columns образуют магнитное поле, в котором представляется возможной клеточная сепарация, при этом участвует небольшое количество микросфер. Те клетки, которые остаются немечеными, с помощью промывочного буферного раствора вымываются из колонки, которая располагается в разделителе. В результате образуются высокоочищенные фракции клеток с магнитной меткой и без таковой с гарантированным оптимальным выходом. Общая продолжительность процедуры клеточной сепарации и их выделения составляет около 3-4 часов, после этого готовится клеточная суспензия, которая необходима для дальнейшего клинического использования.

**2.7. Периодичность и характер последующего наблюдения.** Все включённые в исследование пациенты проходили обследование согласно дизайну, представленному на рисунке 2.1. Всем больным за время первичной госпитализации проводилось оценка функционального состояния, иммунного статуса и качество жизни, связанное со здоровьем (заполнение опросника SF-36). После клеточной терапии, спустя 1 месяц у всех больных повторно проводилась оценка функционального состояния и через 3 месяца наблюдения оценка функционального состояния, иммунного статуса, а также качество жизни, связанное со здоровьем (заполнение опросника SF-36).

**2.8. Статистический анализ данных.** Статистическую обработку информации проводили с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 17.0. Данные приведены в виде среднего значения выборки ( $M \pm m$ ). Было проведено сравнение общего здоровья пациентов до и после клеточной терапии по тесту Уилкоксона для связанных выборок. Для оценки значимости различий двух групп, имеющих нормальное распределение, использовался непарный критерий Стьюдента ( $t$ ), для попарного межгруппового сравнения 2-х выборок, не имеющих нормального распределения, применялся  $U$  критерий Манн-Уитни (несвязанные выборки), статистическая значимость различия показателей между группами (по  $Q$ -критерию Кохрена). Различия в процентных отношениях определяли в тесте Фишера. Статистические значимые различия между средними значениями параметров качества жизни на разных временных точка по анализу дисперсии (ANOVA). Во всех случаях значимой признавалась вероятность ошибки  $p < 0,05$ .



## Глава 3. Результаты собственных исследований

**3.1. Функциональное состояние организма у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до и после введения стволовых клеток.** По основным статистическим, интегральным показателям и спектрального анализа variability сердечного ритма (BCP) мы определяли вегетативный статус больных, функциональное состояние организма (ФСО), отражающее их функциональный резерв, адаптационные возможности и стрессоустойчивость. Используя литературные источники и результаты собственных исследований, мы определили градации изучаемых показателей, соответствующие каждому из шести ФСО:

1. Лица с удовлетворительной адаптацией и оптимальным уровнем регуляторных механизмов (оптимальное функциональное состояние – ОС);

2. Лица с удовлетворительной адаптацией и нормальным уровнем регуляторных механизмов (нормальное функциональное состояние – НС).

3. Лица с недостаточной или неудовлетворительной адаптацией (донозологическое состояние с умеренным напряжением регуляторных механизмов – ДС1);

4. Лица с недостаточной или неудовлетворительной адаптацией (донозологического состояния с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов - ДС2).

5. Лица с недостаточной или неудовлетворительной адаптацией (преморбидное состояние с преобладанием неспецифических изменений - ПС1)

6. Лица с недостаточной или неудовлетворительной адаптацией (преморбидное состояние с преобладанием специфических изменений, острыми и хроническими заболеваниями – ПС2).

Люди с оптимальным и нормальным состоянием организма обладают высокой устойчивостью к стрессам за счёт резерва вегетативных функций и оптимальными адаптационными возможностями. Люди с донозологическим состоянием с умеренным и высоким напряжением и перенапряжением

регуляторных механизмов обладают умеренной и низкой устойчивостью к стрессам за счет длительного сохранения высокой активности симпатoadреналовой системы. Люди с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических и специфических изменений обладают очень низкой устойчивостью к стрессам за счёт истощения симпатoadреналовой системы. У них резко снижаются адаптационные возможности и защитные механизмы. Перечисленные ФСО отражают различную стрессоустойчивость организма:

1. Высокая степень стрессоустойчивости соответствует лицам с ОС и НС организма
2. Умеренная степень стрессоустойчивости – лица с ДС1
3. Низкая степень стрессоустойчивости – лица с ДС2
4. Очень низкая стрессоустойчивость – лица с ПС1 и ПС2

Анализируя полученные результаты своих исследований по вышеперечисленным показателям ВСР, нами были установлены прогностические критерии функциональных состояний организма, которые отражены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1. - Прогностические критерии функциональных состояний организма**

ВСР	Функциональное состояние организма					
	ОФС	НФС	ДС1	ДС2	ПС1	ПС2
Статистический показатель						
П/ тель	М±m [диапазон]	М±m [диапазон]	М±m [диапазон]	М±m [диапазон]	М±m [диапазон]	М±m [диапазон]
СКО (с)	0.076±0.014 [0,061 - 0.09]	0,0555±0,0045 [0,051- 0,06]	0,045±0,0045 [0,041- 0,05]	0,0355±0,0045 [0,031- 0,04]	0,025±0,0045 [0,021- 0,03]	0.015±0,005 [0.01- 0,02]
Мо(с)	1.045±0.014 [0,91-1.18]	0,855±0,045 [0,81-0,9]	0,755±0,045 [0,71-0,8]	0,655±0,045 [0,61-0,7]	0,555±0,045 [0,51-0,6]	0.45±0,05 [0.4- 0,5]

Продолжение таблицы 3.1

АМо (%)	15±5 [10- 20]	25.5%±4.5% [21% -30%]	35.5±4.5 [31-40]	45.5±4.5 [41 -50]	55.5±4.5 [51- 60]	65.5± 4.5 [61-70]
ВР (с)	0.5±0.1 [0,4 -0.6]	0,35±0,04 [0,31-0,39]	0,255±0,045 [0,21-0,3]	0,155±0,045 [0,11-0,2]	0,08±0,02 [0,06-0.1]	0.0195 ± 0,0395 [0.059- 0.02]
<b>Интегральный показатель</b>						
ИН (ед)	40±10 [30- 50]	75.5±24.5 [51-100]	150.5±49.5 [101-200]	250.5±49.5 [201-300]	350,5±49,5 [301-400]	452± 51 [401 - 503]
ВПР (ед)	1.95±0.95 [1- 2,9]	9±6 [3,0 -15]	17.55±2.45 [15,1-20]	20.05±2.45 [20,1-25]	27.55±2.45 [25,1-30]	34.05± 3.95 [30,1- 38]
ИВР (ед)	15.0±14 [1-29]	190±160 [30-350]	625.5±274.5 [351-900]	1050.5±149.5 [901-1200]	1250,5± 49,5 [1201- 1300]	1350± 50 [1300- 1400]
ПАПР (ед)	8.5±5.5 [3- 14]	32.5±17.5 [15-50]	75.5±24.5 [51-100]	125.5±24.5 [101-150]	175,5±24,5 [151-200]	125.5± 24.5 [201- 250]
<b>Спектральный показатель</b>						
ТР (мс2)	2523±509 [3032- 2014]	1664±349 [2013-1315]	1135±179 [956-1314]	881±74 [807-955]	751±55 [696-806]	582± 112,5 [470- 695]
HF (мс2)	955.5± 101.5 [1057- 854]	798.5±54.5 [744-853]	688.5±4.5 [634-743]	586.5±46.5 [540-633]	501.5±37.5 [464-539]	425.5± 35.8 [388- 463]
LF (мс2)	1632±208 [1840- 1424]	1265.5±157.5 [1108-1423]	978±129 [849-1107]	763±85 [678-848]	623±4 [569-677]	488± 68 [438- 568]
VLF (мс2)	1340±205 [1545- 1135]	949±185 [764-1134]	703±60 [643-763]	582±60 [522-642]	471±50 [421-521]	369 ± 51 [318- 420]
LF/HF	1.1±0.4 [0,7-1,5]	1,655-0.145 [1.51-1,8]	1.955±0.145 [1,81-2,1]	2.305±0.195 [2,11-2.5]	2.705± 0.195 [2,51- 2,9]	3.155± 0.245 [2,91- 3,4]

HF (%)	36.5±4.6 [31.9-41.1]	28.7±3.1 [25.6-31.8]	23.5±2 [21.5-25.5]	19.7±1.7 [18-21.4]	16.9±1.0 [15.9-17.9]	14.1±1.7 [12.4-15.8]
LF (%)	49±4.7 [44.3-53.7]	58.6±4.8 [53.8-63.4]	68.6±5.1 [63.5-73.7]	79.9±6.1 [73.8-86]	94±7.0 [87-101]	110±8.0 [102-118]
VLF (%)	34.1±5.6 [28.5-39.7]	45.9±6.1 [39.8-52.0]	58.9±6.8 [52.1-65.7]	72.7±6.9 [65.8-79.6]	87.4±7.7 [79.7-95.1]	110.4±15.3 [95.2-125.9]

*Примечание:* Анализируя полученные результаты своих исследований по показателям ВСП, установлены прогностические критерии функциональных состояний организма.

Далее, используя показатели ВСП оценивающих прогностические критерии функциональных состояний организма, полученных по результатам наших исследований, определялось процентное соотношение количество лиц, переходивших от одного ФСО к другому. Было отмечено, что не все перечисленные показатели ВСП, оценивающие прогностические критерии функциональных состояний организма присутствовали в соответствующих группах. Исходя из этого, акцент при исследовании был сделан на анализ, характеристику и чувствительность каждого параметра в отдельности в каждой группе ФСО. Ключевым моментом являлось определение ФСО по каждому параметру отдельно.

### **3.2. Динамика функциональных состояний организма у больных с ИБС до введения стволовых клеток.**

Характеристика статистических показателей ВСП и ФСО до введения стволовых клеток больным с ИБС отражены в таблице 3.2.

**Таблица 3.2. - Характеристика статистических показателей ВСП и ФСО до введения стволовых клеток больным с ИБС**

Показатель ВСП	Функциональное состояние организма				P
	ПС1		ПС2		
	M±m	Диапазон	M±m	Диапазон	
СКО(с)	0,025±0,0045	0,021- 0,03	0.015±0,005	0.01-0,02	P<0.05

Mo(с)	0,555±0,045	0,51-0,6	0.45±0,05	0.4-0,5	P<0.01
АМо(%)	55.5±4.5	51- 60	65.5±4.5	61 -70	P<0.001
ВР(с)	0,08±0,02	0,06-0,1	0.0195±0,0395	0.059-0.02	P<0.05

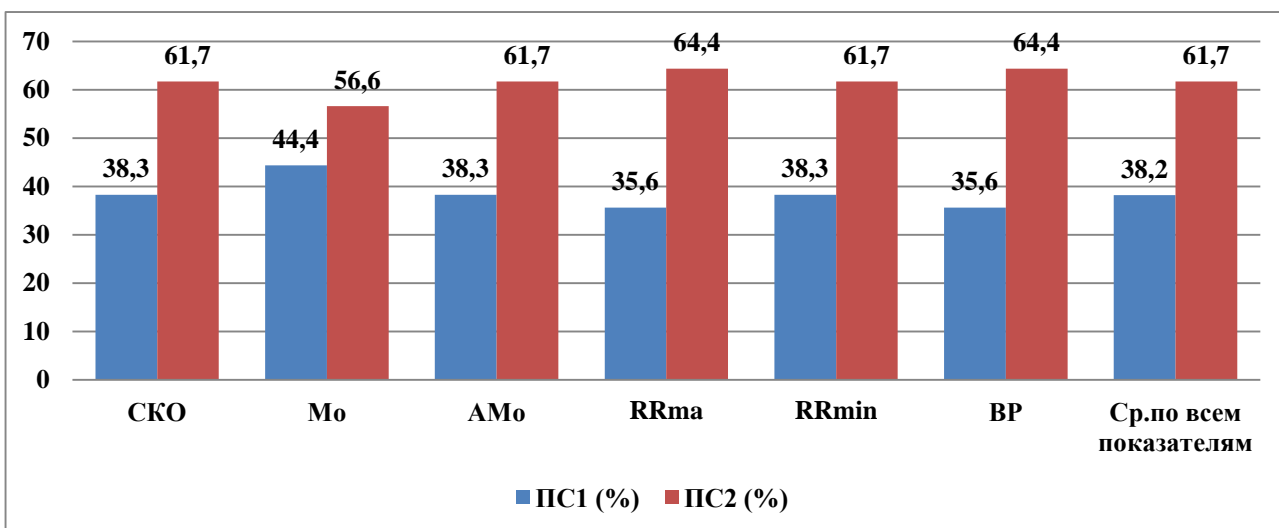
*Примечание: Все значения представлены в виде среднего  $\pm$  SD p - достоверность различий по T-критерию Вилкоксона при  $p < 0,05$ .*

Как видно из таблицы, пациенты в группе ПС2 показывают более низкое СКО по сравнению с группой ПС1 ( $p<0.05$ ), что является признаком чрезмерной стабильности и потере способности адаптироваться к изменившимся условиям.

Группа ПС2 имеет более короткие пульсовые интервалы(Mo) по сравнению с группой ПС1 ( $p<0.01$ ), что отражает высокий уровень активности симпатической нервной системы.

Пациенты в группе ПС2 имеют более высокое значение АМо ( $p<0.001$ ), что указывает на выраженную модуляцию сердечного ритма и интенсивное воздействие вегетативной регуляции.

Вариационный разброс (ВР) указывает на выраженную вариабельность ритма ( $P<0.05$ ) у пациентов с изменениями в функциональной системе (ПС2). Исходя из этих данных, можно предположить, что пациенты с ишемической болезнью сердца в группе ПС2 имеют напряженную регуляцию сердечного ритма и более выраженные изменения в функциональной системе организма, что может привести к истощению функциональных резервов. Эти результаты могут быть важными для разработки дальнейших методов лечения и мониторинга пациентов с ИБС. Таким образом, у обследованных с ПС2 СКО, Мо и ВР достоверно уменьшается, а АМо увеличивается по сравнению с обследованными с ПС1. Процентное соотношение количество больных с ИБС относящихся к соответствующим ФСО по параметрам статистических показателей до введения стволовых клеток отражены на рисунке 3.1.



**Рисунок 3.1. – Процентное соотношение количество больных с ИБС относящихся к соответствующим ФСО по параметрам статистических показателей до введения стволовых клеток**

*Примечание: по усредненным значениям всех статистических показателей ВСР количество больных с PC2 значительно больше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с PC1. болезнях (PC2).*

Из рисунка видно, что до введения стволовых клеток у больных с ИБС не отмечаются лица с функциональным состоянием ОС, НС, ДС1 и ДС2. Встречаются лица с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (PC1) и с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений, острых и хронических болезнях (PC2). Причём, по всем показателям у большей части больных (от 56,6% до 64,4%) отмечается состояние PC2. У меньшей части больных (от 35,6% до 44,4%). отмечается состояние PC1.

Характеристика интегральных показателей ВСР и ФСО до введения стволовых клеток больным с ИБС отражены в таблице 3.3.

**Таблица 3.3. - Характеристика интегральных показателей ВСР и ФСО до введения стволовых клеток больным с ИБС**

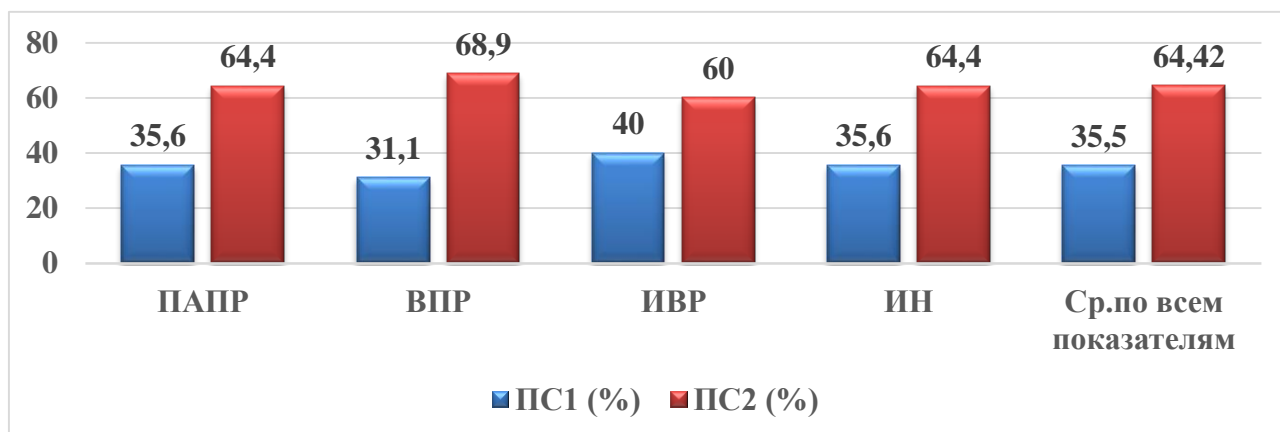
Показатель ВСР	Функциональное состояние организма				P
	PC1		PC2		
	М±m	Диапазон	М±m	Диапазон	
ИН(ед)	350,5±49,5	301-400	452±51	401 -503	$p < 0.01$
ВПР (ед)	27.55±2.45	25,1-30	34.05±3.95	30.1-38	$p < 0.05$

ИВР(ед)	1250,5±49,5	1201-1300	1350±49,5	1301-1400	P>0.05
ПАПР(ед)	175,5±24,5	151-200	125.5±24.5	201-250	p<0.05

Примечание: Все значения представлены в виде среднего  $\pm$  SD  $p$  - достоверность различий по  $t$ -критерию Стьюдента при  $p < 0,05$ .

Из таблицы видно, что у обследованных с ПС2 ИН ( $p < 0.01$ ), ВПР ( $p < 0.05$ ) достоверно увеличивается, ИВР имеет тенденцию к повышению, а ПАПР ( $p < 0.05$ ) уменьшается по сравнению с обследованными ПС1. Таким образом, на основании представленных данных, можно предположить, что больные с ишемической болезнью сердца в группе ПС2 имеют более активную симпатическую активацию, более выраженную вариабельность ритма и низкий показатель адекватности регуляции, что может привести к истощению резервов организма. Эти результаты могут быть важными для понимания и лечения пациентов с ИБС, хотя дополнительные исследования могут потребоваться для более точных выводов.

Процентное соотношение количество больных с ИБС относящихся к соответствующим ФСО по параметрам интегральных показателей до введения стволовых клеток больным с ИБС отражены на рисунке 3.2.



**Рисунок 3.2. – Процентное соотношение количество больных с ИБС относящихся к соответствующим ФСО по параметрам интегральных показателей до введения стволовых клеток больным с ИБС**

Примечание: по усредненным значениям всех интегральных показателей ВСП количество больных с ПС2 значительно больше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС1.

Из рисунка видно, что до введения стволовых клеток у больных с ИБС не отмечаются лица с функциональным состоянием ОС, НС, ДС1 и ДС2. Встречаются лица с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (ПС1) и с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений, острых и хронических болезнях (ПС2). Причём, по всем показателям у большей части больных (от 60% до 68,9%) отмечается состояние ПС2 ( $p < 0,001$ ). У меньшей части больных (от 31,1% до 40%) отмечается состояние ПС1.

Характеристика спектральных показателей ВСР и ФСО до введения стволовых клеток больным с ИБС отражены в таблице 3.4.

**Таблица 3.4. - Характеристика спектральных показателей ВСР и ФСО до введения стволовых клеток больным с ИБС**

Показатель ВСР	Функциональное состояние организма				P
	ПС1		ПС2		
	M±m	Диапазон	M±m	Диапазон	
TP (мс2)	751±55	696-806	582±112,5	470-695	p<0.01
HF (мс2)	501.5±37.5	464-539	425.5±35.8	388-463	P>0.05
LF (мс2)	623±54	569-677	488±68	438-568	p<0.05
VLF(мс2)	471±50	421-521	369 ± 51	318-420	P>0.05
LF/HF	2.705±0.195	2,51- 2,9	3.155±0.245	2,91-3,4	p<0.01
HF (%)	16.9±1.0	15.9-17.9	14.1±1.7	12.4-15.8	P>0.05
LF (%)	94±7.0	87-101	110±8.0	102-118	p<0.01
VLF (%)	87.4±7.7	79.7-95.1	110.4±15.3	95.2-125.9	p<0.05

*Примечание: Все значения представлены в виде среднего ± SD*

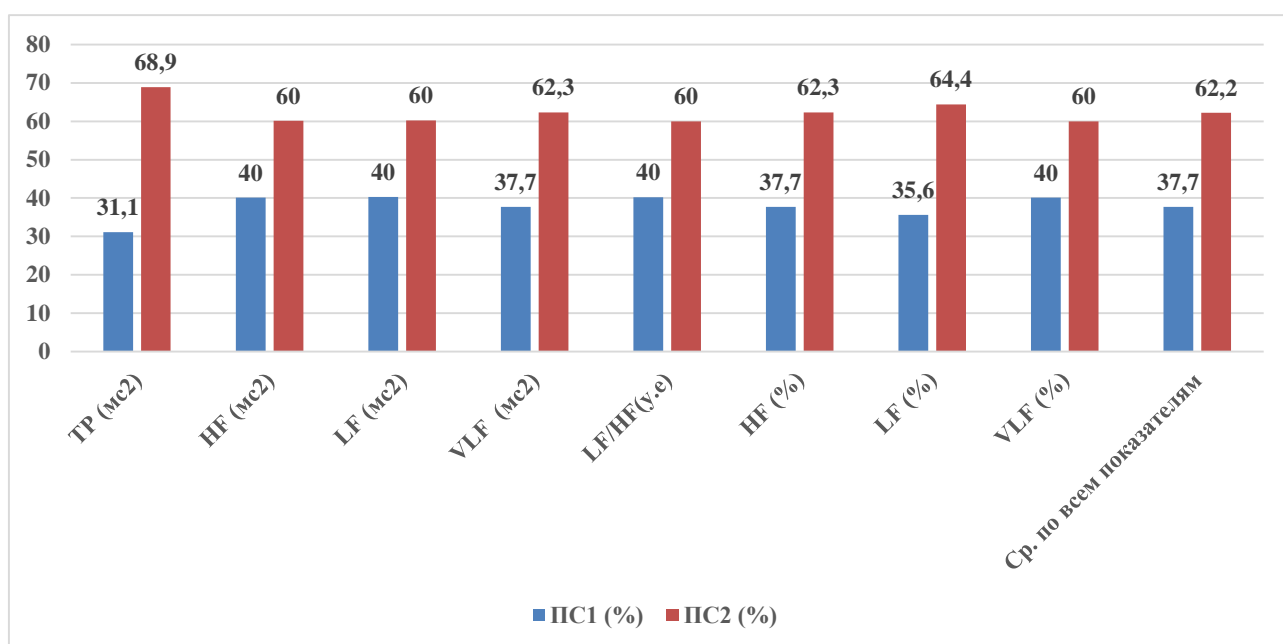
*p - достоверность различий показателей между группами (по Q-критерию Кохрена) при  $p < 0.05$ .*

Из таблицы видно, что у обследованных с ПС2 интегральные показатели HF (мс2), HF (%) и VLF(мс2) не отличаются от обследованных с ПС1. TP (мс2) и LF (мс2) у обследованных с ПС2 достоверно уменьшается по сравнению с



данными обследованных с ПС1 ( $p < 0.01$ ), а отношение LF/HF ( $p < 0.01$ ), LF (%) ( $p < 0.01$ ) и VLF ( $p < 0.05$ ) увеличиваются. Исходя из этого, можно предположить, что пациенты с ишемической болезнью сердца в группе ПС2 имеют напряженную симпатическую активацию и общую мощность спектра ВСР, что может указывать на более выраженные изменения в функциональной системе организма, приводящее к истощению резервных возможностей организма.

Процентное соотношение количества больных с ИБС относящихся к соответствующим ФСО по параметрам спектральных показателей до введения стволовых клеток больным с ИБС отражены на рисунке 3.3.



**Рисунок 3.3. – Процентное соотношение количества больных с ИБС относящихся к соответствующим ФСО по параметрам спектральных показателей до введения стволовых клеток больным с ИБС**

*Примечание: по усредненным значениям всех показателей спектрального анализа ВСР количество больных с ПС2 значительно больше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС1.*

Из рисунка видно, что до введения стволовых клеток у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) наблюдаются случаи с преморбидным состоянием с неспецифическими изменения (ПС1), а также с преморбидным состоянием, в которых преобладают специфические изменения (ПС2), указывающие на наличие острых и хронических заболеваний (от 60% до 68,9%) ( $p < 0,001$ ). Это означает, что у этих пациентов наблюдается долгосрочное

напряжение симпатического отдела автономной нервной системы, с низким функциональным резервом и адаптационными возможностями, а также низкой стрессоустойчивостью. Эти результаты свидетельствуют, что большинство пациентов с ИБС до введения стволовых клеток характеризуются нарушениями функционального состояния организма, связанными с низкой адаптационной способностью и повышенной уязвимостью перед стрессовыми воздействиями.

**3.3. Динамика функциональных состояний организма у больных с ИБС через 1 месяц после введения стволовых клеток.** Характеристика статистических показателей ВСР и ФСО через 1 месяц после введения стволовых клеток больным с ИБС отражены в таблице 3.5.

**Таблица 3.5. – Характеристика статистических показателей ВСР и ФСО через 1 месяц после введения стволовых клеток больным с ИБС**

П-ль ВСР	Функциональное состояние организма						всего абс (%)
	ДС2		ПС1		ПС2		
	М±m	Абс (%)	М±m	абс (%)	М±m	абс (%)	
СКО (с)	0,0355±0,0045 [0,031- 0,04]	9 (20)	0,025±0,0045 [0,021- 0,03]	27 (60)	0.015±0,005 [0.01-0,02]	9 (20)	45 (100)
Мо (с)	0,655±0,045 [0,61-0,7]	11 (24,4)	0,555±0,045 [0,51-0,6]	27 (60)	0.45±0,05 [0.4-0,5]	7 (15,6)	45 (100)
АМо (%)	45.5±4.5 [41 -50]	12 (26,7)	55.5±4.5 [51- 60]	25 (55,5)	65.5±4.5 [61 -70]	8 (17,8)	45 (100)
ВР (с)	0,155±0,045 [0,11-0,2]	11 (24,4)	0,08±0,02 [0,06-0.1]	20 (44,5)	0.0195± 0,0395 [0.059-0.02]	14 (31,1)	45 (100)

*Примечание: по усредненным значениям всех статистических показателей количество больных с ПС2 значительно меньше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС1. Количество больных с ДС2 значительно меньше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с количеством больных с ПС1 и больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с количеством больных с ПС2.*

Как видно из таблицы, анализ показателей ВСР и функционального состояния (ФСО) через 1 месяц после введения стволовых клеток у пациентов с ИБС позволяет оценить влияние данной терапии на сердечную функцию и регуляцию ритма у пациентов с разными предварительными состояниями. Анализ каждого показателя показал, что по СКО(с) - стандартное отклонение интервала R-R (секунды): группа ДС2 имеет интервалы R-R со средним

стандартным отклонением в диапазоне от 0,031 до 0,04 секунды, что указывает на относительную стабильность сердечной активности у пациентов с выраженным напряжением регуляторных механизмов ИБС. Оценка стандартного отклонения интервала R-R (СКО(с)) предоставляет важную информацию о вариабельности сердечного ритма и может быть полезной при изучении сердечной функции и регуляции ритма у пациентов с ИБС и разными клиническими состояниями. Группа ПС1 имеет более широкий разброс со значениями от 0,021 до 0,03 секунды. Различия в длительности интервалов указывают на нестабильность сердечной активности и возможные нарушения в регуляции ритма у пациентов с преобладанием неспецифических изменений в ФСО. Группа ПС2 характеризуется более узким диапазоном интервалов, менее или равным 0,02 секунды. Узкий разброс интервалов может указывать на более стабильную и предсказуемую сердечную активность и возможно связан с преобладанием специфических адаптаций в регуляции ритма у пациентов с ИБС и преобладанием специфических изменений в ФСО.

Оценка стандартного отклонения интервала R-R (СКО(с)) подчеркивает важные различия в изменчивости сердечного ритма между разными клиническими состояниями пациентов с ИБС и может служить важным индикатором при оценке их сердечной функции и регуляции ритма. У групп ПС1 и ПС2 наблюдается некоторое увеличение пациентов с низкими значениями Мо (0,5с и менее), что может указывать на наличие специфических изменений. Группа ДС2 характеризуется стабильными значениями Мо (24,4% находятся в диапазоне 0,61-0,7с). Группа ПС2 имеет более высокие значения АМо (61-70%), что может указывать на улучшение функционального состояния. Группы ПС1 и ПС2 имеют некоторое увеличение пациентов с более низкой вариабельностью ритма (0,059с и менее).

Таким образом, через один месяц после введения стволовых клеток у больных с ИБС появились лица с донозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (ДС2 - от 20 до 31,1% всех больных). До введения стволовых клеток среди больных с ИБС не

было лиц с таким функциональным состоянием. Резко сократилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений ПС2 (в пределах 15,6-31,1%) по сравнению с данными до введения стволовых клеток. Несколько увеличилось количество больных с функциональным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (в пределах 38,8%-60%) по сравнению с данными до введения стволовых клеток.

Исследования показывают, что через месяц после введения стволовых клеток происходит улучшение функционального состояния организма за счет резкого сокращения количества больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений и увеличения числа больных с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений.

Кроме определенное количество больных (в пределах 20%-31,1%) перешли на уровень донологического состояния с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов.

Через месяц после клеточной терапии появляются обследованные с донологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов, о чем свидетельствует достоверное увеличение показателей СКО, Мо и ВР с уменьшением АМо по сравнению с данными у обследованных с ПС1 и ПС2.

Таким образом, через месяц после введения стволовых клеток, пациенты с ИБС демонстрируют чувствительные изменения в показателях ВСР и ФСО, в зависимости от их предварительного состояния. Группа ДС2 сохраняет относительно стабильный и сбалансированный ритм, группа ПС1 характеризуется более высокой амплитудой и увеличенным разбросом интервалов, а группа ПС2 обладает наименьшей вариабельностью и более узким разбросом интервалов.

Эти изменения могут свидетельствовать о разной активации регуляторных механизмов и специфических изменениях в сердце и доказывает, что терапия стволовыми клетками оказывает разное воздействие на сердечную функцию и регуляцию ритма у пациентов с ИБС, в зависимости от их начального состояния,

что подчеркивает важность и необходимость персонализированного подхода к лечению для более глубокого понимания механизмов эффекта терапии.

Характеристика интегральных показателей ВСР и ФСО через 1 месяц после введения стволовых клеток больным с ишемической болезнью сердца отражены в таблице 3.6.

**Таблица 3.6. - Характеристика интегральных показателей ВСР и ФСО через 1 месяц после введения стволовых клеток больным с ИБС**

Показатель ВСР	Функциональное состояние организма			P
	ДС2	ПС1	ПС2	
ИН(ед)	250.5±49.5 [201-300]	350,5±49,5 [301-400]	452±51 [401 -503]	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05
ВПР (ед)	20.05±2.45 [20,1-25]	27.55±2.45 [25,1-30]	34.05±3.95 [30,1-38]	P1<0.05 P2<0,001 P3<0,05
ИВР(ед)	1050.5±149.5 [901-1200]	1250,5±49,5 [1201-1300]	1350±50 [1300-1400]	P1<0,05 P2<0,001 P3>0,05
ПАПР(ед)	125.5±24.5 [101-150]	175,5±24,5 [151-200]	225.5±24.5 [201-250]	P1<0,05 P2<0,01 P3>0.05

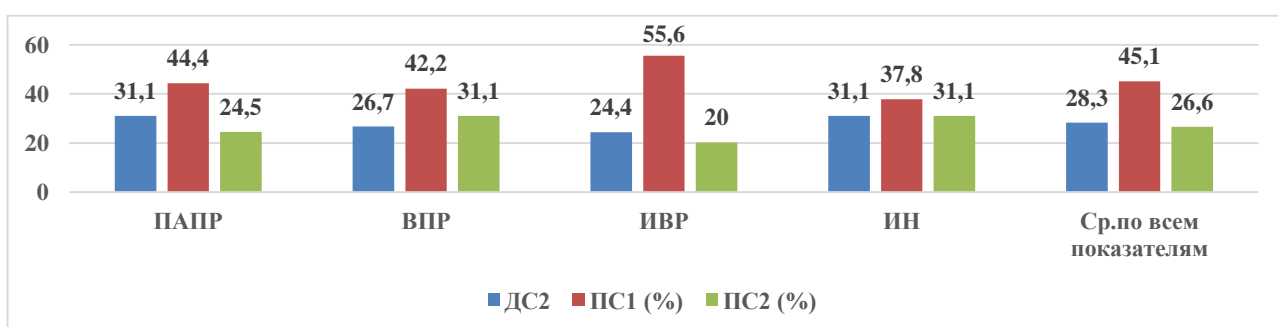
*Примечание: p1- разница показателей между обследованными ДС2 и ПС1; p2 – между ДС2 и ПС2; p3 – между ПС1 и ПС2.*

Из таблицы видно, анализ интегральных показателей ВСР, характеризующие функциональное состояние организма, где значение ИН является индикатором ФСО, через 1 месяц после введения стволовых клеток, в группе ДС2, находясь в диапазоне от 201 до 300, указывает на положительное воздействие стволовых клеток и на функциональное состояние, а в группах ПС1 и ПС2 об избыточной активности высших уровней центрального контура, о чем свидетельствуют диапазоны величин 301-400, 401 -503 соответственно. После введения стволовых клеток, ВПР (20-25ед.) (P<0.05) ИВР (901 до 1200ед) (P1<0.05), ПАПР (от 101 до 150) (P1<0,05) увеличились, что указывает на улучшение вегетативной регуляции, пульсовой амплитуды.

Таким образом, интегральные показатели ВСР и ФСО через 1 месяц после введения стволовых клеток у пациентов с ИБС показывают положительные

изменения в функциональном состоянии организма. Средние значения всех показателей увеличились ( $P < 0,05$ ), что указывает на улучшение функциональной сегментарной оценки у пациентов с ИБС. Эти результаты могут свидетельствовать о положительном воздействии стволовых клеток на состояние сердечно-сосудистой системы и общее здоровье пациентов.

Процентное соотношение количества больных с ИБС через 1 месяц после клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО отражены на рисунке 3.4.



**Рисунок 3.4. – Процентное соотношение количества больных с ИБС по интегральным показателям через 1 месяц после клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО**

*Примечание: по усредненным значениям всех интегральных показателей количество больных с ПС1 значительно больше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС2 и ДС2.*

Из рисунка видно, что через один месяц после введения стволовых клеток у больных с ИБС появились лица с донозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (ДС2 - от 24,4 до 31,1%) ( $p < 0,001$ ). До введения стволовых клеток среди больных с ИБС не было лиц с таким функциональным состоянием.

Резко сократилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений ПС2 (в пределах 20-31,1%) ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными до введения стволовых клеток.

Несколько увеличилось количество больных с функциональным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (в пределах 40%-55%)( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными до введения стволовых клеток (в пределах 37,8%-55,6%)( $p < 0,001$ ).

Характеристика показателей спектрального анализа ВСР и ФСО через 1 месяц после введения стволовых клеток больным с ишемической болезнью сердца отражены в таблице 3.7.

**Таблица 3.7. - Характеристика показателей спектрального анализа ВСР и ФСО через 1 месяц после введения стволовых клеток больным с ИБС**

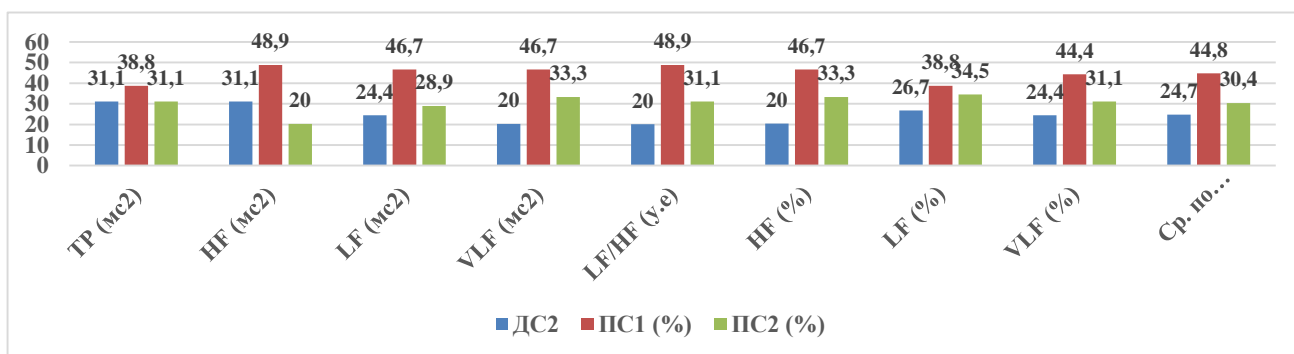
Показатель ВСР	Функциональное состояние организма			P
	ДС2	ПС1	ПС2	
	M±m	M±m	M±m	
TP (мс2)	881±74 [807-955]	751±55 [696-806]	582±112,5 [470-695]	P1<0,05 P2<0,01 P3>0,05
HF (мс2)	586.5±46.5 [540-633]	501.5±37.5 [464-539]	425.5±35.8 [388-463]	P1>0,05 P2<0,01 P3>0,05
LF (мс2)	763±85 [678-848]	623±54 [569-677]	488±68 [438-568]	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05
VLF(мс2)	582±60 [522-642]	471±50 [421-521]	369 ± 51 [318-420]	P1>0,05 P2<0,001 P3>0,05
LF/HF	2.305±0.195 [2,11-2.5]	2.705±0.195 [2,51- 2,9]	3.155±0.245 [2,91-3,4]	P1<0,05 P2<0,001 P3<0,05
HF (%)	19.7±1.7 [18-21.4]	16.9±1.0 [15.9-17.9]	14.1±1.7 [12.4-15.8]	P1>0,05 P2<0.01 P3>0,05
LF (%)	79.9±6.1 [73.8-86]	94±7.0 [87-101]	110±8.0 [102-118]	P1<0,05 P2<0,001 P3<0,05
VLF (%)	72.7±6.9 [65.8-79.6]	87.4±7.7 [79.7-95.1]	110.4±15.3 [95.2-125.9]	P1>0,05 P2<0,01 P3<0,05

Примечание: p1 разница показателей между обследованными ДС2 и ПС1; p2 – между ДС2 и ПС2; p3 – между ПС1 и ПС2.

Как видно из таблицы, все показатели спектрального анализа (TP (мс2), HF (мс2), LF (мс2), VLF (мс2) после введения стволовых клеток увеличилось (P1<0,05) в группе ДС2 и находится в диапазоне от 807-955, 678-848, 678-848, 522-642 соответственно, а также смещение баланса в сторону парасимпатической активности указывают на улучшение вегетативной регуляции и функциональной сегментарной оценки после введения стволовых

клеток. Характеристика показателей спектрального анализа ВСР и ФСО через 1 месяц после введения стволовых клеток у пациентов с ИБС свидетельствует о положительных изменениях в функциональном состоянии организма. Эти результаты могут свидетельствовать о положительном воздействии стволовых клеток на состояние сердечно-сосудистой системы и общее здоровье пациентов.

Процентное соотношение количества больных с ИБС по спектральным показателям через 1 месяц после клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО отражены на рисунке 3.5.



**Рисунок 3.5. – Процентное соотношение количества больных с ИБС по спектральным показателям через 1 месяц после клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО**

*Примечание: по усредненным значениям всех показателей спектрального анализа количество больных с ПС1 значительно больше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС2 и ДС2, и количество больных с ДС2 значительно меньше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с количеством больных с ПС2.*

Из рисунка видно, что через один месяц после введения стволовых клеток у больных с ИБС появились лица с донозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (ДС2 - от 20% до 31,1% всех больных) ( $p < 0,001$ ). До введения стволовых клеток среди больных с ИБС не было лиц с таким функциональным состоянием. Резко сократилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений ПС2 (в пределах 20-34,5%) ( $p < 0,001$ ). Несколько увеличилось количество больных с преморбидным функциональным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (в пределах 38,8%-48,9%)( $p < 0,001$ ). Таким образом, результаты наших исследований показывают,



что по всем показателям ВСР у обследованных больных ИБС через месяц после введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием, а также с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов. До введения стволовых клеток по изучаемым показателям у части больных отмечалось преморбидное состояние с преобладанием неспецифических изменений с низким функциональным резервом и адаптационными возможностями и низкой стрессоустойчивостью. У большей части больных по изучаемым показателям отмечалось преморбидное состояние с преобладанием специфических изменений, острых и хронических заболеваний, с очень низким функциональным резервом и адаптационными возможностями резервов и очень низкой стрессоустойчивости. Через месяц после введения стволовых клеток функциональное состояние организма улучшилось: резко уменьшилось количество больных с функциональным состоянием организма с преобладанием специфических изменений отмечались больные с донозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов, а также несколько увеличилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений.

**3.4. Динамика функциональных состояний организма у больных с ИБС через 3 месяца после введения стволовых клеток.** Характеристика статистических показателей ВСР и ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с ИБС отражены в таблице 3.8.

**Таблица 3.8. – Характеристика статистических показателей ВСР и ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с ИБС**

По- тель/ ВСР	Функциональное состояние организма (ФСО) (n=45)							
	ДС1		ДС2		ПС1		ПС2	
	M±m	abc (%)	M±m	abc (%)	M±m	abc (%)	M±m	abc (%)
СКО (с)	0,045± 0,0045 [0,041- 0,05]	14 (31,1)	0,0355± 0,0045 [0,031- 0,04]	17 (37,8)	0,025± 0,0045 [0,021-0,03]	9 (20)	0.015± 0,005 [0.01- 0,02]	5 (11,1)

Продолжение таблицы 3.8

Mo (с)	0,755± 0,045 [0,71-0,8]	11 (24,4)	0,655±0,045 [0,61-0,7]	16 (35,6)	0,555± 0,045 [0,51-0,6]	11 (24,4)	0,45± 0,05 [0,4-0,5]	7 (15,6)
АМо (%)	35.5± 4.5 [31-40]	9 (20)	45.5%±4.5% [41% -50%]	15 (33,3)	55.5±4.5 [51- 60]	16 (35,6)	65.5± 4.5 [61 -70]	5 (11,1)
ВР (с)	0,255± 0,045 [0,21-0,3]	11 (24,4)	0,155±0,045 [0,11-0,2]	16 (35,6)	0,08±0,02 [0,06-0,1]	10 (22,2)	0.0195± 0,0395 [0.059- 0.02]	8 (17,8)

*Примечание: по значениям всех статистических показателей ВСР количество больных с ПС2 значительно меньше ( $p<0,001$ ), чем количество больных с ПС1, ДС2 и ДС1. Количество больных с ДС2 значительно больше ( $p<0,01$ ), по сравнению с количеством больных с ПС2, ПС1 и ДС1 и количество больных с ДС1 больше ( $p<0,001$ ), чем количество больных с ПС2 и меньше с количеством больных с ДС2 ( $p<0,001$ ) ПС1 ( $p<0,05$ ).*

Из таблицы видно, что, исходя из анализа статистических показателей ВСР и ФСО у пациентов с ИБС через 3 месяца после введения стволовых клеток и учитывая разделение на группы ДС1, ДС2, ПС1 и ПС2, можно сделать следующие выводы: ВСР (СКО): уровни ВСР варьируются в зависимости от группы пациентов. У пациентов из группы ДС2 и ПС2 (37,8% и 20% соответственно) ( $p<0,001$ ) наблюдается более высокий уровень ВСР (0,031-0,04), что может указывать на улучшение ВСР. Уровни ВСР у группы ПС1 и ПС2 (20% и 11,1% соответственно) остаются низкими (0,02 и менее) ( $p<0,001$ ), что может свидетельствовать о наличии специфических изменений. По мере ухудшения функционального состояния СКО, Мо, ВР уменьшаются, а АМо – увеличивается: наибольшие значения СКО, Мо, ВР ( $p<0,001$ ), и наименьшее значение АМо ( $p<0,001$ ), у обследованных с ДС1, у которых отмечается умеренное напряжение регуляторных механизмов (таблица 3.8).

Обобщая результаты, можно отметить, что через 3 месяца после введения стволовых клеток наблюдается некоторое улучшение variability сердечного ритма и ФСО у пациентов с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (группа ДС2) ( $p<0,01$ ). В то же время, пациенты с преморбидным состоянием и специфическими изменениями (группа ПС2) ( $p<0,01$ ) остаются менее подверженными улучшениям.

Таким образом, через 3 месяца после введения стволовых клеток у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) появились лица с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1 - от 20 до 31,1%) ( $p < 0,001$ ).

До введения и через месяц после введения стволовых клеток среди больных с ИБС не было лиц с таким функциональным состоянием.

Резко сократилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений ПС2 (в пределах 11,1-20%) ( $p < 0,001$ ), по сравнению с данными до введения стволовых клеток и через месяц после введения.

Уменьшилось количество лиц с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений, увеличилось ( $p < 0,01$ ) количество больных с донозологическим состоянием с выраженным напряжением регуляторных механизмов (ДС2), по сравнению с данными через месяц после введения стволовых клеток.

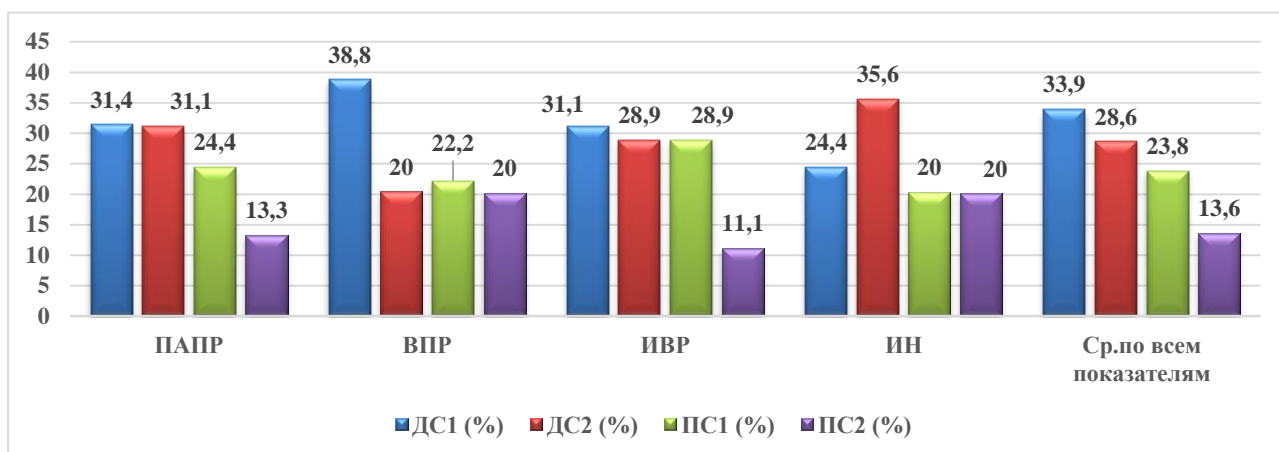
Таким образом, после введения стволовых клеток через 3 месяца, пациенты с ИБС в разных группах (ДС1, ДС2, ПС1, ПС2) проявляют различные изменения в параметрах ВСР.

Группа ДС1 сохраняет баланс в регуляции ритма, группа ДС2 имеет признаки сниженной адаптации, а группы ПС1 и ПС2 имеют признаки нарушений, возможно, связанных с их преморбидными состояниями.

Эти данные могут указывать на положительное влияние данной терапии на функцию сердца и регуляцию ритма, но также подчеркивают важность индивидуального подхода к лечению в зависимости от начального состояния пациентов.

Процентное соотношение количества больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) по интегральным показателям через 3 месяца после клеточной

терапии, относящихся к соответствующим функциональным состояниям организма (ФСО) отражены на рисунке 3.6.



**Рисунок 3.6. – Процентное соотношение количества больных с ИБС по интегральным показателям через 3 месяца после клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО**

*Примечание: по усредненным значениям всех интегральных показателей ВСР количество больных с ДС1 значительно больше, чем количество больных с ПС2 ( $p < 0,001$ ), ПС1 ( $p < 0,001$ ) и с ДС2 ( $p < 0,05$ ). Количество больных с ДС2 значительно больше по сравнению с количеством больных с ПС1 ( $p < 0,05$ ) и ПС2 ( $p < 0,001$ ). Количество больных с ПС1 больше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС2.*

Из рисунка видно, что через три месяца после введения стволовых клеток у больных с ИБС появились лица с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1 - от 24,4 до 31,4% всех больных) ( $p < 0,001$ ). До введения стволовых клеток и через месяц после введения среди больных с ИБС не было лиц с таким функциональным состоянием. Резко сократилось количество больных ПС2 до 11,1%-20% ( $p < 0,001$ ), где функциональное состояние сопровождается истощением симпатoadренальной системы. Отмечается снижение количества больных с длительным сохранением высокой степени активности симпатического отдела автономной нервной системы. У 20%-35,6% больных отмечается выраженная симпатикотония ( $p < 0,001$ ).

Характеристика показателей спектрального анализа ВСР с ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с ишемической болезнью сердца (ИБС) отражены в таблице 3.9.

**Таблица 3.9. – Характеристика показателей спектрального анализа ВСР с ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с ИБС**

П-ль ВСР	Функциональное состояние организма (ФСО)								P
	ДС1		ДС2		ПС1		ПС2		
	М±m	abc (%)	М±m	abc (%)	М±m	abc (%)	М±m	abc (%)	
TP (мс2)	1135±179 [956-1314]	16 (35,6)	881±74 [807-955]	11 (24,4)	751±55 [696-806]	9 (20)	582±112,5 [470-695]	9 (20)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,001 P4<0,05 P5<0,001 P6<0,05
HF (мс2)	688.5± 54.5 [634-743]	14 (31,1)	586.5±46.5 [540-633]	9 (20)	501.5± 37.5 [464-539]	14 (31,1)	425.5± 35.8 [388-463]	8 (17,8)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,001 P4>0,05 P5<0,001 P6<0,05
LF (мс2)	978±129 [849-1107]	16 (35,6)	763±85 [678-848]	9 (20)	623±54 [569-677]	12 (26,7)	488±68 [438-568]	8 (17,8)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,001 P4<0,05 P5<0,001 P6<0,05
VLF (мс2)	703±60 [643-763]	11 (24,4)	582±60 [522-642]	9 (20)	471±50 [421-521]	14 (31,1)	369 ± 51 [318-420]	11 (24,4)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,001 P4<0,05 P5<0,001 P6<0,05
LF /HF (y.e)	1.955± 0.145 [1,81-2,1]	14 (31,1)	2.305± 0.195 [2,11-2.5]	11 (24,4)	2.705± 0.195 [2,51- 2,9]	11 (24,4)	3.155± 0.245 [2,91-3,4]	9 (20)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,001 P4<0,05 P5<0,001 P6<0,05

Продолжение таблицы 3.9

HF (%)	23.5±2 [21.5-25.5]	9 (20)	19.7±1.7 [18-21.4]	9 (20)	16.9±1.0 [15.9-17.9]	13 (28,9)	14.1±1.7 [12.4-15.8]	14 (31,1)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,001 P4<0,05 P5<0,001 P6<0,05
LF (%)	68.6±5.1 [63.5-73.7]	12 (26,7)	79.9±6.1 [73.8-86]	12 (26,7)	94±7.0 [87-101]	11 (24,4)	110±8.0 [102-118]	10 (22,2)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,001 P4<0,05 P5<0,001 P6<0,05
VLf (%)	58.9±6.8 [52.1-65.7]	14 (31,1)	72.7±6.9 [65.8-79.6]	14 (31,1)	87.4±7.7 [79.7-95.1]	9 (20)	110.4±15.3 [95.2-125.9]	8 (17,8)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,001 P4<0,05 P5<0,001 P6<0,05

*Примечание: P1 – разница между ДС1 и ДС2; P2- между ДС1 и ПС1; P3- между ДС1 и ПС2; P4 – между ДС2 и ПС1; P5- между ДС2 и ПС2; P6 – между ПС1 и ПС2.*

*По состоянию ФСО: по значениям всех показателей спектрального анализа ВСР кол-во больных с ДС1 значительно больше, чем количество больных с ПС2 ( $p<0,001$ ), ПС1 ( $p<0,01$ ) и с ДС2 ( $p<0,01$ ). Количество больных с ДС2 практически не отличается по сравнению с количеством больных с ПС1 и ПС2. Статистическая значимость (по Q-критерию Кохрена ( $p<0,05$ )).*

Анализ показателей спектрального анализа ВСР с ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток у пациентов с ИБС в разных группах (ДС1, ДС2, ПС1, ПС2) позволяет оценить влияние данной терапии на сердечную функцию и регуляцию ритма у пациентов с разными предварительными состояниями. По всем показателям, кроме HF, группа ДС1 характеризуется увеличением значениями вариабельности ВСР по сравнению с ДС2 ( $P1<0,05$ ), ПС1 ( $P1<0,01$ ) и ПС2 ( $P3<0,001$ ), что указывает на улучшение адаптационных механизмов и регуляцию сердечного ритма после клеточной терапии.

У пациентов с преморбидными состояниями (ПС1 и ПС2) наблюдаются различные изменения в регуляции сердечного ритма. Показатели вариабельности высокой частоты (HF) указывают на сохранение парасимпатической активности у группы ДС1 ( $P1<0,05$ ), некоторое снижение активности у группы ДС2 ( $P2<0,01$ ) и снижение значений у групп ПС1 ( $P3<0,001$ ) и ПС2 ( $P1<0,05$ ). Снижение HF может свидетельствовать об

ухудшении парасимпатической активности у пациентов с ИБС, но введение стволовых клеток может компенсировать этот эффект. Показатели Вариабельности низкой частоты (LF) показывают баланс между симпатической и парасимпатической активностью у группы ДС1 ( $P1 < 0,05$ ), некоторое снижение симпатической активности у группы ДС2 ( $P2 < 0,01$ ), доминирование парасимпатической активности у групп ПС1 ( $P1 < 0,0001$ ) и ПС2 ( $P4 < 0,05$ ). Введение стволовых клеток может способствовать улучшению баланса между активностью симпатической и парасимпатической систем у пациентов с ИБС.

Показатели вариабельности очень низкой частоты (VLF) свидетельствуют о разной степени общей адаптации организма. У группы ДС1 и ДС2 ( $P3 < 0,001$ ) наблюдается более высокая общая адаптация, в то время как группы ПС1 и ПС2 ( $P6 < 0,05$ ) показывают сниженную адаптацию. Снижение VLF после введения стволовых клеток может указывать на нарушения в общей адаптации организма, особенно у пациентов с преморбидными состояниями. Показатель LF/HF указывает на баланс между симпатической и парасимпатической активностью. У группы ДС1 и ДС2 ( $P3 < 0,001$ ) этот баланс более умеренный, в то время как у групп ПС1 и ПС2 ( $P6 < 0,05$ ) наблюдается доминирование симпатической активности. Таким образом, наши исследования указывают на потенциал введения стволовых клеток для восстановления адаптационных механизмов у пациентов с ИБС, что проявляется в увеличении общей вариабельности сердечного ритма.

Процентное соотношение количества больных с ИБС по спектральным показателям через 3 месяца после клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО показывает, что по показателю HF (%), LF (%), VLF (%) группа ДС1 характеризуется высоким распределением ( $P < 0,05$ ). Группа ПС1 и ПС2 показывают высокие распределения ( $P < 0,01$ ) процентного содержания показателей HF(мс<sup>2</sup>), LF(мс<sup>2</sup>) и VLF(мс<sup>2</sup>), что может свидетельствовать о различиях в регуляции сердечного ритма, функциональном и преморбидными состояниями у пациентов с ИБС.

Таким образом, через три месяца после введения стволовых клеток у больных с ИБС появились лица с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1 - от 20 до 35,6% всех больных). До введения стволовых клеток и через месяц после введения среди больных с ИБС не было лиц с таким функциональным состоянием.

Резко сократилось количество больных до 17,8%-31,1% с функциональным состоянием с признаками истощения симпатoadренальной системы. Отмечается снижение больных до 20%-31,1% с достаточно длительной активностью симпатического отдела автономной нервной системы и увеличение до 20%-30,1% больных с высокой степенью симпатикотонии. Результаты наших исследований показывают, что по всем показателям ВСП у обследованных больных ИБС через 3 месяца после введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием, а также с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов.

До введения стволовых клеток по изучаемым показателям у части больных отмечалось преморбидное состояние с преобладанием неспецифических изменений с низким функциональным резервом, и адаптационными возможностями и низкой стрессоустойчивостью.

Через три месяца после введения стволовых клеток появились лица с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов. Больных с таким функциональным состоянием не было до введения стволовых клеток и через месяц после введения.

Дальнейшие исследования и мониторинг необходимы для более глубокого понимания механизмов воздействия стволовых клеток на сердечную функцию у пациентов с ИБС и определения оптимальных стратегий лечения.

Результаты сравнительного анализа усреднённых значений всех изучаемых показателей ВСП у больных с ИБС при различных ФСО до введения стволовых клеток, через один и три месяца после введения приведены в таблице 3.10.



**Таблица 3.10. - Средние результаты всех статистических, интегральных показателей и спектрального анализа ВСР у больных с ИБС при различных ФСО до введения стволовых клеток, через 1 и 3 месяца после клеточной терапии**

Ф С О	Больные с ишемической болезнью сердца									Р
	До клеточной терапии			Через 1 месяц после клеточной терапии			Через 3 месяца после клеточной терапии			
	Показатель вариативности сердечного ритма									
	Ст	Ин	Сп	Ст	Ин	Сп	Ст	Ин	Сп	
ОС(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
НС(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ДС1(%)	-	-	-	-	-	-	23,3	33,9	29,5	$P_6 < 0,001$
ДС2(%)				26,3	28,3	24,7	35,6	28,6	23,3	$p_3 < 0,01$ $p_5 < 0,001$
ПС1(%)	38,3	35,6	37,8	50,6	45,0	44,9	26,3	23,9	25,3	$p_2 < 0,001$
ПС2(%)	61,7	64,4	62,2	23,1	26,7	30,4	14,8	13,6	21,4	$p_1 < 0,001$ $p_4 < 0,001$

*Примечание: Ст.-статистические, Ин. -интегральные, Сп.-спектральные показатели. До клеточной терапии по всем показателям ВСР наибольшее количество больных с ПС2 ( $p_1 < 0,001$ ) по сравнению с данными больных с ПС1; через месяц после введения стволовых клеток наибольшее количество больных ( $p_2 < 0,001$ ) с ПС1 по сравнению с данными больных с ДС2 и ПС2. По показателям спектрального анализа ВСР количество больных с ДС2 меньше ( $p_3 < 0,01$ ), чем у больных с ПС2; через три месяца после введения стволовых клеток значительно уменьшаются ( $p_4 < 0,001$ ) количество больных с ПС2 по сравнению с другими функциональными состояниями; наибольшее количество больных с ДС2 ( $p_5 < 0,001$ ) по статистическим показателям и с ДС1 ( $P_6 < 0,001$ ) по интегральным показателям и спектральному анализу,  $p$ -статистическая значимость различия до, через 1 мес и через 3 месяца после лечения (по критерию Фридмана)  $p < 0,05$ .*

Из таблицы видно, что по значениям всех показателей спектрального анализа ВСР количество больных с ДС1 значительно больше, чем количество больных с ПС2 ( $p < 0,001$ ), ПС1 ( $p < 0,01$ ) и с ДС2 ( $p < 0,01$ ). Количество больных с ДС2 практически не отличаются по сравнению с количеством больных с ПС1 и ПС2. По результатам наших исследований до введения стволовых клеток, по мере увеличения срока после введения стволовых клеток отмечается улучшение функционального состояния организма (ФСО). До введения стволовых клеток по всем показателям ВСР наибольшее количество больных (от 61,7% до 64,4%) ( $p_1 < 0,001$ ) отмечается с ФСО, соответствующему преморбидному состоянию с

преобладанием специфических изменений с острыми и хроническими заболеваниями, с резким снижением функционального резерва, адаптационных возможностей и очень низкой стрессоустойчивостью. У остальной части больных (35,6%-38,3%) ( $p < 0,001$ ) отмечается преморбидное состояние с преобладанием неспецифических изменений со снижением функционального резерва, адаптационных возможностей и низкой стрессоустойчивостью. По всем изучаемым показателям ВСР до введения стволовых клеток нет больных с ФСО, соответствующие оптимальному (ОС) и нормальному состоянию (НС) организма; с умеренной ваготонией и нормотонией; с умеренным напряжением симпатического отдела автономной нервной системы; с длительным сохранением высокой степени симпатикотонии.

Через месяц после введения стволовых клеток по всем показателям ВСР отмечается резкое снижение ( $p < 0,001$ ) количества больных (от 61,7%-64,4% до 23,1%-о 30,4%) ( $p < 0,001$ ) с состоянием организма, соответствующему с истощением симпатoadренальной системы за счёт длительного сохранения высокой степени симпатикотонии. Значительно увеличивается ( $p < 0,001$ ) количество больных с ФСО, соответствующим преморбидному состоянию с преобладанием неспецифических изменений (от 35,6%-38,3% до 44,9%-50,6%) ( $p < 0,001$ ). У некоторых больных (24,7%-28,3%) ( $p < 0,01$ ) отмечается ФСО, соответствующее донозологическое состояние с высокой степенью симпатикотонии. Обращает внимание, что отсутствуют больные с оптимальным и нормальным состоянием с умеренной ваготонией и нормотонией; с умеренной симпатикотонией.

Через три месяца после введения стволовых клеток по всем показателям ВСР отмечается резкое снижение ( $p < 0,001$ ) количества больных (от 23,1%-30,4% до 13,6%-21,4%) ( $p < 0,001$ ) с ФСО, соответствующему состоянию с истощением симпатoadренальной системы и с высокой степенью симпатикотонии, низким функциональным резервом, адаптационными возможностями и стрессоустойчивостью ( $p < 0,001$ ). По статистическим показателям ВСР отмечается значительное увеличение ( $p < 0,01$ ) количество

больных с ФСО, соответствующие донозологическому состоянию с выраженным и перенапряжением регуляторным механизмов (от 23,3% до 35,6%). По интегральным показателям и спектральному анализу практически не изменяется ( $p>0,05$ ) количество больных с ФСО, соответствующим донозологическому состоянию с выражением и перенапряжением регуляторных механизмов (от 24,7%-28,3% до 23,3% до 28,6%) ( $p<0,05$ ). Через три месяца после введения стволовых клеток у некоторых больных (23,3%-33,9%) отмечается ФСО, соответствующему донозологическому состоянию с умеренным напряжением регуляторных механизмов. По всем изучаемым показателям ВСР через три месяца после введения стволовых клеток нет больных с ФСО, соответствующим оптимальному состоянию с высоким функциональным резервом и адаптационными возможностями, с высокой стрессоустойчивостью; нормальному состоянию с умеренным функциональным резервом и умеренной стрессоустойчивостью.

**3.5. Динамика функциональных состояний организма у больных с ОЗНК до введения стволовых клеток.** Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным статистическим показателям ВСР у больных с ОЗНК до введения стволовых клеток отражены в таблице 3.11.

**Таблица 3.11. – Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным статистическим показателям ВСР у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до введения стволовых клеток**

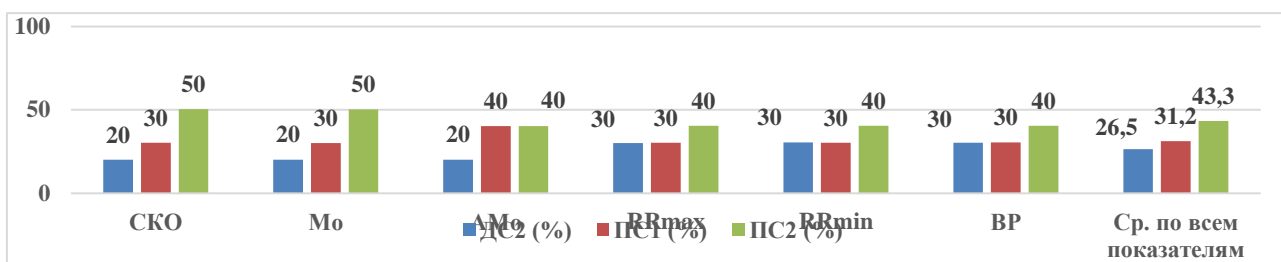
Показатель ВСР	Функциональное состояние организма						P
	ДС2		ПС1		ПС2		
	M±m	Диапазон	M±m	Диапазон	M±m	Диапазон	
СКО (с)	0,0355± 0,0045	0,031- 0,04	0,025± 0,0045	0,021- 0,03	0,015± 0,005	0,01- 0,02	p1<0.05 p2<0.05 p3<0.001

Mo (с)	0,655±0,045	0,61-0,7	0,555±0,045	0,51-0,6	0,45±0,05	0,4-0,5	p1<0.05 p2<0.05 p3<0.001
АМо (%)	45.5±4.5	41 - 50	55.5±4.5	51- 60	65.5±4.5	61 -70	p1<0.05 p2<0.05 p3<0.001
ВР (с)	0,155±0,045	0,11-0,2	0,08±0,02	0,06-0,1	0,0195±0,0395	0,059-0,02	p1<0.05 p2<0.001 p3>0.05

*Примечание: P1- разница показателей между ДС2 и ПС1; P2 – между ДС2 и ПС2; P3 – между ПС1 и ПС2.*

Как видно из таблицы, анализ функционального состояния организма (ФСО) у пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до введения стволовых клеток позволяет сделать следующие выводы: СКО имеет статистически значимое различие между группами: в группе ПС2 ( $p_3 < 0.001$ ) показывают более низкое СКО по сравнению с группами ПС1 и ДС2 ( $p_2 < 0.05$ ), что может указывать на более стабильный ритм сердца у последних, т.е. истощение функциональных резервов организма. ПС2 ( $p_3 < 0.001$ ) имеет более низкие значения Мо по сравнению с группами ПС1 и ДС2 ( $p_2 < 0.05$ ), что может отражать более высокий уровень активности симпатической нервной системы у пациентов с ОЗНК. Амплитуда моды (АМо) показывает статистически значимое различие между всеми тремя группами. Пациенты в группе ПС2 ( $p_3 < 0.001$ ) имеют более высокое значение АМо, что может указывать на более выраженную модуляцию сердечного ритма и более интенсивное воздействие вегетативной регуляции. Исходя из этих данных, можно предположить, что пациенты с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК) до введения стволовых клеток характеризуются разными изменениями в ФСО, связанными с доминированием активности симпатической нервной системы у группы ПС2. Эти изменения могут иметь важное значение для дальнейших методов лечения и мониторинга пациентов с ОЗНК.

Процентное соотношение количество больных с ОЗНК относящихся к соответствующим ФСО по параметрам статистических показателей до введения стволовых клеток отражены на рисунке 3.7.



**Рисунок 3.7. - Процентное соотношение количество больных с ОЗНК относящихся к соответствующим ФСО по параметрам статистических показателей до введения стволовых клеток**

*Примечание: по усредненным значениям всех статистических показателей ВСР количество больных с ПС2 значительно выше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС1 и ДС2. Количество больных с ДС2 значительно меньше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с количеством больных с ПС1.*

Из рисунка видно, что до введения стволовых клеток у больных с ОЗНК не отмечаются лица с функциональным состоянием ОС, НС, ДС1. Наибольшее количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений (ПС2 от 40% до 50%) ( $p < 0,001$ ), и с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений, острых и хронических болезнях (ПС1 от 30% до 40%) ( $p < 0,001$ ), Среди этих больных отмечаются лица с донозологическим состоянием с высоким напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (от 20% до 30%) ( $p < 0,05$ ),.

Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным интегральным показателям ВСР у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до введения стволовых клеток отражены в таблице 3.12.

**Таблица 3.12. - Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным интегральным показателям ВСР у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до введения стволовых клеток**

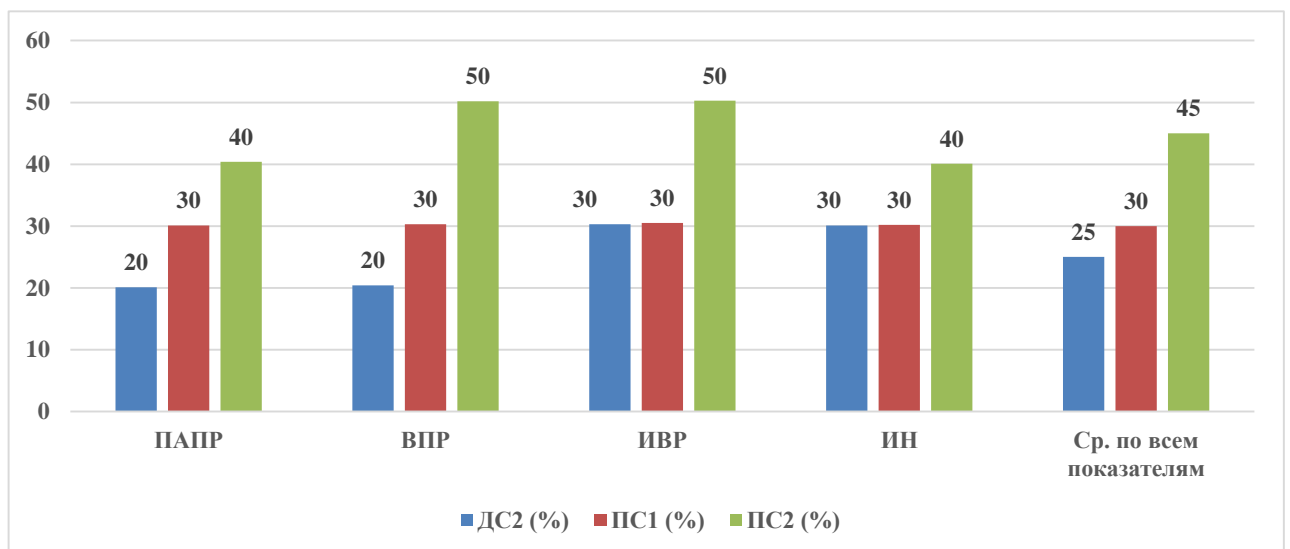
Показатель ВСР	Функциональное состояние организма			Р
	ДС2	ПС1	ПС2	
ИН(ед)	250.5±49.5 [201-300]	350,5±49,5 [301-400]	452±51 [401 -503]	p1<0.05 p2<0.001 p3<0.05
ВПР (ед)	20.05±2.45 [20,1-25]	27.55±2.45 [25,1-30]	34.05±3.95 [30,1-38]	p1<0.05 p2<0.001 p3<0.05

ИВР(ед)	1050.5±149.5 [901-1200]	1250,5±49,5 [1201-1300]	1350±50 [1300-1400]	p1<0.05 p2<0.001 p3<0.05
ПАПР(ед)	125.5±24.5 [101-150]	175,5±24,5 [151-200]	225.5±24.5 [201-250]	p1<0.05 p2<0.001 p3<0.05

Примечание: p1 – разница между ДС2 и ПС1; p2 – между ДС2 и ПС2; p3 – между ПС1 и ПС2. значения приведены в M±m и диапазоне [min-max].

Из таблицы видно, что по мере ухудшения функционального состояния организма все интегральные показатели увеличиваются: наименьшие значения показателей у обследованных с ДС2 (p2<0.001), у которых отмечается выраженное напряжение и перенапряжение регуляторных механизмов. Наибольшие значения отмечаются у обследованных с преморбидным состоянием со специфическими изменениями (p3<0.001).

Процентное соотношение количества больных с ОЗНК по интегральным показателям до клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО отражены на рисунке 3.8.



**Рисунок 3.8. – Процентное соотношение количества больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей по интегральным показателям до клеточной терапии, относящихся к соответствующим ФСО**

Примечание: по усредненным значениям всех интегральных показателей ВСП количество больных с ДС2 значительно меньше, чем количество больных с ПС2 (p<0,001), ПС1 (p<0,05). Наибольшее количество (p<0,001) больных с ПС2 по сравнению с данными ПС1 и ДС2.

Из рисунка видно, что до введения стволовых клеток у больных с ОЗНК не отмечаются лица с функциональным состоянием ОС, НС и ДС1. Наибольшее количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений (ПС2 от 40% до 50%) ( $p < 0,001$ ) и с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений, острых и хронических болезнях (ПС1 30%) ( $p < 0,05$ ). Среди этих больных отмечаются лица с донозологическим состоянием с высоким напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (от 20% до 30%) ( $p < 0,001$ ).

Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным показателям спектрального анализа ВСР у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК) отражены в таблице 3.13.

Из таблицы видно, что до введения стволовых клеток у больных с ОЗНК не отмечаются лица с функциональным состоянием ОС, НС и ДС1. Наибольшее количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений (ПС2 40% - 50%) и с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений, острых и хронических болезнях (ПС1 30%-40%) ( $p < 0,01$ ). Среди этих больных отмечаются лица с донозологическим состоянием с высоким напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (20%-30%), ( $p < 0,05$ ), (таблица 3.13).

**Таблица 3.13. – Характеристика показателей спектрального анализа ВСР с ФСО до введения стволовых клеток больным с ОЗНК**

П-тель ВСР	Функциональное состояние организма						P
	ДС2		ПС1		ПС2		
	M±m	abc (%)	M±m	abc (%)	M±m	abc (%)	
TP (мс2)	881±74 [807-955]	20 (2)	751±55 [696-806]	30 (3)	582±112,5 [470-695]	50 (5)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05
HF (мс2)	586.5± 46.5 [540-633]	30 (3)	501.5±37.5 [464-539]	30 (3)	425.5±35.8 [388-463]	40 (4)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05

Продолжение таблицы 3.13

LF (мс2)	763±85 [678-848]	20 (2)	623±4 [569-677]	30 (3)	488±68 [438-568]	50 (5)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05
VLF (мс2)	582±60 [522-642]	30 (3)	471±50 [421-521]	30 (3)	369 ± 51 [318-420]	40 (4)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05
LF/HF(y.e)	2.305± 0.195 [2,11-2.5]	20 (2)	2.705±0.195 [2,51- 2,9]	30 (3)	3.155±0.245 [2,91-3,4]	50 (5)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05
HF (%)	19.7±1.7 [18-21.4]	30 (3)	16.9±1.0 [15.9-17.9]	30 (3)	14.1±1.7 [12.4-15.8]	40 (4)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05
LF (%)	79.9±6.1 [73.8-86]	20 (2)	94±7.0 [87-101]	40 (4)	110±8.0 [102-118]	40 (4)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05
VLF (%)	72.7±6.9 [65.8- 79.6]	30 (3)	87.4±7.7 [79.7-95.1]	30 (3)	110.4±15.3 [95.2-125.9]	40 (4)	P1<0,05 P2<0,01 P3<0,05

*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по Q-критерию Кохрена); P1- разница между ДС2 и ПС1; P2- между ДС2 и ПС2; P3- между ПС1 и ПС2.*

*По количеству больных (%) в зависимости от показателей ВСР и ФСО: значительное количество больных с ПС2 ( $p<0,001$ ) по сравнению с данными ПС1 и ДС2. Количество больных с ДС2 значительно меньше, чем количество больных с ПС1 ( $p<0,001$ ).*

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что по всем показателям ВСР у обследованных больных ОЗНК до введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием, а также с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов. До введения стволовых клеток по изучаемым показателям у большей части больных отмечалось преморбидное состояние с преобладанием специфических изменений с очень низким функциональным резервом и адаптационными возможностями и очень низкой стрессоустойчивости. У меньшей части больных по изучаемым показателям отмечается преморбидное состояние с преобладанием неспецифических изменений и донозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов.



**3.6. Динамика функциональных состояний организма у больных с ОЗНК через 1 месяц после введения стволовых клеток.** Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным статистическим показателям ВСР у больных с ОЗНК отражены в таблице 3.14.

**Таблица 3.14. – Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным статистическим показателям ВСР у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей через 1 месяц после клеточной терапии**

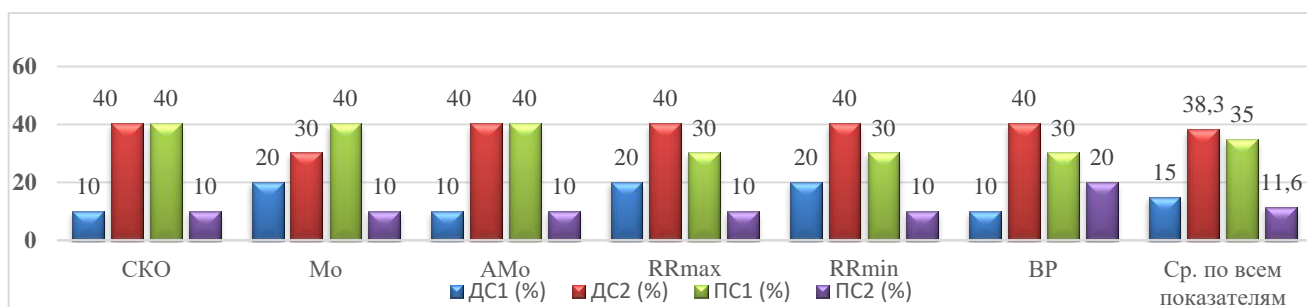
Показатель/ ВСР	Функциональное состояние организма (ФСО)				p
	ДС1	ДС2	ПС1	ПС2	
	Показатель вариативности сердечного ритма				
	M±m	M±m	M	M±m	
СКО (с)	0,045±0,0045 [0,041- 0,05]	0,0355±0,0045 [0,031- 0,04]	0,025±0,0045 [0,021- 0,03]	0.015±0,005 [0.01-0,02]	p1<0.05 p2<0.01 p3<0.001 p4<0.05 p5<0.01 p6<0,05
Мо (с)	0,755±0,045 [0,71-0,8]	0,655±0,045 [0,61-0,7]	0,555±0,045 [0,51-0,6]	0.45±0,05 [0.4-0,5]	p1<0.05 p2<0.01 p3<0.001 p4<0.05 p5<0.01 p6<0,05
АМо (%)	35.5±4.5 [31-40]	45.5±4.5 [41 -50]	55.5±4.5 [51- 60]	65.5±4.5 [61 -70]	p1<0.05 p2<0.01 p3<0.001 p4<0.05 p5<0.01 p6<0,05
ВР (с)	0,255±0,045 [0,21-0,3]	0,155±0,045 [0,11-0,2]	0,08±0,02 [0,06-0.1]	0.0195±0,0395 [0.059-0.02]	p1<0.05 p2<0.01 p3<0.001 p4<0.05 p5<0.01 p6<0,05

*Примечание: p1 – разница между ДС1 и ДС2; p2 – между ДС1 и ПС1; p3 – между ДС1 и ПС2; p4 – между ДС2 и ПС1; p5 – между ДС2 и ПС2; p6 – между ПС1 и ПС2.*

Из таблицы видно, сравнение показателей вариативности сердечного ритма (ВСР) между группами ДС1, ДС2, ПС1 и ПС2 показывает статистически значимые различия.

По мере ухудшения функционального состояния организма показатели СКО, Мо, ВР уменьшаются ( $p < 0.001$ ), а АМо увеличивается: самые высокие показатели СКР, Мо, ВР и самый низкий показатель АМо отмечаются у обследованных с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1) ( $p < 0.05$ ), что указывает на более стабильный ритм сердца, выраженную модуляцию сердечного ритма и интенсивное воздействие вегетативной регуляции, выраженную вариабельность ритма, и лучшей адаптации после клеточной терапии.

Таким образом, после клеточной терапии у пациентов с ОЗНК наблюдается улучшение параметров ВСР. Эти изменения могут способствовать более эффективному лечению и улучшению качества жизни у пациентов с ОЗНК после клеточной терапии. Процентное соотношение количества больных с ОЗНК по статистическим показателям через 1 месяц после клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО отражены на рисунке 3.9.



**Рисунок 3.9. – Процентное соотношение количества больных с ОЗНК по статистическим показателям через 1 месяц после клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО**

*Примечание: по усредненным значениям всех статистических показателей количество больных с ПС2 значительно меньше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС1, ДС2, ДС1. Количество больных с ДС2 практически не отличается от количества больных ПС1.*

Из рисунка видно, что через один месяц после введения стволовых клеток у больных с ОЗНК появились лица с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1 - от 10 до 20% всех больных) ( $p < 0,001$ ). До введения стволовых клеток среди больных ОЗНК не было лиц с таким функциональным состоянием. Резко сократилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений ПС2 (в

пределах 10%-20%)( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными до введения стволовых клеток. Несколько увеличилось количество больных с функциональным состоянием организма соответствующему донозологическому состоянию с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (в пределах 30%- 40%) ( $p < 0,001$ ). Таким образом, через месяц после введения стволовых клеток происходит улучшение функционального состояния организма за счет резкого сокращения количества больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений и увеличения числа больных с донозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов. Кроме того, через месяц после введения стволовых клеток определенное количество больных (в пределах 10%-20%) ( $p < 0,001$ ) перешли на уровень донозологического состояния с умеренным напряжением регуляторных механизмов. Характеристика результатов ФСО по основным интегральным показателям ВСР у больных с ОЗНК через 1 месяц после клеточной терапии отражены в таблице 3.15.

**Таблица 3.15. - Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным интегральным показателям ВСР у больных с ОЗНК через 1 месяц после клеточной терапии**

Показатель/ ВСР	Функциональное состояние организма (ФСО)				p
	ДС1	ДС2	ПС1	ПС2	
	Показатель вариативности сердечного ритма				
	M±m	M±m	M±m	M±m	
ИН(ед)	150.5±49.5 [101-200]	250.5±49.5 [201-300]	350,5±49,5 [301-400]	452±51 [401 -503]	p1<0.05 p2<0.01 p3<0.001 p4<0.05 p5<0.05 p6<0,05
ВПП (ед)	17.55±2.45 [15,1-20]	20.05±2.45 [20,1-25]	27.55±2.45 [25,1-30]	34.05±3.95 [30,1-38]	p1<0.05 p2<0.01 p3<0.001 p4<0.05 p5<0.05 p6<0,05

ИВР(ед)	625.5±274.5 [351-900]	1050.5±149.5 [901-1200]	1250,5±49,5 [1201-1300]	1350±50 [1300-1400]	p1<0.05 p2<0.01 p3<0.001 p4<0.05 p5<0.05 p6<0,05
ПАПР(ед)	75.5±24.5 [51-100]	125.5±24.5 [101-150]	175,5±24,5 [151-200]	125.5±24.5 [201-250]	p1<0.05 p2<0.01 p3<0.001 p4<0.05 p5<0.05 p6<0,05

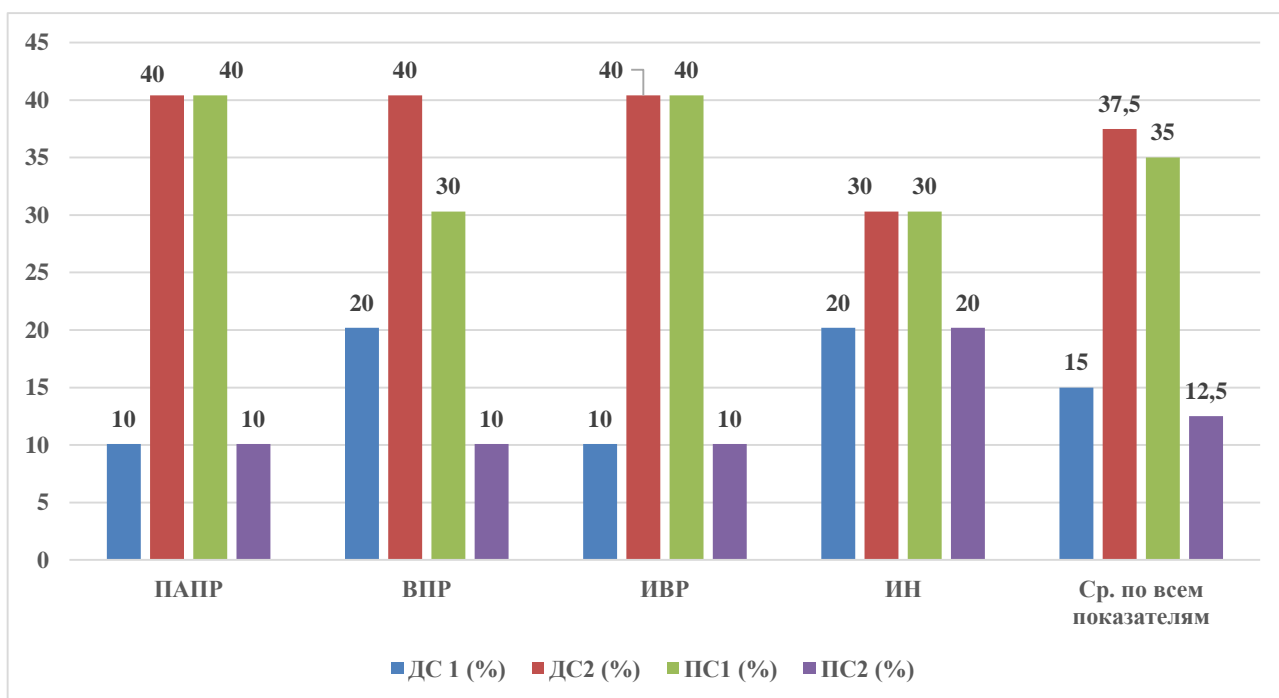
*Примечание:* p1 – разница между ДС1 и ДС2; p2 – между ДС1 и ПС1; p3 – между ДС1 и ПС2; p4 – между ДС2 и ПС1; p5 – между ДС2 и ПС2; p6 – между ПС1 и ПС2 p - статистическая значимость различия показателей между группами (по Q-критерию Кохрена) при  $p < 0.05$ .

Как видно из таблицы, у больных с ОЗНК через 1 месяц после клеточной терапии все интегральные показатели показывают улучшение в динамике.

Все показатели статистически увеличились после клеточной терапии ( $p1 < 0.05$ ,  $p2 < 0.01$ ,  $p3 < 0.001$ ,  $p4 < 0.05$ ,  $p5 < 0.05$ ,  $p6 < 0,05$ ), что указывает на восстановление функционального состояния организма и улучшение работы сердечно-сосудистой системы после терапии.

Таким образом, клеточная терапия у пациентов с ОЗНК через 1 месяц может привести к улучшению интегральных показателей ВСР, что может быть связано с более стабильной работой сердечно-сосудистой системы, регуляцией вегетативной нервной системы, а также повышенной стрессоустойчивостью и адаптацией организма к терапии СЛ 133+. Эти изменения способствуют улучшению функционального состояния организма пациентов после клеточной терапии.

Процентное соотношение количества больных с ОЗНК по интегральным показателям через 1 месяц после клеточной терапии относящихся к соответствующим функциональным состояниям организма (ФСО) отражены на рисунке 3.10.



**Рисунок 3.10. - Процентное соотношение количества больных с ОЗНК по интегральным показателям через 1 месяц после клеточной терапии относящихся к соответствующим ФСО**

*Примечание: по усредненным значениям всех интегральных показателей количество больных с ДС2 значительно больше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС2 и ДС1 и практически не отличается от количества больных с ПС1.*

Из рисунка видно, что через один месяц после введения стволовых клеток у больных с ОЗНК появились лица с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1 - от 10% до 20% всех больных) ( $p < 0,001$ ).

До введения стволовых клеток среди больных не было лиц с таким функциональным состоянием.

Практически не изменилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений. Резко увеличилось количество больных с донозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (в пределах 30%-40%) ( $p < 0,001$ ).

Характеристика больных с ОЗНК через 1 месяц после введения стволовых клеток в зависимости от спектральных показателей ВСП отражены в таблице 3.16.

**Таблица 3.16. – Характеристика больных с ОЗНК через 1 месяц после введения стволовых клеток в зависимости от спектральных показателей ВСР**

П-ль ВСР	Функциональное состояние организма								Всего абс (%)	P
	ДС1		ДС2		ПС1		ПС2			
	M±m	абс (%)	M±m	абс (%)	M±m	абс (%)	M±m	абс (%)		
TP (мс2)	1135 ±179 [956- 1314]	10 (1)	881± 74 [807- 955]	40 (4)	751± 55 [696- 806]	40 (4)	582± 112,5 [470- 695]	10 (1)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
HF (мс2)	688.5 ±4.5 [634- 743]	20 (2)	586.5 ±46.5 [540- 633]	40 (4)	501.5± 37.5 [464- 539]	40 (4)	425.5± 35.8 [388- 463]	10 (1)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
LF (мс2)	978± 129 [849- 1107]	10 (1)	763± 85 [678- 848]	30 (3)	623±4 [569- 677]	40 (4)	488±68 [438- 568]	20 (2)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
VLF (мс2)	703± 60 [643- 763]	10 (1)	582± 60 [522- 642]	30 (3)	471± 50 [421- 521]	40 (4)	369 ± 51 [318- 420]	20 (2)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
LF/H F (y.e)	1.955 ± 0.145 [1,81- 2,1]	10 (1)	2.305 ± 0.195 [2,11- 2.5]	30 (3)	2.705± 0.195 [2,51- 2,9]	40 (4)	3.155± 0.245 [2,91- 3,4]	20 (2)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
HF (%)	23.5± 2 [21.5- 25.5]	10 (1)	19.7± 1.7 [18- 21.4]	30 (3)	16.9± 1.0 [15.9- 17.9]	40 (4)	14.1± 1.7 [12.4- 15.8]	20 (2)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05

Продолжение таблицы 3.16

LF (%)	68.6 ±5.1 [63.5 - 73.7]	10 (1)	79.9± 6.1 [73.8-86]	30 (3)	94±7.0 [87-101]	40 (4)	110± 8.0 [102-118]	20 (2)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
VLF (%)	58.9 ±6.8 [52.1 - 65.7]	10 (1)	72.7± 6.9 [65.8-79.6]	30 (3)	87.4± 7.7 [79.7-95.1]	40 (4)	110.4± 15.3 [95.2-125.9]	20 (2)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05

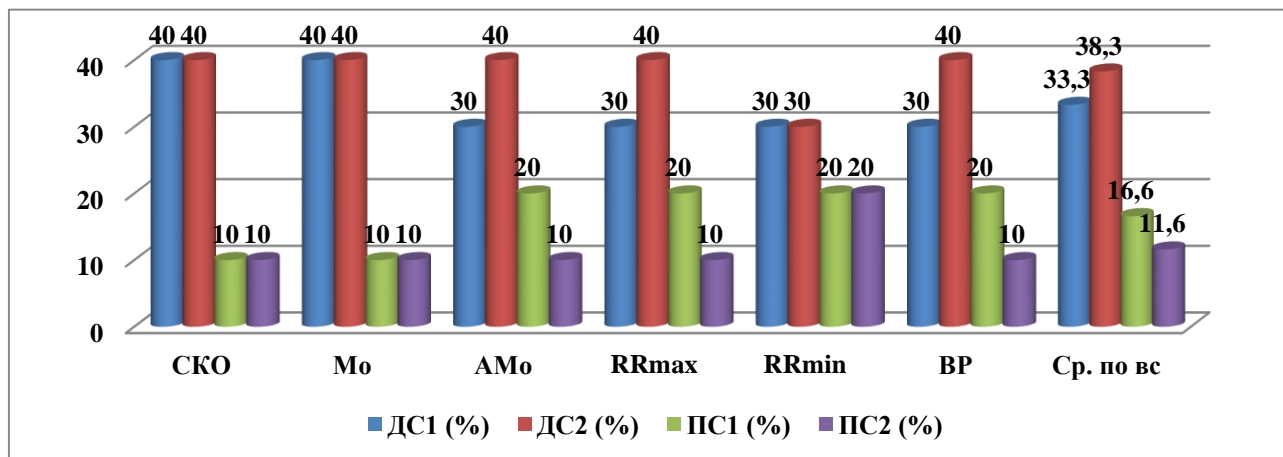
Примечание: *p* – статистическая значимость различия показателей между группами больных с ДС1, ДС2, ПС1, ПС2 (по *Q*-критерию Кохрена ( $p < 0.05$ )). *p*1- между ДС1 и ДС2; *p*2- между ДС2 и ПС1; *p*3- между ПС1 и ПС2; *p*4- между ДС1 и ПС1; *p*5- между ДС1 и ПС2.

Из таблицы видно, что через один месяц после введения стволовых клеток у больных с ОЗНК появились лица с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1 - от 10% до 20% всех больных) ( $p < 0,001$ ). До введения стволовых клеток среди больных не было лиц с таким функциональным состоянием. Резко сократилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений ПС2 ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными до введения стволовых клеток. Практически не изменилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений. Отмечается значительное увеличение количества больных с доозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что по всем показателям ВСР у обследованных больных ОЗНК через месяц после введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием. Отмечаются лица с донозологическим состоянием с умеренной симпатикотонией, чего не отмечалось до введения стволовых клеток ( $p < 0.001$ ).

Установлено резкое снижение больных с истощением симпатoadренальной системы ( $p < 0.01$ ). Отмечено увеличение больных с выраженной симпатикотонией ( $p < 0.001$ ).

**3.7. Динамика функциональных состояний организма у больных с ОЗНК через 3 месяца после введения стволовых клеток.** Характеристика функционального состояния организма (ФСО) по основным статистическим показателям ВСР у больных с ОЗНК отражены на рисунке 3.11.



**Рисунок 3.11. – Характеристика статистических показателей ВСР и ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с ОЗНК**

*Примечание: по усредненным значениям всех статистических показателей ВСР количество больных с ПС2 значительно меньше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС1, ДС2 и ДС1. Количество больных с ДС2 значительно больше по сравнению с количеством больных с ПС2, ПС1 ( $p < 0,01$ ) и ДС1 ( $p < 0,05$ ) и количество больных с ДС1 больше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС2 и ПС1.*

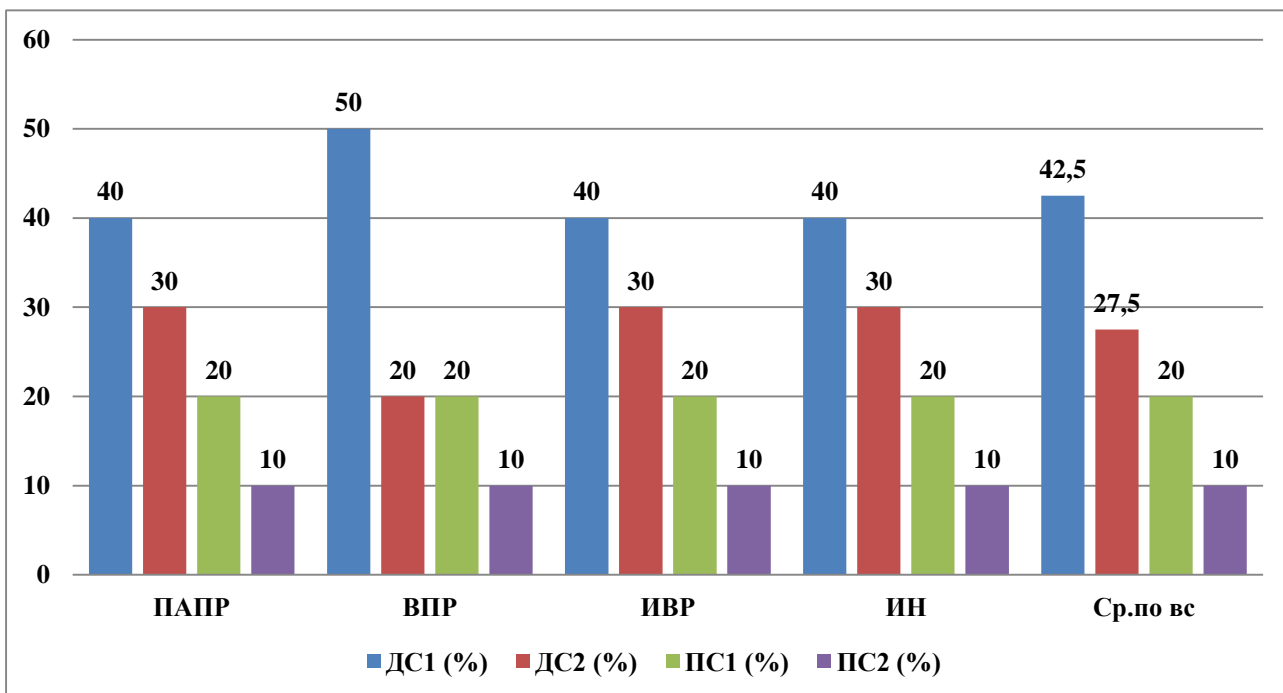
Из рисунка видно, что через 3 месяца после введения стволовых клеток у больных с ОЗНК резко увеличилось количество лиц с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (30%-40%) ( $p < 0,001$ ), и больных с донозологическим состоянием с выраженным и резко выраженным напряжением регуляторных механизмов (30%-40%) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, через 3 месяца после введения стволовых клеток происходит улучшение функционального состояния организма за счет резкого сокращения количества больных с истощением симпатoadренальной системы ( $p < 0,001$ ) и длительной симпатикотонией ( $p < 0,001$ ). Отмечено увеличение количества больных с с выраженной симпатикотонией ( $p < 0,001$ ). Кроме того, через 3 месяца после введения стволовых клеток определенное количество больных (в пределах 30%-40%) ( $p < 0,001$ ) перешли на уровень



донозологического состояния с умеренным напряжением регуляторных механизмов.

Анализ результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным интегральным показателям ВСР у больных с ОЗНК отражены на рисунке 3.12.



**Рисунок 3.12. – Характеристика интегральных показателей ВСР и ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с ОЗНК**

*Примечание: по усредненным значениям всех интегральных показателей ВСР количество больных с ДС1 значительно больше ( $p < 0,001$ ), чем количество больных с ПС2, ПС1 и с ДС2. Количество больных с ДС2 значительно больше по сравнению с количеством больных с ПС1 ( $p < 0,01$ ) и ПС2 ( $p < 0,001$ ).*

Из рисунка видно, что через шесть месяцев после введения стволовых клеток у больных с ОЗНК увеличилось ( $p < 0,001$ ) количество лиц с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1 - от 40 до 50% всех больных). Установлено резкое сокращение ( $p < 0,001$ ) количества больных (до 10%) с истощением симпатoadренальной системы и с длительным сохранением высокой степени симпатикотонии ( $p < 0,001$ ) (до 20%). Отмечено увеличение ( $p < 0,001$ ) количества больных с высокой степенью симпатикотонии (до 20%-30%).

Анализ результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным показателям спектрального анализа ВСР у больных с сосудистыми заболеваниями отражены в таблице 3.17.

**Таблица 3.17. – Характеристика показателей спектрального анализа ВСР и ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с ОЗНК**

По-ль ВСР	Функциональное состояние организма								всего	P
	ДС1		ДС2		ПС1		ПС2			
	M±m	abc (%)	M±m	abc (%)	M±m	abc (%)	M±m	abc (%)		
TP (мс2)	1135± 179 [956- 1314]	5 (50)	881±74 [807- 955]	3 (30)	751± 55 [696- 806]	1 (10)	582± 112,5 [470- 695]	1 (10)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
HF (мс2)	688.5± 4.5 [634- 743]	4 (40)	586.5± 46.5 [540- 633]	3 (30)	501.5± 37.5 [464- 539]	2 (20)	425.5± 35.8 [388- 463]	1 (10)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
LF (мс2)	978± 129 [849- 1107]	5 (50)	763±85 [678- 848]	3 (30)	623±4 [569- 677]	1 (10)	488±68 [438- 568]	1 (10)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
VLF (мс2)	703±60 [643- 763]	4 (40)	582±60 [522- 642]	3 (30)	471±50 [421- 521]	2 (20)	369 ± 51 [318- 420]	1 (10)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
LF/HF (y.e)	1.955± 0.145 [1,81- 2,1]	4 (40)	2.305± 0.195 [2,11- 2.5]	3 (30)	2.705± 0.195 [2,51- 2,9]	2 (20)	3.155± 0.245 [2,91- 3,4]	1 (10)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
HF (%)	23.5±2 [21.5- 25.5]	4 (40)	19.7±1.7 [18-21.4]	3 (30)	16.9± 1.0 [15.9- 17.9]	2 (20)	14.1± 1.7 [12.4- 15.8]	1 (10)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05

LF (%)	68.6±5.1 [63.5-73.7]	4 (40)	79.9±6.1 [73.8-86]	3 (30)	94±7.0 [87-101]	2 (20)	110±8.0 [102-118]	1 (10)	10 (100)	p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05
VLF (%)	58.9±6.8 [52.1-65.7]	4 (40)	72.7±6.9 [65.8-79.6]	4 (40)	87.4±7.7 [79.7-95.1]	1 (10)	110.4±15.3 [95.2-125.9]	1 (10)		p1<0,05 p2<0,01 p3<0,001 p4<0,05 p5<0,01 p6>0,05

*Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Q-критерию Кохрена); p1- между ДС1 и ДС2; p2- между ДС1 и ПС1; p3- между ДС1 и ПС2; p4- между ДС2 и ПС1; p5- между ДС2и ПС2; p6 – между ПС1 и ПС2.*

*По ФСО: количество больных с ДС1 значительно больше ( $p<0,001$ ), чем количество больных с ПС2 ПС1 и ДС2. Количество больных с ДС2 значительно больше ( $p<0,001$ ), по сравнению с количеством больных с ПС1и ПС2.*

Из таблицы видно, что через три месяца после введения стволовых клеток у больных с сосудистыми заболеваниями резко увеличились ( $p<0.001$ ) количество лиц с донозологически состоянием с умеренным напряжением (40%-50%), выраженным и перенапряжением (30%-40%) ( $p<0.001$ ) регуляторных механизмов. Резко сократилось ( $p<0.001$ ) количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических (10%) и неспецифических ( $p<0.001$ ) (10%-20%) изменений.

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что по всем показателям ВСР у обследованных больных ОЗНК через 3 месяца после введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием. Резко увеличиваются ( $p<0.001$ ) количество больных с донозологическим состоянием с умеренным напряжением, выраженным и резко выраженным напряжением регуляторных механизмов с резким уменьшением количества больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических и неспецифических реакций. Результаты сравнительного анализа усреднённых значений всех изучаемых показателей ВСР у больных с ОЗНК при различных ФСО до введения стволовых клеток, через один и три месяца после введения приведены в таблице 3.18.

**Таблица 3.18. - Средние результаты всех статистических, интегральных показателей и спектрального анализа ВСР у больных с ОЗНК при различных ФСО до введения стволовых клеток, через 1 и 3 месяца после введения**

ФСО	Больные с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей								
	До клеточной терапии			Через 1 месяц после клеточной терапии			Через 3 месяца после клеточной терапии		
	Показатель вариативности сердечного ритма								
	Ст	Ин	Спект	Ст	Ин	Спект	Ст	Ин	Спект
ОС (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
НС(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ДС1(%)				15,0	15,0	10,1	33,33	42,5*	42,5*
ДС2(%)	26,5	25	25,0	38,33*	37,5*	32,5*	38,33***	27,5**	31,25**
ПС1(%)	31,2**	30**	31,3**	35,0***	35,0***	40,0**	16,67***	20,0***	16,25***
ПС2(%)	42,3***	45***	43,75***	11,67	12,5	17,4	11,67	10,0	10,0

*Примечание: Ст – статистические, Ин- интегральные и Спект- спектральные показатели. По усреднённым показателям ВСР до клеточной терапии наибольшее количество ( $p < 0,001$ ) больных с ПС2 по сравнению с ПС1 и ДС2, а больных с ПС1 больше ( $p < 0,05$ ), чем с ДС2. Через месяц после введения стволовых клеток значительно меньше ( $p < 0,001$ ) больных с ПС2 по сравнению с данными ПС1 и ДС2. Через три месяца после введения стволовых клеток значительно увеличивается количество больных ( $p < 0,001$ ) с ДС2 и ДС1 по сравнению с данными ПС1 и ПС2.*

*\*-статистическая значимость между ДС1 и ДС2; \*\*- между ДС2 и ПС1; \*\*\*- между ПС1 и ПС2.*

Из таблицы видно, что по мере увеличения срока после ведения стволовых клеток отмечается улучшение ( $p < 0.001$ ) функционального состояния организма (ФСО).

До введения стволовых клеток по всем показателям ВСР наибольшее количество больных ( $p < 0.001$ ) отмечается с ФСО, соответствующему преморбидному состоянию с преобладанием специфических изменений с острыми и хроническими заболеваниями, с резким снижением функционального резерва, адаптационных возможностей и очень низкой стрессоустойчивостью. У остальной части больных отмечается преморбидное состояние с преобладанием

неспецифических изменений со снижением функционального резерва, адаптационных возможностей и низкой стрессоустойчивостью (30%-31,3%), также с донозологическим состоянием с высокой степенью симпатикотонии (25%-26,5%). Не отмечено больных с умеренной ваготонией и нормотонией, высокими адаптационными возможностями, с высокой стрессоустойчивостью; нормальному состоянию с нормальным функциональным резервом и стрессоустойчивостью; донозологическому состоянию с умеренным напряжением регуляторных механизмов, снижением функционального резерва, адаптационных возможностей; с длительным сохранением высокой степени симпатикотонии со сниженными адаптационными возможностями организма и выраженным снижением стрессоустойчивости.

Через месяц после введения стволовых клеток по всем показателям ВСР отмечается резкое снижение ( $p < 0,001$ ) количества больных (от 61,7%-64,4% до 23,1%-о 30,4%) с истощением симпатoadреналовой системы.

Увеличивается ( $p < 0,05$ ) количество больных с ФСО, соответствующим преморбидному состоянию с преобладанием неспецифических изменений (от 30,6%-31,3% до 35%-40%).

Отмечается значительное увеличение ( $p < 0,001$ ) больных с ДС2 (от 25%-26,5% до 32,5%-38,3%). Через месяц после введения стволовых клеток у некоторых больных (10,1%-15%) ( $p < 0,001$ ) отмечается ФСО, соответствующему донозологическому состоянию с умеренной симпатикотонией. Через месяц после клеточной терапии отсутствуют больные с умеренной ваготонией с высокими адаптационными возможностями, с высокой стрессоустойчивостью; нормальному состоянию с нормальным функциональным резервом и стрессоустойчивостью.

Через три месяца после введения стволовых клеток по спектральному анализу ВСР значительно уменьшается ( $p < 0,01$ ) количество больных с ПС2 (17,4% до 10,0%), а по остальным показателям остаётся на прежнем уровне, соответствующему результату через месяц после введения стволовых клеток. Количество больных с ПС1 резко уменьшается ( $p < 0,001$ ) от 35%-40% до 16,2%-

20%. Количество больных с ДС2 по статистическим показателям и спектральному анализу не изменяется, по интегральному уменьшается ( $p < 0,001$ ) от 37,5% до 27,5%. Количество больных с ДС1 резко увеличивается ( $p < 0,001$ ) от 10,1%-15% до 33,3%-42,4%.

По всем изучаемым показателям ВСР через три месяца после введения стволовых клеток нет больных с ФОС, соответствующие оптимальному состоянию с высоким функциональным резервом и адаптационными возможностями, с высокой стрессоустойчивостью; нормальному состоянию, с нормальным функциональным резервом и стрессоустойчивостью.

**3.8. Динамика функциональных состояний организма у больных с циррозом печени до введения стволовых клеток.** Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным статистическим показателям ВСР у больных с циррозом печени до введения стволовых клеток отражены в таблице 3.19.

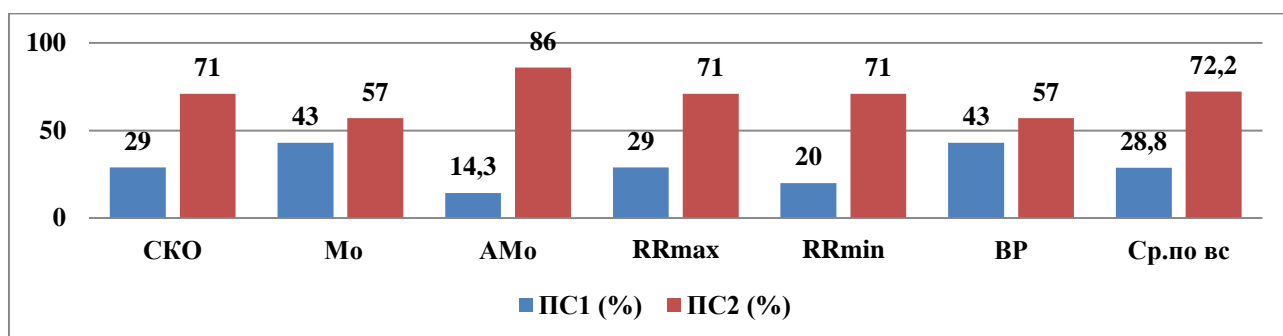
**Таблица 3.19. - Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным статистическим показателям ВСР у больных с циррозом печени до введения стволовых клеток**

Показатель ВСР	Функциональное состояние организма				P
	ПС1		ПС2		
	М±m	Диапазон	М±m	Диапазон	
СКО(с)	0,025±0,0045	0,021- 0,03	0.015±0,005	0.01-0,02	P<0.05
Мо(с)	0,555±0,045	0,51-0,6	0.45±0,05	0.4-0,5	P<0.05
АМо(%)	55.5±4.5	51- 60	65.5±4.5	61 -70	P<0.01
ВР(с)	0,08±0,02	0,06-0,1	0.0195±0,0395	0.059-0.02	P<0.05

*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна Уитни) при  $p < 0.05$ .*

Из таблицы видно, что до введения стволовых клеток у больных с циррозом печени не отмечаются лица с функциональным состоянием ОС, НС, ДС1 и ДС2. Отмечаются только больные с ФСО ПС1 и ПС2, что говорит о напряжении симпатического влияния вегетативной нервной системы.

Процентное соотношение количество больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам статистических показателей до введения стволовых клеток отражены на рисунке 3.13.



**Рисунок 3.13. - Процентное соотношение количество больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам статистических показателей до введения стволовых клеток**

*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по Q-критерию Кохрена); по усредненным значениям всех статистических показателей ВСП значительное количество больных с PC2 ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными PC1.*

Как видно из рисунка наибольшее ( $p < 0.001$ ) количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений (PC2 от 57% до 86%) и с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (PC1 от 14,3% до 43%) ( $p < 0.001$ ).

Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным интегральным показателям ВСП у больных с циррозом печени до введения стволовых клеток отражены в таблице 3.20.

**Таблица 3.20. - Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным интегральным показателям ВСП у больных с циррозом печени до введения стволовых клеток**

Показатель ВСП	Функциональное состояние организма				P
	PC1		PC2		
	M±m	Диапазон	M±m	Диапазон	
ИН(ед)	350,5±49,5	301-400	452±51	401 -503	P<0.05

ВПР (ед)	27.55±2.45	25,1-30	34.05±3.95	30,1-38	P<0.05
ИВР(ед)	1250,5±49,5	1201-1300	1350±50	1300-1400	P>0.05
ПАПР(ед)	175,5±24,5	151-200	125.5±24.5	201-250	P<0.05

*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна Уитни) при p<0.05.*

Из таблицы видно, на основе анализа интегральных показателей variability сердечного ритма (ВСР) у больных с циррозом печени можно сделать следующие выводы: ИН у больных с циррозом печени увеличен в группе с ПС2 (P<0.05), что свидетельствует о нарушении функционального состояния организма и дисрегуляции сердечно-сосудистой системы и может быть связано с патологическими изменениями в печени и её функциональной недостаточностью.

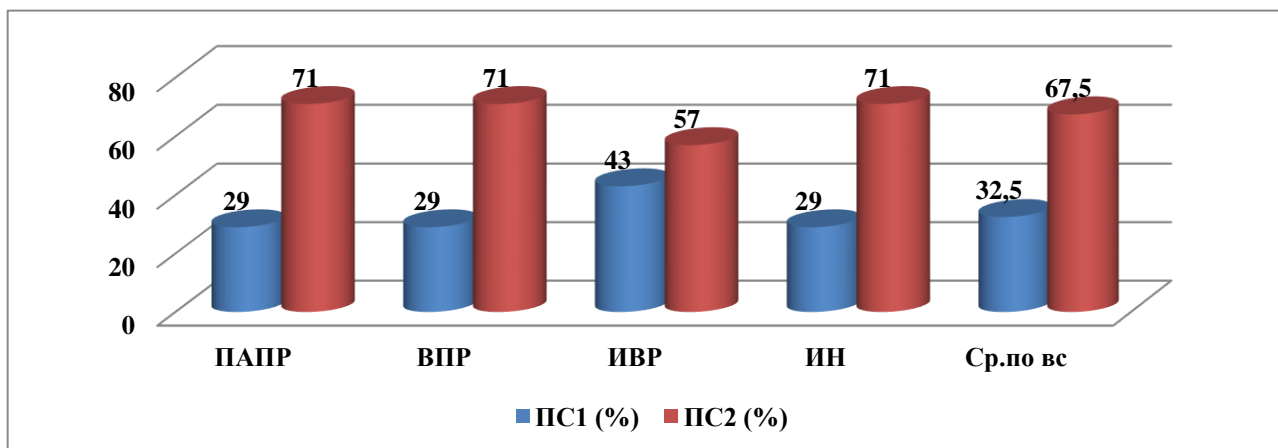
ВПР также свидетельствует о нарушениях в вегетативной нервной системе и общего стрессового воздействия на организм при данном заболевании. ИВР не показывает статистически значимых различий между группами больных. Возможно, что вегетативная регуляция сердечной деятельности остается относительно стабильной в контексте цирроза печени. ПАПР снижен у больных с циррозом печени, что может свидетельствовать о низкой стрессоустойчивости и адаптации организма к различным воздействиям.

Предполагаемые причины этих изменений могут быть связаны с патологическими процессами в печени, которые влияют на функционирование других органов и систем, включая сердечно-сосудистую систему. Нарушения вегетативной регуляции и снижение адаптационных возможностей могут также быть результатом системных изменений в организме при циррозе печени.

Таким образом, больные циррозом печени характеризуются изменениями в интегральных показателях ВСР, которые свидетельствуют о нарушениях функционального состояния организма и его способности адаптироваться к различным стрессовым воздействиям. Процентное соотношение количество больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам



интегральных показателей до введения стволовых клеток отражены на рисунке 3.14.



**Рисунок 3.14. - Процентное соотношение количество больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам интегральных показателей до введения стволовых клеток**

*Примечание: Примечание: количество больных с ПС2 значительно больше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными больных с ПС1.*

Из рисунка видно, что до введения стволовых клеток у больных с циррозом печени не отмечаются лица с функциональным состоянием ОС, НС, ДС1 и ДС2. Наибольшее ( $p < 0,001$ ) количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений (ПС2 от 57% до 71%) и с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (ПС1 от 29% до 43%) ( $p < 0,001$ ).

Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным показателям спектрального анализа ВСР у больных с циррозом печени отражены в таблице 3.21.

**Таблица 3.21. - Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным показателям спектрального анализа ВСР у больных с циррозом печени до введения стволовых клеток**

Показатель ВСР	Функциональное состояние организма				P
	ПС1		ПС2		
	М±m	Диапазон	М±m	Диапазон	
TP (мс2)	751±55	696-806	582±112,5	470-695	P<0.05

HF (мс2)	501.5±37.5	464-539	425.5±35.8	388-463	P<0.05
LF (мс2)	623±54	569-677	488±68	438-568	P<0.01
VLF(мс2)	471±50	421-521	369 ± 51	318-420	P<.05
LF/HF	2.705±0.195	2,51- 2,9	3.155±0.245	2,91-3,4	P<0.01
HF (%)	16.9±1.0	15.9-17.9	14.1±1.7	12.4-15.8	P<0.05
LF (%)	94±7.0	87-101	110±8.0	102-118	P<0.05
VLF (%)	87.4±7.7	79.7-95.1	110.4±15.3	95.2-125.9	P<0.05

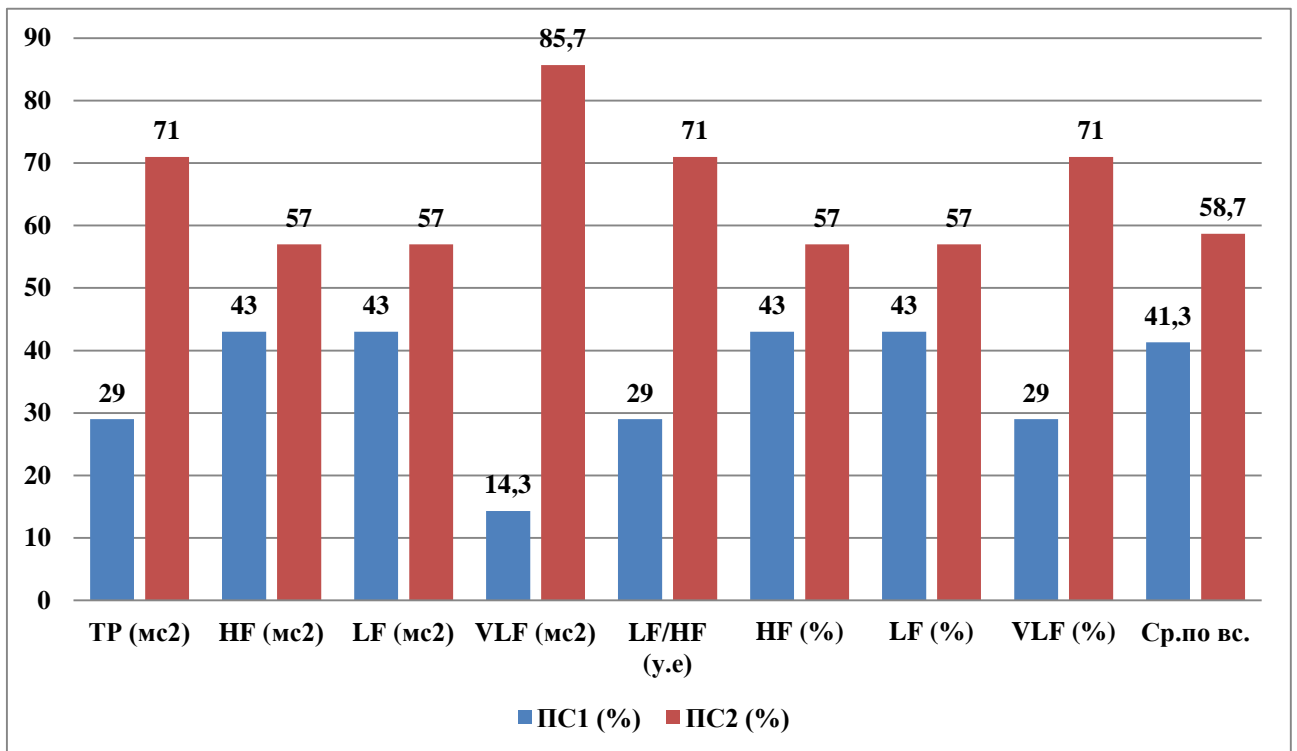
*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по Q-критерию Кохрена) при p<0.05.*

Из таблицы видно, что все показатели спектрального анализа как в группе ПС1 так и ПС2 демонстрируют на снижение общей адаптационной способности сердечно-сосудистой системы у этих пациентов ( TP P<0.05), о нарушении парасимпатической и симпатической активности (HF P<0.05) и LF (P<0.01), VLF (P<.05), LF/HF (P<0.01), что указывает на истощение регуляторных механизмов у пациентов с циррозом печени.

Патологические процессы в печени могут воздействовать на нейроэндокринные механизмы, ответственные за регуляцию сердечно-сосудистой системы, что в свою очередь приводят к изменениям в показателях ВСР, отражающим общее функциональное состояние организма.

Таким образом, у больных с циррозом печени наблюдаются выраженные изменения в параметрах спектрального анализа ВСР, свидетельствующие о нарушениях в регуляции сердечной деятельности и общего функционального состояния организма.

Процентное соотношение количества больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам спектральных показателей до введения стволовых клеток отражены на рис 3.15.



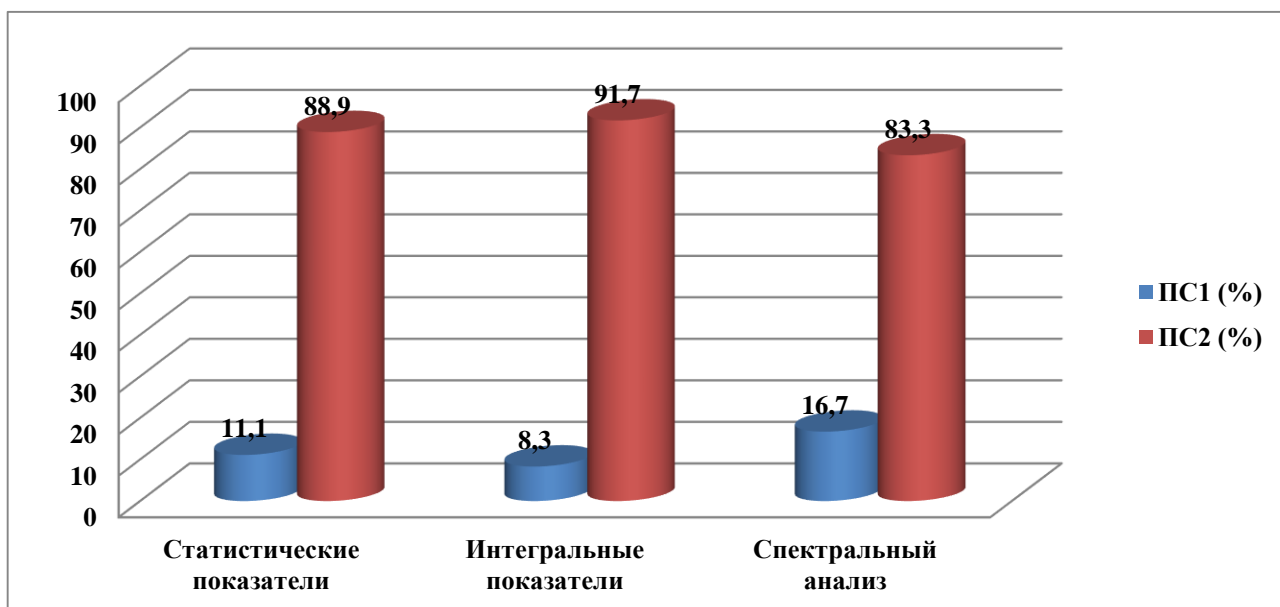
**Рисунок 3.15. – Процентное соотношение количества больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам спектральных показателей до введения стволовых клеток**

*Примечание: количество больных с PC2 значительно больше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными больных с PC1.*

Из рисунка видно, что до введения стволовых клеток у больных с циррозом печени не отмечаются лица с функциональным состоянием ОС, НС, ДС1 и ДС2. Наибольшее ( $p < 0,001$ ) количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений (PC2 от 57% до 85,7%) с очень низким функциональным резервом и адаптационными возможностями и очень низкой стрессоустойчивости и на втором месте с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (PC1 от 14,3% до 43%) ( $p < 0,001$ ). Таким образом, результаты наших исследований показывают, что по всем показателям ВСР у обследованных больных циррозом печени до введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием, с донологическим состоянием с умеренным напряжением, выраженным и перенапряжением регуляторных механизмов.

Следует отметить, что через две недели после введения стволовых клеток у троих больных был летальный исход.

Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по статистическим, интегральным показателям и спектральному анализу ВСР больных циррозом печени с летальным исходом до введения стволовых клеток отражены на рисунке 3.16.



**Рисунок 3.16. - Характеристика результатов ФСО по статистическим, интегральным показателям и спектральному анализу ВСР больных циррозом печени с летальным исходом до введения стволовых клеток**

*Примечание: количество больных с ПС2 значительно больше ( $p < 0,001$ ), чем с ПС1.*

Из рисунка видно, что до введения стволовых клеток среди умерших больных с циррозом печени не отмечаются лица с оптимальным функциональным состоянием (ОС), нормальным функциональным состоянием (НС), донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1), донозологическим состоянием с высоким напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (ДС2).

Наибольшее ( $p < 0,001$ ) количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений, острых и хронических болезней (ПС2 83.3-91.7%), которые характеризуются с очень низким функциональным резервом и стрессоустойчивостью организма. Отмечаются случаи с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (ПС1 8.3-16.7%) ( $p < 0,001$ ), с низкими функциональными возможностями организма.

Таким образом, изучение иммунного статуса может помочь в идентификации пациентов с циррозом печени, которые могут иметь повышенный риск возникновения побочных эффектов или осложнений от клеточной терапии. Эти результаты могут помочь разработать более персонализированные и эффективные методы клеточной терапии, учитывая индивидуальные особенности иммунной системы каждого пациента.

### **3.9. Динамика функциональных состояний организма у больных с циррозом печени через 1 месяц после введения стволовых клеток.**

Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по статистическим показателям ВСР у больных с циррозом печени через 1 месяц после введения стволовых клеток отражены в таблице 3.22.

**Таблица 3.22. - Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по статистическим показателям ВСР у больных с циррозом печени через 1 месяц после введения стволовых клеток**

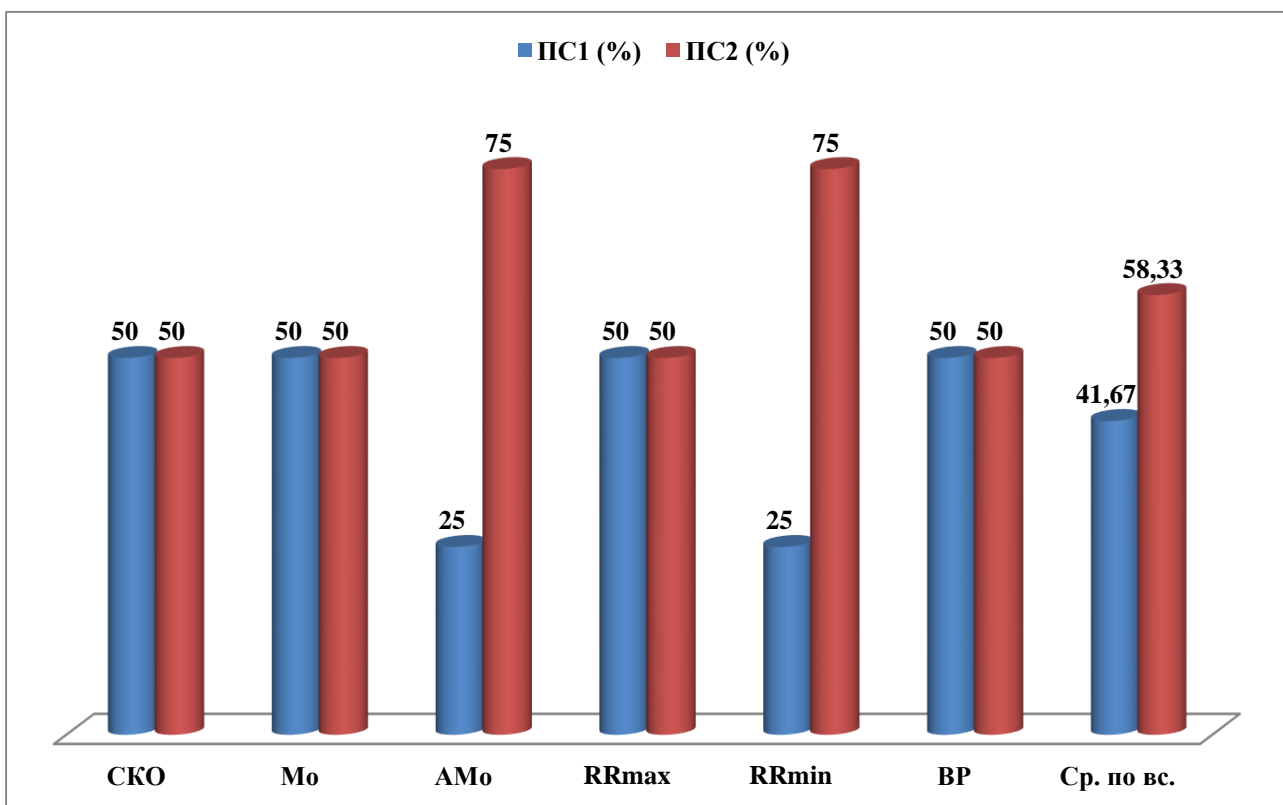
Показатель ВСР	Функциональное состояние организма				P
	ПС1		ПС2		
	M±m	Диапазон	M±m	Диапазон	
СКО(с)	0,025±0,0045	0,021- 0,03	0.015±0,005	0.01-0,02	P<0.05
Мо(с)	0,555±0,045	0,51-0,6	0.45±0,05	0.4-0,5	P<0.05
АМо(%)	55.5±4.5	51- 60	65.5±4.5	61 -70	P<0.01
ВР(с)	0,08±0,02	0,06-0,1	0.0195±0,0395	0.059-0.02	P<0.01

*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна Уитни) при p<0.05.*

Из таблицы видно улучшение всех параметров статистических показателей ВСР (СКО P<0.05, Мо P<0.05, АМо P<0.01, ВР P<0.01) у пациентов с ЦП после 1 месяца клеточной терапии, что указывает на некоторое восстановление поврежденных тканей печени и улучшение ее функции, улучшению общего здоровья и воздействовать на нервно-гуморальную регуляцию сердечной деятельности. Таким образом, результаты анализа ВСР у больных с циррозом печени после введения стволовых клеток свидетельствуют об улучшении функционального состояния сердечно-сосудистой системы и адаптационных

возможностей организма, что может быть связано с восстановлением функции печени и улучшением общего здоровья пациентов.

Процентное соотношение количество больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам статистических показателей через 1 месяц после введения стволовых клеток отражен на рисунке 3.17.



**Рисунок 3.17. - Процентное соотношение количество больных с циррозом печени относящихся к соответствующим ФСО по параметрам статистических показателей через 1 месяц после введения стволовых клеток**

*Примечание: количество больных с ПС2 значительно больше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными больных с ПС1.*

Из рисунка видно, что через один месяц после введения стволовых клеток у больных с циррозом печени практически всё остаётся на том же уровне, что до введения стволовых клеток: наибольшее количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений (50%-75%)( $p < 0,001$ ) и с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (25%-50%)( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание, что показателям АМо и RR min

наибольшее количество лиц (75 %) ( $p < 0,001$ ) с ФСО ПС2, что отмечает наибольшую чувствительность данных параметров на клеточную терапию.

Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным интегральным показателям ВСР у больных с циррозом печени через 1 месяц после введения стволовых клеток отражены в таблице 3.23.

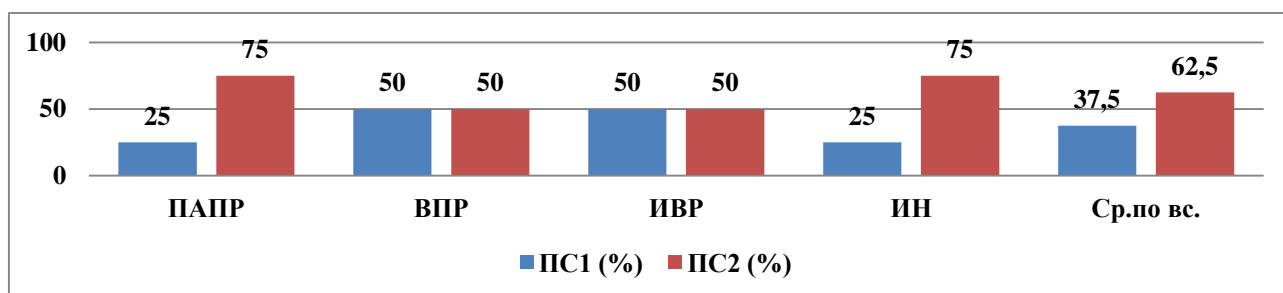
**Таблица 3.23. - Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным интегральным показателям ВСР у больных с циррозом печени через 1 месяц после введения стволовых клеток**

Показатель ВСР	Функциональное состояние организма				P
	ПС1		ПС2		
	М±m	Диапазон	М±m	Диапазон	
ИН(ед)	350,5±49,5	301-400	452±51	401 -503	P<0.05
ВПР (ед)	27.55±2.45	25,1-30	34.05±3.95	30,1-38	P<0.05
ИВР(ед)	1250,5±49,5	1201-1300	1350±50	1300-1400	P>0.05
ПАПР(ед)	175,5±24,5	151-200	125.5±24.5	201-250	P<0.05

*Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна Уитни) при  $p < 0.05$ .*

Из таблицы видно, об улучшении всех интегральных показателей ВСР (ИН  $P < 0.05$ , ВПР  $P < 0.05$ , ПАПР  $P < 0.05$ ) у больных с ЦП через 1 месяц после клеточной терапии в группе ПС1, так и в группе ПС2. Это свидетельствует о повышении адаптационных возможностей организма, что может быть связано с восстановительными процессами в печени после клеточной терапии. Таким образом, результаты анализа интегральных показателей ВСР у больных с циррозом печени после введения стволовых клеток указывают на положительные изменения в функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы.

Процентное соотношение количество больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам интегральных показателей через 1 месяц после введения стволовых клеток отражены на рисунке 3.18.



**Рисунок 3.18. - Процентное соотношение количество больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам интегральных показателей через 1 месяц после введения стволовых клеток**

*Примечание: количество больных с ПС2 значительно больше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными больных с ПС1.*

Из рисунка видно, что в динамике интегральных показателей процентное соотношение количество больных с циррозом печени через месяц после введения стволовых клеток осталось на том же уровне, что до введения. Самые чувствительными оказались показатели ПАПР и ИН (по 75 %) ( $p < 0,001$ ).

Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным показателям спектрального анализа ВСР у больных с циррозом печени через 1 месяц после введения стволовых клеток отражены в таблице 3.24. **Таблица 3.24. - Характеристика результатов функционального состояния организма (ФСО) по основным показателям спектрального анализа ВСР у больных с циррозом печени через 1 месяц после введения стволовых клеток**

Показатель BCP	Функциональное состояние организма				P
	ПС1		ПС2		
	M±m	Диапазон	M±m	Диапазон	
TP (мс2)	751±55	696-806	582±112,5	470-695	P<0.05
HF (мс2)	501.5±37.5	464-539	425.5±35.8	388-463	P<0.05
LF (мс2)	623±54	569-677	488±68	438-568	P<0.01
VLF(мс2)	471±50	421-521	369 ± 51	318-420	P<.05
LF/HF	2.705±0.195	2,51- 2,9	3.155±0.245	2,91-3,4	P<0.01
HF (%)	16.9±1.0	15.9-17.9	14.1±1.7	12.4-15.8	P<0.05

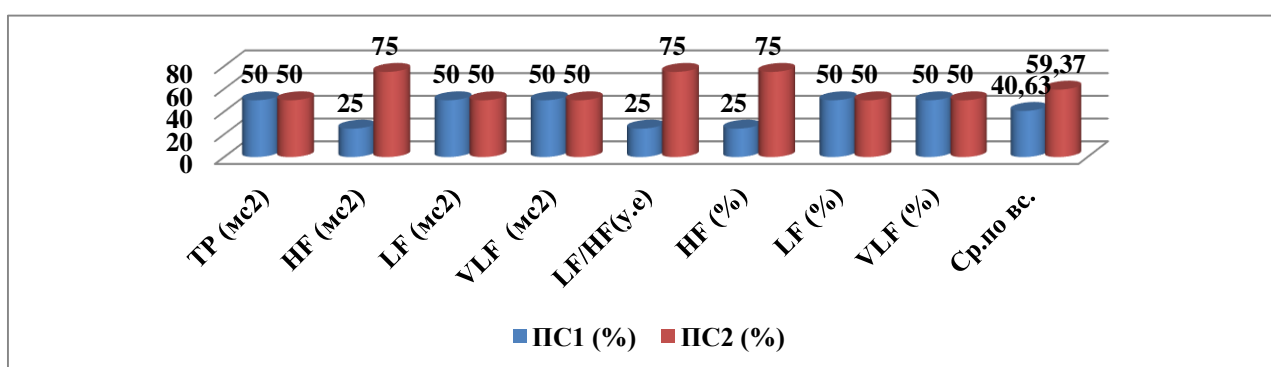


LF (%)	94±7.0	87-101	110±8.0	102-118	P<0.05
VLF (%)	87.4±7.7	79.7-95.1	110.4±15.3	95.2-125.9	P<0.05

Примечание: *p* - статистическая значимость различия показателей между группами (по *Q*-критерию Кохрена) при *p*<0.05.

Из таблицы видно, что по мере ухудшения функционального состояния организма отмечается уменьшение TP (мс<sup>2</sup>) P<0.05, HF (мс<sup>2</sup>) P<0.05, LF (мс<sup>2</sup>) P<0.01, HF (%)P<0.05 и увеличение отношения LF/HF P<0.01, LF (%) P<0.05, VLF (%) P<.05. По всем спектральным показателям в обеих группах (ПС1 и ПС2) после введения стволовых клеток через месяц отмечается улучшение регуляции сердечной активности у пациентов с циррозом печени, что указывает на восстановительные процессы в печени, которые могут оказывать влияние на автономную нервную регуляцию сердечной активности. Улучшение баланса между симпатической и парасимпатической активностью может способствовать более стабильной сердечной деятельности и улучшению функционального состояния организма у больных с циррозом печени после введения стволовых клеток.

Процентное соотношение количества больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам спектральных показателей через 1 месяц после введения стволовых клеток отражены на рисунке 3.19.



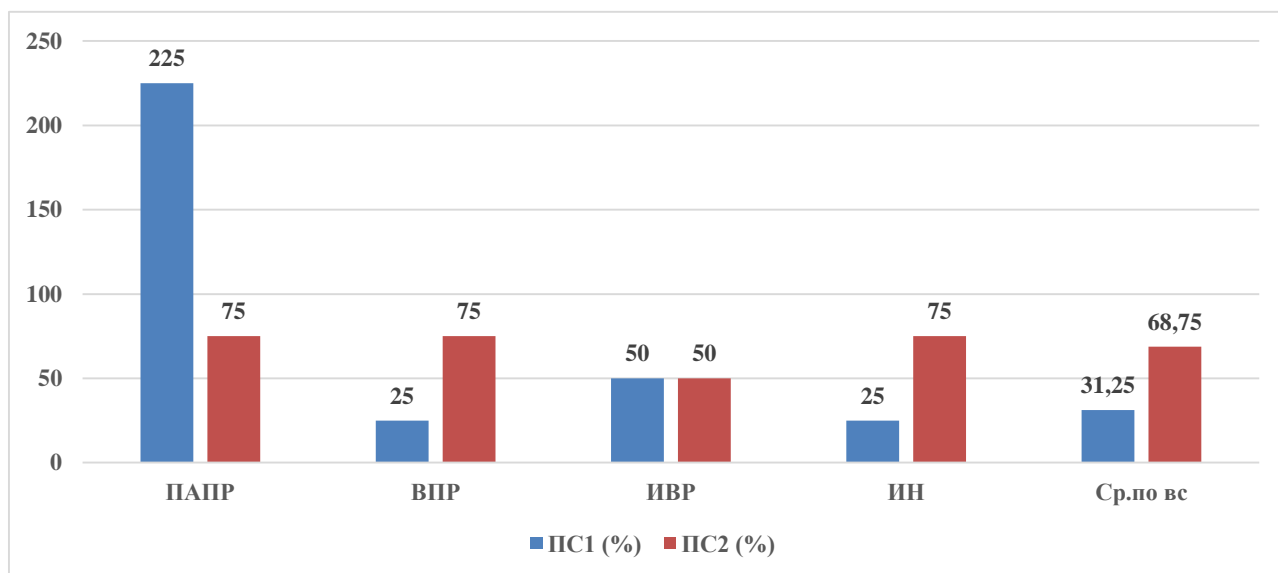
**Рисунок 3.19. - Процентное соотношение количества больных с ЦП, относящихся к соответствующим ФСО по параметрам спектральных показателей через 1 месяц после введения стволовых клеток**

Примечание: количество больных с ПС2 значительно больше (*p*<0,001) по сравнению с данными больных с ПС1.

Из рисунка результаты наших исследований показывают, что по всем показателям ВСП у обследованных больных циррозом печени через месяц после введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным, нормальным, ДС1 и ДС2 функциональным состоянием. Динамика всех показателей через месяц после введения стволовых клеток практически не отличается с тем, что отмечали до введения стволовых клеток. Чувствительными ( $p < 0,001$ ) из спектральных показателей оказались HF(мс2), HF(%) и LF/HF(ue) (75%). Процентное соотношение количества больных с ЦП относящихся к соответствующим ФСО по параметрам спектральных показателей через 1 месяц после введения стволовых клеток составил; с ПС2 57%-71% ( $p < 0,001$ ), а с ПС1 29%-43%.

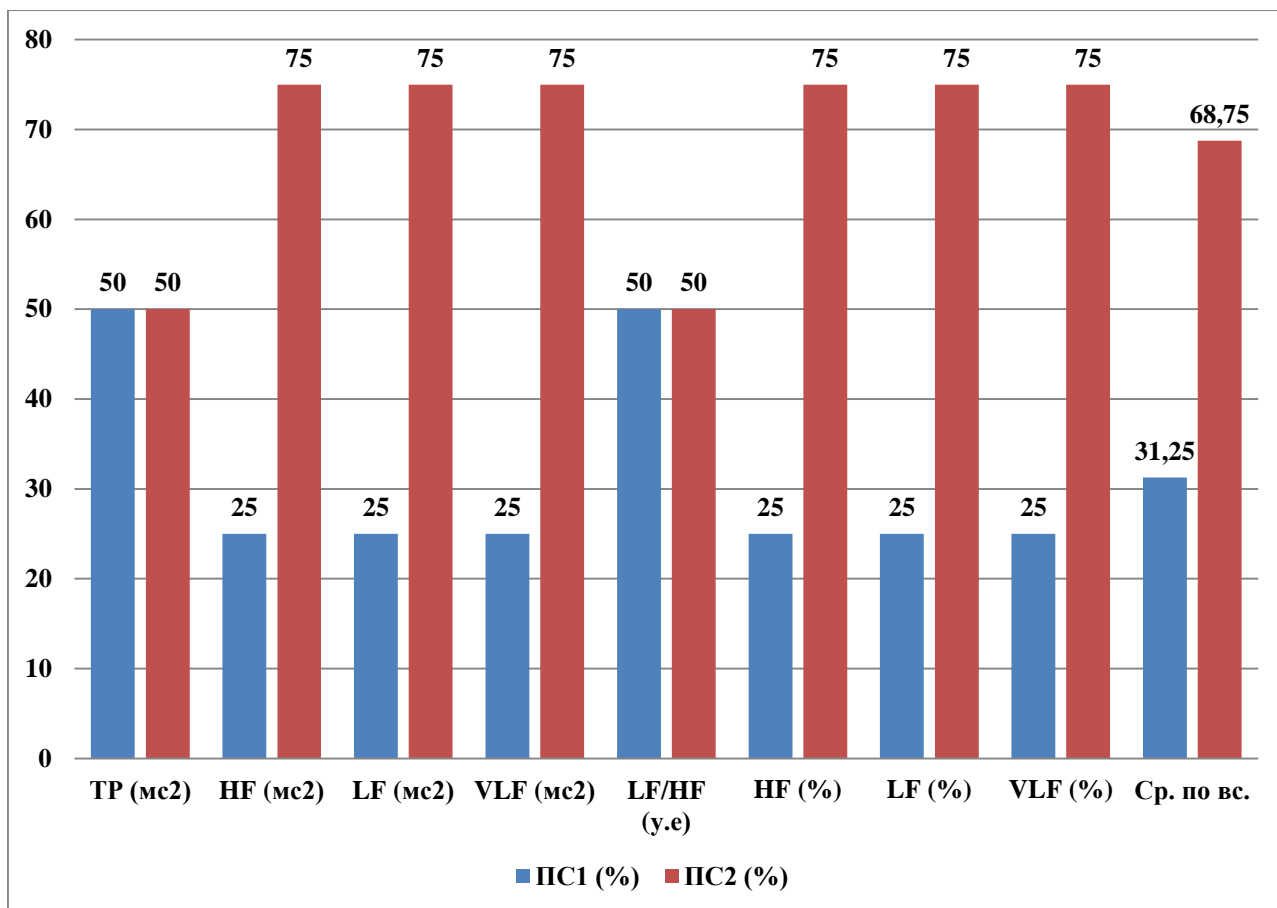
### 3.10. Динамика функциональных состояний организма у больных с циррозом печени через 3 месяца после введения стволовых клеток.

Характеристика интегральных и спектральных показателей ВСП с ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с циррозом печени отражено на рисунке 3.20 и 3.21.



**Рисунок 3.20. - Характеристика интегральных показателей ВСП с ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с циррозом печени**

*Примечание: количество больных с ПС2 значительно больше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными больных с ПС1.*



**Рисунок 3.21. - Характеристика показателей спектрального анализа ВСР с ФСО через 3 месяца после введения стволовых клеток больным с циррозом печени**

*Примечание: количество больных с ПС2 значительно больше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с данными больных с ПС1.*

Отмечено, что через 3 месяца после введения стволовых клеток у больных с ЦП не отмечается улучшение функционального состояния организма: большая часть ( $p < 0,001$ ) с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений (50%-75%) и наибольшее количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений (25%-50%) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что по всем показателям ВСР у обследованных больных циррозом печени практически не улучшается функциональное состояние организма больных с циррозом печени.

Результаты сравнительного анализа усреднённых значений всех изучаемых показателей ВСР у больных с ЦП при различных ФСО до введения стволовых клеток, через один и три месяца после введения приведены в таблице 3.25.

**Таблица 3.25. – Средние результаты всех статистических, интегральных показателей и спектрального анализа ВСР у больных с ЦП при различных ФСО до введения стволовых клеток, через 1 и 3 месяца после введения**

ФСО	Больные с циррозом печени								
	До клеточной терапии			Через 1 месяц после клеточной терапии			Через 3 месяца после клеточной терапии		
	Показатель вариативности сердечного ритма								
	Ст	Ин	Спект	Ст	Ин	Спект	Ст	Ин	Спект
ОС(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
НС(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ДС1(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ДС2(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ПС1(%)	27,8	32,5	41,3	41,67	37,5	40,63	29,17	31,25	31,25
ПС2(%)	72,2 *	67,5 **	58,7 ***	58,33 *	62,5 **	59,37 ***	70,83 *	68,75 **	68,75 ***

Примечание: Ст – статистические, Ин- интегральные и Спект- спектральные показатели.  
\*-статистическая значимость между группами по статистическим; \*\*- по интегральным, \*\*\*-по спектральным показателям

Статистическая значимость  $p < 0,05$ .

Из таблицы видно, что по мере увеличения срока после ведения стволовых клеток функциональное состояние организма (ФСО) практически не изменяется: наибольшее количество больных циррозом печени с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений и наименьшее количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений. До введения стволовых клеток по всем показателям ВСР наибольшее количество больных ( $p < 0,001$ ) (от 58,7% до 72,2%) отмечается с ФСО, соответствующему преморбидному состоянию с преобладанием специфических изменений с острыми и хроническими заболеваниями, с резким снижением функционального резерва, адаптационных возможностей и очень низкой стрессоустойчивостью. У остальной части больных ( $p < 0,001$ ) отмечается преморбидное состояние с преобладанием неспецифических изменений со снижением функционального резерва, адаптационных возможностей и низкой стрессоустойчивостью (27,8%-41,3%). По всем изучаемым показателям ВСР до и после введения стволовых клеток нет больных с ФСО, соответствующим оптимальному состоянию с

умеренной ваготонией; нормальному состоянию с нормотонией; с длительным сохранением высокой степени симпатикотонии и достаточно выраженной активности симпатoadреналовой системы.

Через месяц после введения стволовых клеток количество больных с ПС2 значительно уменьшается ( $p < 0,001$ ) по статистическим показателям от 72,2% до 58,3% и по интегральным показателям ( $p < 0,05$ ) от 67,5% до 62,5%, а по спектральному анализу практически не изменяются. Через три месяца после введения стволовых клеток отмечается увеличение количества ( $p < 0,001$ ) больных с ПС2. Таким образом, особого улучшения функционального состояния организма у больных с циррозом печени через месяц и три месяца после введения стволовых клеток не отмечается. По статистическим и интегральным показателям ВСР происходит уменьшение количества больных с ПС2 (58.33 против 72.2 ( $p < 0.001$ ) и 62.5 против 67.5 ( $p < 0.05$ ) и увеличение количества больных с ПС1 41.67 против 27.8 ( $p < 0.001$ ) и 37.5 против 32.5 ( $p < 0.05$ ) через три месяца после клеточной терапии.

**Глава 4. Показатели иммунного статуса у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей**

**4.1. Иммунный статус у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до проведения клеточной терапии.** Результаты показателей иммунного статуса (ИС) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) отражены в таблице 4.1.

**Таблица 4.1. - Показатели иммунного статуса у больных с ИБС до клеточной терапии**

Лабораторный показатель	До клеточной терапии (n=45)	
	М ± m	Диапазон
Т-лимфоциты (CD3+), %	60,8 ± 1,4	58.6-62.2
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	45,7 ± 2,1	43.6-47.8
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	35,8 ± 2,3	33.6-38.1
ЕКТ (CD3+CD56+), %	13 ± 2,1	10.9-15.1
Естественные киллеры (CD16+CD56+), %	15,5 ± 1,9	13.6-17.4
В-лимфоциты (CD19+), %	30 ± 3,1	26.9-33.1
В1-лимфоциты (CD19+CD5+), %	4,3 ± 1,3	3.0-5.6

*Примечание: Все значения представлены в формате М ± m*

Из таблицы видно, что у пациентов с ишемической болезнью сердца уровень Т-лимфоцитов (CD3+) наблюдается в пределах 60,8%. Это свидетельствует о сохранении у них некоторого уровня клеточного иммунитета. Уровень Т-хелперов (CD3+CD4+) составляет 45,7%. Это указывает на

уменьшение активности Т-хелперов, которые играют важную роль в регуляции иммунного ответа.

Уровень цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) составляет 35,8%, что свидетельствует о наличии в организме пациентов клеток, способных уничтожать инфицированные клетки и опухолевые клетки.

Уровень ЕКТ (CD3+CD56+) составляет 13%, то есть отмечается некоторое уменьшение данной подпопуляции лимфоцитов, что может свидетельствовать о недостатке натуральных клеток-убийц. Уровень естественных киллеров (CD16+CD56+) составляет 15,5%. Наличие таких клеток является важным элементом естественного иммунитета, но их уровень в данной выборке пациентов оказывается умеренно сниженным.

Уровень В-лимфоцитов (CD19+), отвечающих за продуцирование антител и выполняющие важную роль в адаптивном иммунном ответе, несколько занижено и составляет 30%. Уровень В1-лимфоцитов (CD19+CD5+) также находятся на низком уровне (4,3%), что свидетельствует о снижении способности организма производить иммуноглобулин М и, отвечающие за регуляцию иммунитета.

Результаты анализа иммунного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца до проведения клеточной терапии свидетельствует о негативном влиянии данной болезни на иммунную систему пациентов, что может быть связано с уменьшением уровня Т-хелперов и ЕКТ. Нарушение иммунной системы у пациентов ИБС связано с хроническим воспалением, сопровождающим ишемическую болезнь сердца, что приводит к изменениям в популяциях различных типов лимфоцитов и нарушении в гуморальном иммунитете, связанных с уменьшением уровня В-лимфоцитов и В1-лимфоцитов.

Таким образом, снижение показателей иммунного статуса свидетельствует о наличии нарушений в иммунной системе воспалительными процессами, сопровождающие ишемическую болезнь сердца.

Результаты показателей иммунного статуса (ИС) у больных с циррозом печени (ЦП) отражены в таблице 4.2.

**Таблица 4.2. - Показатели иммунного статуса у больных с ЦП до клеточной терапии**

Лабораторный показатель	До клеточной терапии (n=7)	
	М ± m	Диапазон
Т-лимфоциты (CD3+)	40,8 ± 3,4	37.4-44.2
Т-хелперы (CD3+CD4+)	30,7 ± 2,1	28.6-32.8
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	30,8 ± 2,0	28.8-32.8
ЕКТ (CD3+CD56+)	10.2 ± 2,1	8.1-12.3
Естественные киллеры (CD16+CD56+)	10 ± 2,9	7.1-12.
В-лимфоциты (CD19+)	25,5 ± 2,1	23.4-27.6
В1-лимфоциты (CD19+CD5+)	5 ± 0,3	4.7-5.3

*Примечание: Все значения представлены в формате М ± m*

Из таблицы видно снижение уровня Т-лимфоцитов (CD3+ 40,8), что указывает на снижение общего уровня Т-клеток у пациентов с циррозом печени. Снижение уровня Т-хелперов (CD3+CD4+ 30,7), что указывает на снижение уровня Т-клеток, играющих роль в иммунном ответе и регуляции иммунных реакций. Отмечается снижение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+ 30,8), указывающее на уменьшение уровня клеток, ответственных за уничтожение инфицированных клеток.

Уровень ЕКТ (CD3+CD56+ 10,2) указывает на снижение естественных клеток-убийц, которые участвуют в неклоточном иммунном ответе и уничтожении инфицированных клеток. Уровень естественных киллеров (CD16+CD56+ 10) также указывает на снижение уровня клеток-убийц, ответственных за уничтожение инфицированных клеток. По уровню В-лимфоцитов (CD19+ 25,5) и В1-лимфоцитов (CD19+CD5+ 5) можно судить о снижении подпопуляции В-клеток, которые играют важную роль в иммунном ответе. Показатели иммунного статуса у больных с ЦП указывает на наличие иммунодефицита и нарушения в различных популяциях лимфоцитов, что свидетельствует о патологических изменениях в печени, которые могут влиять на развитие и функцию иммунных клеток.



Следует отметить, что трое больных циррозом печени умерли через две недели после введения стволовых клеток. Результаты показателей иммунного статуса (ИС) больных с летальным исходом с ЦП до введения отражены в таблице 4.3.

**Таблица 4.3. - Показатели иммунного статуса больных с летальным исходом с ЦП до введения стволовых клеток**

Лабораторный показатель	До клеточной терапии (n=7)	
	М ± m	Диапазон
-Т-лимфоциты (CD3+)	23,3± 0,4	22.7-.23.7
Т-хелперы (CD3+CD4+)	20± 1,1	18.9-21.1
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+)	18,4 ± 1,0	17.4-19.4
ЕКТ (CD3+CD56+)	7,2 ± 1,1	6.1-8.3
Естественные киллеры (CD16+CD56+)	6 ± 1,8	4.2-7.8
В-лимфоциты(CD19+)	13,5 ± 0,1	13.4-13.6
В1-лимфоциты (CD19+CD5+)	3 ± 0,2	2.8-3.2

*Примечание: Все значения представлены в формате М ± m*

Из таблицы видно, что иммунный статус больных циррозом печени с летальным исходом через две недели после клеточной терапии указывает на значительные нарушения иммунной системы у этих пациентов. У них снижаются все показатели иммунного статуса. Эти изменения свидетельствуют о дефиците клеточного иммунитета, нарушении иммунной регуляции, способности организма бороться с инфекциями. Низкие показатели ЕКТ (CD3+CD56+) указывает на ослабленный иммунный ответ и повышенную чувствительность к инфекциям. Естественные киллеры (CD16+CD56+) - это также клетки-убийцы, которые играют важную роль в уничтожении инфицированных клеток. У больных с циррозом печени наблюдается снижение уровня естественных киллеров, что может свидетельствовать о нарушении их функции. Из всех показателей практически не отличаются от нормы В-лимфоциты (CD19+) и В1-

лимфоциты (CD19+CD5+) - это группа лимфоцитов, которые играют роль в иммунном ответе. Изменения в иммунном статусе умерших больных циррозом печени через две недели после введения стволовых клеток за счёт нарушения функции фильтрации вредных веществ и метаболической детоксикации, накопление которых способствуют повреждению иммунных клеток. Кроме того, при тяжёлой форме цирроза нарушается производство иммуноподавляющих факторов, таких как цитокины и интерфероны. Это может привести к нарушению нормального иммунного ответа и повышенной восприимчивости к инфекциям. Воспаление и фиброз в печени, связанные с циррозом, могут привести к высвобождению простагландинов, которые могут иметь иммунодепрессивный эффект.

Результаты показателей иммунного статуса (ИС) у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей отражены в таблице 4.4.

**Таблица 4.4. - Показатели иммунного статуса у больных с ОЗНК до клеточной терапии**

Лабораторный показатель	До клеточной терапии (n=10)	
	М ± m	Диапазон
Т-лимфоциты (CD3+), %	70,8 ± 2,4	[68.4-73.2]
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	40,7 ± 2,6	[38.1-43.3]
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	35 ± 2,0	[33-37]
ЕКТ (CD3+CD56+), %	14,2 ± 2,1	[12.1-16.3]
Естественные киллеры (CD16+CD56+), %	14,5 ± 2,9	[11.6-17.4]
В-лимфоциты (CD19+), %	18 ± 4,1	[13.9-22.1]
В1-лимфоциты (CD19+CD5+), %	5,3 ± 0,3	[5-5.6]

*Примечание: Все значения представлены в формат М ± m*

Из таблицы видно, что у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до клеточной терапии отмечается снижение процентного

содержания Т-лимфоцитов (CD3+ 70,8%) и Т-хелперов (CD3+CD4+ 40,7%), указывающие на наличие некоторого снижения иммунного потенциала у пациентов. Т-лимфоциты и Т-хелперы играют ключевую роль в защите организма от инфекций, поэтому их нехватка может быть связана с повышенным риском возникновения инфекционных заболеваний.

Отмечается снижение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+ 35%) и ЕКТ (CD3+CD56+ 14,2%) до клеточной терапии. Цитотоксические Т-лимфоциты отвечают за прямую деструкцию инфицированных или измененных клеток, а ЕКТ являются природными убийцами и также участвуют в противовирусной обороне организма.

Снижение этих показателей говорит об ослабленной противовирусной активности иммунной системы, что также может повысить риск развития инфекционных заболеваний. В-лимфоциты (CD19+ 18%) и В1-лимфоциты (CD19+CD5+ - 5,3%) также снижены, что указывает на нарушение антителидефицитного иммунитета, уменьшающие защитные возможности организма против инфекций. Пониженный уровень естественных киллеров (CD16+CD56+ 14,5%) снижают возможность непосредственного уничтожения зараженных клеток и свидетельствует о нарушении иммунного ответа и повышенном риске инфекций.

Таким образом, основные причины наблюдаемого снижения иммунного статуса у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до клеточной терапии связаны с нарушением количества и функции клеток иммунной системы, ответственных за противовирусную и антибактериальную активность, а также за продукцию антител и уничтожение зараженных клеток. Это может создавать предпосылки для развития инфекционных осложнений в организме.

**Результаты качества жизни (КЖ) у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до клеточной терапии.**

Результаты качества жизни (КЖ) у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до клеточной терапии отражены в таблице 4.5.

**Таблица 4.5. - Сравнительный анализ показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ОЗНК и ЦП до клеточной терапии**

Лабораторные показатели	ИБС	Цирроз печени	ОЗНК	p
Т-лимфоциты (CD3+), %	60,8 ± 1,4 [58.6-62.2]	40,8 ± 3,4 [37.4-44.2]	70,8 ± 2,4 [68.4-73.2]	P1<0,001 P2<0,001 P3<0,01
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	45,7 ± 2,1 [43.6-47.8]	30,7 ± 2,1 [28.6-32.8]	40,7 ± 2,6 [38.1-43.3]	P1<0,001 P2<0,01 P3>0,05
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	35,8 ± 2,3 [33.6-38.1]	30,8 ± 2,0 [28.8-32.8]	35 ± 2,0 [33-37]	P1>0,05 P2.>0,05 P3>0,05
ЕКТ (CD3+CD56+), %	13 ± 2,1 [10.9-15.1]	10.2 ± 2,1 [8.1-12.3]	14,2 ± 2,1 [12.1-16.3]	P1>0,05 P2.>0,05 P3>0,05
Естественные киллеры (CD16+CD56+), %	15,5 ± 1,9 [13.6-17.4]	10 ± 2,9 [7.1-12.9]	14,5 ± 2,9 [11.6-17.4]	P1>0,05 P2.>0,05 P3>0,05
В-лимфоциты (CD19+), %	30 ± 3,1 [26.9-33.1]	25,5 ± 2,1 [23.4-27.6]	18 ± 4,1 [13.9-22.1]	P1>0,05 P2<0,01 P3>0,05
В1-лимфоциты (CD19+CD5+), %	4,3 ± 1,3 [3.0-5.6]	5 ± 0,3 [4.7-5.3]	5,3 ± 0,3 [5-5.6]	P1>0,05 P2.>0,05 P3>0,05

*Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p1 - вероятность различий данных в группах ИБС и ЦП; p2 - вероятность различий данных в группах ЦП и ОЗНК (по U-критерию Манна-Уитни); p3 - вероятность различий данных в группах ИБС и ОЗНК; статистическая значимость p<0,05.*

Из таблицы видно, что три показателя иммунного статуса достоверно отличаются между исследуемыми больными: значения Т-лимфоцитов CD3+% у больных с ОЗНК достоверно (P<0,001) больше, чем среди больных с ИБС и ЦП и самые низкие значения у больных с ЦП. Значения Т-хелперов (CD3+CD4+) приблизительно на одном уровне среди больных ИБС и ОЗНК и значительно выше, чем у больных с ЦП (P2<0,001). Это указывает на активацию иммунной системы у пациентов с ИБС и ОЗНК в ответ на воспалительные процессы и повреждение тканей сердца и нижних конечностей.

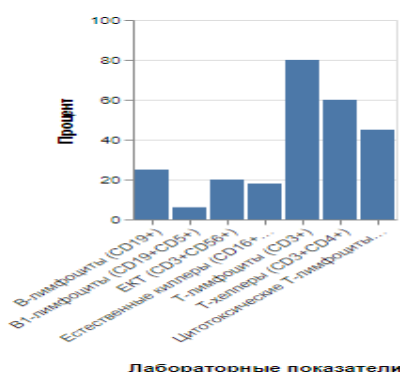
Наименьшее значение этого показателя отмечается у больных с ЦП. Самые

низкие значения В-лимфоцитов (CD19+) у больных с ИБС и ОЗНК. Достоверно выше этот показатель ( $P < 0,01$ ) у больных с ЦП. Это может свидетельствовать о снижении иммунной активности и возможном дефиците помощи этих клеток в борьбе с инфекциями и воспалительными процессами. Все остальные показатели на низком и приблизительно на одном уровне у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК. Эти изменения свидетельствуют о возможном снижении клеточной иммунной активности и защитных реакций против инфекций, функции антител-продуцирующих клеток и иммунной защиты пациентов.

Таким образом, причины вышеперечисленных изменений в иммунном статусе могут включать хроническую, воспалительную активность, иммунный ответ на повреждение тканей и наличие сопутствующих заболеваний, таких как атеросклероз, цирроз печени и нарушение кровообращения в нижних конечностях. Наиболее выражены эти изменения по показателям Т-лимфоцитов (CD3+) и Т-хелперов (CD3+CD4+) у больных с циррозом печени.

#### **4.2. Иммунный статус у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей через три месяца после клеточной терапии.**

Показатели иммунного статуса у больных с ИБС через три месяца после клеточной терапии отражены на рисунке 4.1.



**Рисунок 4.1. - Показатели иммунного статуса у больных с ИБС через три месяца после клеточной терапии**

*Примечание: Все значения представлены в формате "среднее значение ± стандартное отклонение".*

Из рисунка видно, что через три месяца после клеточной терапии у больных с ИБС все показатели иммунного статуса улучшились. Т-лимфоцитов

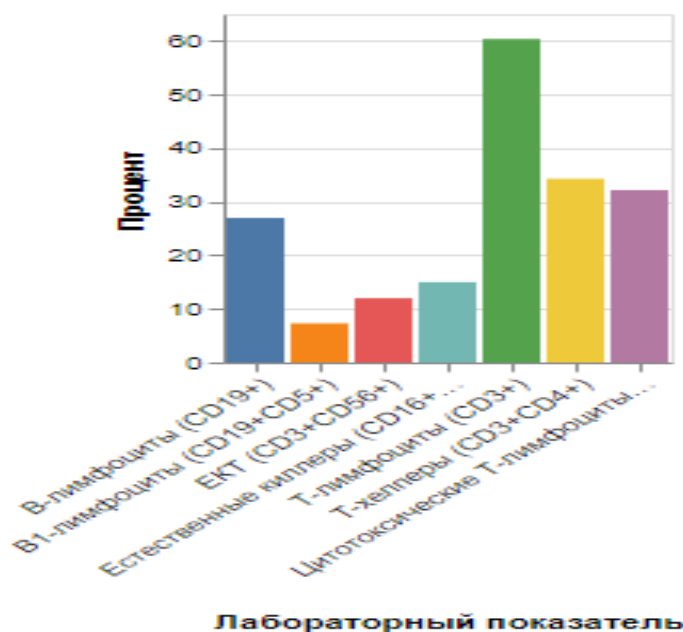
(CD3+), увеличились до 80%, что указывает на активацию иммунной системы после терапии. Это может быть связано с улучшением общего состояния пациентов и регенерацией поврежденных тканей. Т-хелперы (CD3+CD4+) составляют 60% от общего числа Т-лимфоцитов, что указывает на установление баланса в иммунной системе, восстановление иммунной регуляции и повышение иммунного ответа после терапии. Увеличение цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) до 45% от общего числа Т-лимфоцитов, что связано с активацией иммунитета против инфицированных тканей после клеточной терапии. ЕКТ (CD3+CD56+) повышается до 20% от общего числа Т-лимфоцитов, что связано с активацией естественного иммунитета после клеточной терапии. Повышение естественных киллеров (CD16+CD56+) до 18% от общего числа лимфоцитов, что также свидетельствует на активацию иммунной системы после клеточной терапии.

Улучшение активности иммунного статуса после клеточной терапии объясняется тем, что стволовые клетки CD133+ могут способствовать активации Т-хелперов, усиливая их функции в иммунном ответе, особенно в восстановлении поврежденных тканей сердца; повышает способность Т-лимфоциты (CD3+CD8+) уничтожать поврежденные клетки сердца и инфекционные агенты; усиливает способность ЕКТ (CD3+CD56+) уничтожать инфекционные агенты и поддерживать иммунный ответ; активизирует естественные киллеры (CD16+CD56+, повышая их способность уничтожать инфекционные агенты; повышает способность В-лимфоцитов (CD19+) синтезировать антитела и участвовать в иммунном ответе на инфекцию и повреждение сердечной ткани; способствуют активации В1-лимфоцитов (CD19+CD5+), которые имеют возможность быстро регенерировать и развиваться в поврежденной сердечной ткани.

Таким образом, стволовые клетки CD133+ могут восстанавливать поврежденную ткань сердца не только через механизмы прямого регенерирования, но и через активацию и модуляцию различных подпопуляций

T- и B-лимфоцитов, что способствует регуляции иммунного ответа и ускорению процессов ремоделирования сердца при ишемической болезни.

Результаты показателей иммунного статуса (ИС) у больных с циррозом печени (ЦП) отражены на рисунке 4.2.



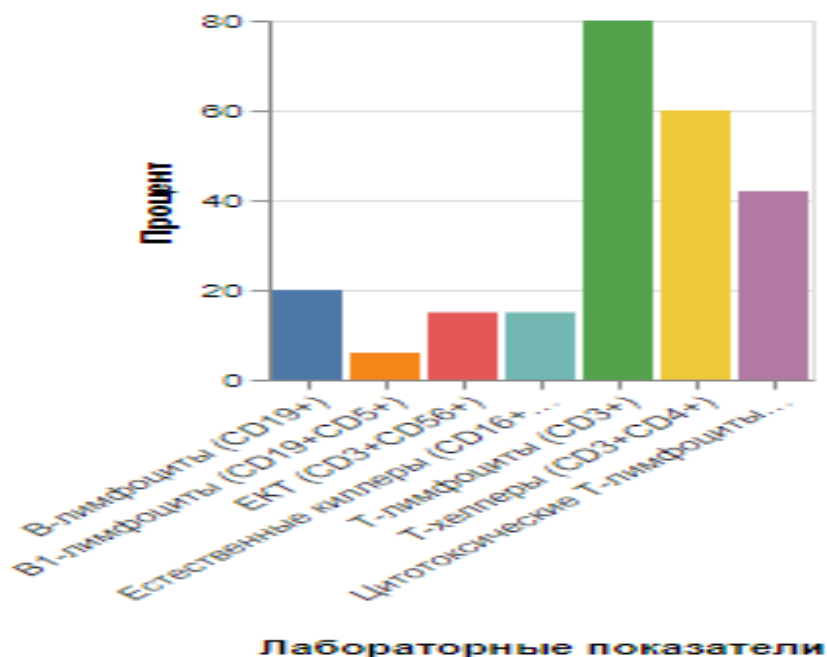
**Рисунок 4.2. - Показатели иммунного статуса у больных с ЦП через три месяца после клеточной терапии**

*Примечание: Все значения представлены в формате "среднее значение ± стандартное отклонение".*

Из рисунка видно, что через три месяца после клеточной терапии у больных с ЦП происходит улучшение иммунного статуса, о чём свидетельствует значительное увеличение показателей T-лимфоциты (CD3+)  $60,4 \pm 2,3$  и Естественные киллеры (CD16+CD56+)  $15 \pm 0,6$ . Остальные показатели имеют тенденцию к увеличению, то есть практически не изменяются. Это свидетельствует о том, что активность аутоиммунных процессов в организме остаётся без изменений и это могут быть связаны с развитием цирроза печени. Стабильность этих показателей может указывать на то, что клеточная терапия не оказывает значительного влияния на функцию данных клеток, что может привести к ослаблению способности организма реагировать на аутоиммунные процессы. Причины вышеперечисленных изменений через три месяца после клеточной терапии у больных с ЦП могут быть связаны с тем, что цирроз печени

как основное заболевание пациентов может оказывать влияние на функции иммунной системы. Дальнейшие исследования и наблюдения необходимы для более точного определения причин и последствий данных изменений в показателях иммунного статуса у данной группы пациентов.

Результаты показателей иммунного статуса (ИС) у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей через три месяца после клеточной терапии (ОЗНК) отражены на рисунке 4.3.



**Рисунок 4.3. - Показатели иммунного статуса у больных с ОЗНК через три месяца после клеточной терапии**

*Примечание: Все значения представлены в формате "среднее значение ± стандартное отклонение".*

Из рисунка видно, что через три месяца после клеточной терапии у больных с ОЗНК наблюдается повышение уровня Т-лимфоциты (CD3+) до  $80 \pm 1.2\%$ , указывающего на активацию иммунной системы и улучшение иммунного ответа. Уровень Т-хелперы (CD3+CD4+  $60 \pm 2.1\%$ , Т-лимфоциты (CD3+CD8+)  $42 \pm 3.2$  и Естественных киллеров (CD16+CD56+)  $15 \pm 2.2$  повышается, что свидетельствует о координации, активации иммунного ответа и улучшения естественной иммунной функции. Уровень В-лимфоциты (CD19+) % повышется до  $20 \pm 3.2$ , что может указывать на сохранение или улучшение возможности организма создавать адаптивный иммунный ответ. Повышение В1-лимфоциты



(CD19+CD5+) до  $6 \pm 1.9\%$ , свидетельствует о сохранении или улучшении иммунной реакции на бактериальные инфекции. Вышеперечисленные изменения в иммунном статусе у больных с ОЗНК после клеточной терапии могут быть связаны с активацией иммунной системы, улучшении иммунного ответа и восстановлении иммунной функции. Возможно, клеточная терапия способствует устранению основной причины ОЗНК - сужения или блокировки артерий нижних конечностей, что позволяет пациенту получить лучшую оксигенацию и питание мышц и тканей нижних конечностей. Однако, для более точного определения причин и механизмов улучшения показателей иммунного статуса у больных с ОЗНК после клеточной терапии необходимо проводить дополнительные исследования.

**4.2.1. Динамика показателей иммунного статуса (ИС) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), циррозом печени (ЦП) и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК) до и через три месяца после клеточной терапии.** Результаты показателей иммунного статуса (ИС) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) до и через три месяца после клеточной терапии в таблице 4.6.

**Таблица 4.6. - Показатели иммунного статуса у больных с ИБС до и через три месяца после клеточной терапии**

Лабораторный показатель	Клеточная терапия (n=45)		
	До клеточной терапии	Через 3 месяца после клеточной терапии (n=45)	P
Т-лимфоциты (CD3+), %	$60,8 \pm 1,4$ [58.6-62.2]	$80 \pm 1.2$ [78.2-81.2]	P<0,001
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	$45,7 \pm 2,1$ [43.6-47.8]	$60 \pm 1.7$ [58.3-61.7]	P<0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	$35,8 \pm 2,3$ [33.6-38.1]	$45 \pm 1.8$ [43.2-46.8]	P<0,001
ЕКТ (CD3+CD56+), %	$13 \pm 2,1$ [10.9-15.1]	$20 \pm 2.4$ [17.4-22.4]	P<0,01
Естественные киллеры (CD16+CD56+), %	$15,5 \pm 1,9$ [13.6-17.4]	$18 \pm 1.8$ [16.2-19.8]	p>0,05

В-лимфоциты (CD19+), %	30 ± 3,1 [26.9-33.1]	25±2.2 [22.8-.27.2]	p>0,05
В1-лимфоциты (CD19+CD5+), %	4,3 ± 1,3 [3.0-5.6]	6.1±2.7 [3.4-8.9]	p>0,05

*Примечание: p - вероятность различий данных, достоверность различий (p<0,05) по T-критерию Вилкоксона. Все значения представлены в формате "среднее значение ± стандартное отклонение".*

Из таблицы видно, что через три месяца после клеточной терапии у больных с ИБС происходит улучшение иммунного статуса, о чём свидетельствует достоверное увеличение Т-лимфоцитов (CD3+) (P<0,001), Т-хелперов (CD3+CD4+) (P<0,001), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+)(P<0,001) и ЕКТ (CD3+CD56+) P<0,01.

Остальные показатели (Естественные киллеры (CD16+CD56+, В-лимфоциты CD19+ и В1-лимфоциты CD19+CD5+) практически не изменяются, но имеют тенденцию к увеличению.

Таким образом, через три месяца после проведения клеточной терапии наблюдается положительная динамика в показателях иммунного статуса. Значения основных показателей (Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов и ЕКТ) повышается по сравнению с исходными данными до клеточной терапии, что свидетельствует о стимуляции иммунной системы, улучшении иммунного статуса и более эффективном функционировании иммунной системы.

Это может оказывать положительное влияние на исходы лечения и общее состояние пациента. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения этих результатов и определения механизмов действия клеточной терапии на иммунную систему.

Результаты показателей иммунного статуса (ИС) у больных с циррозом печени (ЦП) до и через три месяца после клеточной терапии отражены в таблице 4.7.

**Таблица 4.7. - Показатели иммунного статуса у больных с ЦП до и через три месяца после клеточной терапии**

Лабораторный показатель	До клеточной терапии (n=7)	Через три месяца после клеточной терапии (n=4)	P
Т-лимфоциты (CD3+) (%)	40,8 ± 3,4 [37.4-44.2]	60,4± 2,3 [58.1-62.7]	P<0,001
Т-хелперы (CD3+CD4+) (%)	30,7 ± 2,1 [28.6-32.8]	34,3 ± 2.1 [32.1-36.4]	p>0,05
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+) (%)	30,8 ± 2,0 [28.8-32.8]	32,2 ±2.5 [29.7-34.7]	p>0,05
ЕКТ (CD3+CD56+) (%)	10.2 ± 2,1 [8.1-12.3]	12± 1.9 [10.1-13.9]	p>0,05
Естественные киллеры (CD16+CD56+) (%)	10 ± 2,9 [7.1-12.9]	15±0,6 [14.4-15.6]	P<0,05
В-лимфоциты (CD19+) (%)	25,5 ± 2,1 [23.4-27.6]	27 ±1.8 [25.2-28.8]	p>0,05
В1-лимфоциты (CD19+CD5+) (%)	5 ± 0,3 [4.7-5.3]	7.3 ±3.2 [5.1-10.5]	p>0,05

*Примечание: p - вероятность различий данных, достоверность различий (p<0,05) по T-критерию Вилкоксона. Все значения представлены в формате "среднее значение ± стандартное отклонение".*

Из таблицы видно, что через три месяца после клеточной терапии у больных с ЦП происходит улучшение иммунного статуса только по трем признакам: Т-лимфоциты (60,4± 2,3 против 40,8 ± 3,4) (P<0,001), Т-хелперы (34,3±2.1 против 30,7±2,1) (p>0,05), естественные киллеры (15±0,6 против 10 ± 2,9) (P<0,05), что свидетельствует об улучшении процесса опознавания и уничтожения инфекций, а также регуляция иммунного ответа. Все остальные показатели иммунного статуса практически не изменяются – отмечается лишь тенденция к увеличению (изменения не достоверны), свидетельствующий о том, что активность аутоиммунных процессов в организме остаётся без изменений и это могут быть связаны с развитием цирроза печени.

**Результаты показателей иммунного статуса (ИС) у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК) до и через три месяца после клеточной терапии. Результаты показателей иммунного**

статуса (ИС) у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК) до и через три месяца после клеточной терапии в таблице 4.8.

**Таблица 4.8. - Сравнительный анализ показателей иммунного статуса у больных с ОЗНК до и через три месяца после клеточной терапии**

Лабораторный показатель	До клеточной терапии (n=10)	Через три месяца после клеточной терапии (n=10)	P
Т-лимфоциты (CD3+), %	70,8 ± 2,4 [68.4-73.2]	80±1.2 [78.8-81.2]	P<0,01
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	40,7 ± 2,6 [38.1-43.3]	60±2.1 [57.9-62.1]	P<0,001
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	35 ± 2,0 [33-37]	42±3.2 [38.2-45.2]	P<0,001
ЕКТ (CD3+CD56+), %	14,2 ± 2,1 [12.1-16.3]	15±1.2 [13.8.-16.2]	p>0,05
Естественные киллеры (CD16+CD56+), %	14,5 ± 2,9 [11.6-17.4]	15±2.2 [12.8-17.2]	p>0,05
В-лимфоциты (CD19+), %	18 ± 4,1 [13.9-22.1]	20±3.2 [16.8-23.2]	p>0,05
В1-лимфоциты (CD19+CD5+), %	5,3 ± 0,3 [5-5.6]	6±1.9 [4.1-7.9]	p>0,05

*Примечание: p - вероятность различий данных, достоверность различий (p<0,05) по T-критерию Вилкоксона. Все значения представлены в формате "среднее значение ± стандартное отклонение".*

Из таблицы видно, что у пациентов с ОЗНК через три месяца после клеточной терапии Т-лимфоциты (CD3+) (P<0,01) 80±1.2 против 70,8 ± 2,4 ; Т-хелперы (CD3+CD4+) (P<0,001) 60±2.1 против 40,7 ± 2,6 и цитотоксические (CD3+CD8+) (P<0,001) 42±3.2 против 35 ± 2,0 достоверно увеличились. Это указывает на положительное воздействие клеточной терапии на общее количество Т-лимфоцитов в крови пациентов с ОЗНК, в результате которой улучшается координация и стимуляция иммунного ответа с уничтожением инфицированных клеток. Остальные показатели Цитотоксические Т-лимфоциты

(CD3+CD8+), ЕКТ (CD3+CD56+), В-лимфоциты (CD19+) и В1-лимфоциты (CD19+CD5+) практически не изменяются после клеточной терапии  $p>0,05$ , но имели тенденцию к увеличению. Таким образом, анализ показателей иммунного статуса пациентов с ОЗНК до и после клеточной терапии позволяет предположить, что данная терапия чувствительна на активацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако она не оказывает значительного влияния на другие показатели.

**4.2.2. Динамика показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до и после введения CD 133+ по сравнению со стандартными референсными значениями.** Результаты сравнительного анализа показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП, ОЗНК и стандартными референсными значениями соответствующие здоровым людям соответствующего возраста отражены в таблице 4.9.

**Таблица 4.9. - Динамика показателей иммунного статуса у больных с ИБС, циррозом печени и ОЗНК через 3 месяца после клеточной терапии**

Лабораторный показатель	Референсные значения рекомендуемые в литературе (%)	ИБС	Цирроз печени	ОЗНК	P
Т-лимфоциты (CD3+), %	60-80	80±1.2 [78.8-81.2]	60,4± 2,3 [58.1-62.6]	80±1.2 [78.2-81.2]	p1<0,001 p2<0,001 p3>0,05
Т-хелперы (CD3+CD4+), %	25- 45	60±1.7 [58.3-61.7]	34,3 ± 2.1 [32.2-36.4]	60±2.1 [57.9-62.1]	p1<0,01 p2<0,01 p3>0,05
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), %	15 - 35	45±1.8 [43.2-46.8]	32,2 ±2.5 [27.7-34.7]	42±3.2 [38.8-45.2]	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05
ЕКТ (CD3+CD56+), %	5-15	20±2.4 [17.6-22.4]	12± 1.9 [10.1-13.9]	15±1.2 [13.8-16.2]	p1<0,05 p2>0,05 p3<0,05
Естественные киллеры (CD16+CD56+), %	5 - 15	18±1.8 [16.2-19.8]	15±0,6 [14.4-15.6]	15±2.2 [12.8-17.2]	p1<0,05 p2>0,05 p3>0,05
В-лимфоциты (CD19+), %	5 - 20	25±2.2 [22.8-27.2]	27 ±1.8 [25.2-28.8]	20±3.2 [16.8-23.2]	p1<0,01 p2<0,001 p3>0,05

В1-лимфоциты (CD19+CD5+), %	1-5	6.1±2.7 [3.4-8.8]	7.3 ±3.2 [4.1-10.5]	6±1.9 [4.1-7.9]	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05
--------------------------------	-----	----------------------	------------------------	--------------------	-------------------------------

*Примечание: p1 - вероятность различий данных в группах 1 и 2; p2 - вероятность различий данных в группах 2 и 3; p3 - вероятность различий данных в группах 1 и 3; достоверность различий ( $p < 0,05$ ) по T-критерию Вилкоксона. Все значения представлены в формате "среднее значение ± стандартное отклонение".*

Сравнительный анализ показателей иммунного статуса у больных с ИБС с референсными стандартными значениями показывает, что через три месяца после введения CD 133+ Т-лимфоциты и В1-лимфоциты приближены к референсным значениям. Все остальные показатели превышают референсные значения. У больных с ЦП ЕКТ ниже нормы ( $p < 0,01$ ), В-лимфоциты ( $p < 0,001$ ) и В1-лимфоциты выше нормы, остальные показатели остаются в пределах нормы. У больных с ОЗНК отмечается увеличение показателей Т-хелперов ( $p < 0,01$ ) и Цитотоксических Т-лимфоцитов ( $p < 0,01$ ), остальные показатели остаются в пределах референсных значений.

Сравнительный анализ показателей иммунного статуса через три месяца после введения CD 133+ между больными ИБС, ЦП и ОЗНК показывает, что Т-лимфоциты (CD3+) ( $p_2 < 0,001$ ), Т-хелперы (CD3+CD4+) ( $p_2 < 0,01$ ) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+) ( $p_2 < 0,05$ ) у больных с ЦП значительно меньше (20%), чем у больных с ИБС и ОЗНК, у которых эти показатели на одинаковом уровне. Значение ЕКТ (CD3+CD56+) у больных с ИБС значительно выше по сравнению с больными ЦП ( $p_1 < 0,05$ ) и ОЗНК ( $p_3 < 0,05$ ), между которыми этот показатель практически на одинаковом уровне ( $p_2 > 0,05$ ), 12 и 15% соответственно. Наименьшее значение ЕК (CD16+CD56+) среди больных с ЦП ( $p_1 < 0,05$ ) 15±0,6 и ОЗНК ( $p_3 > 0,05$ ) 15±2.2 по сравнению с данными больных с ИБС. Значение В-лимфоцитов (CD19+) практически на одинаковом уровне между больными ИБС и ЦП (25±2.2 и 27 ±1.8% соответственно), и самое меньшее при ОЗНК (20±3.2%). Этот показатель достоверно превышает ( $p_2 < 0,001$ ) у больных с ЦП (27 ±1.8) по сравнению с данными больных с ОЗНК (20±3.2%). Показатель В1-лимфоциты (CD19+CD5+)

практически у всех больных на одном уровне ( $6.1 \pm 2.7$ ;  $7.3 \pm 3.2$  и  $6 \pm 1.9$  %)  $p > 0,05$ . Изменения показателей иммунного статуса через три месяца после введения CD 133+ у больных с ИБС свидетельствуют об улучшении активности иммунного статуса и свидетельствуют, что стволовые клетки CD133+ могут способствовать активации Т-хелперов, усиливая их функции в иммунном ответе, особенно в восстановлении поврежденных тканей сердца; повышает способность Т-лимфоциты (CD3+CD8+) уничтожать поврежденные клетки сердца и инфекционные агенты; усиливает способность ЕКТ (CD3+CD56+) уничтожать инфекционные агенты и поддерживать иммунный ответ; активизирует естественные киллеры (CD16+CD56+), повышая их способность уничтожать инфекционные агенты; повышает способность В-лимфоцитов (CD19+) синтезировать антитела и участвовать в иммунном ответе на инфекцию и повреждение сердечной ткани; способствуют активации В1-лимфоцитов (CD19+CD5+), которые имеют возможность быстро регенерировать и развиваться в поврежденной сердечной ткани. Из вышесказанного следует, что стволовые клетки CD133+ могут восстанавливать поврежденную ткань сердца не только через механизмы прямого регенерирования, но и через активацию и модуляцию различных подпопуляций Т- и В-лимфоцитов, что способствует регуляции иммунного ответа и ускорению процессов ремоделирования сердца при ишемической болезни.

Изменения показателей иммунного статуса через три месяца после введения CD 133+ у больных с циррозом печени свидетельствуют о том, что активность аутоиммунных процессов в организме остаётся без изменений и это могут быть связаны с развитием цирроза печени. Стабильность этих показателей может указывать на то, что клеточная терапия не оказывает значительного влияния на функцию данных клеток, что может привести к ослаблению способности организма реагировать на аутоиммунные процессы. Причины вышеперечисленных изменений через три месяца после клеточной терапии у больных с ЦП могут быть связаны с тем, что цирроз печени как основное заболевание пациентов может оказывать влияние на функции иммунной

системы. Дальнейшие исследования и наблюдения необходимы для более точного определения причин и последствий данных изменений в показателях иммунного статуса у данной группы пациентов. Изменения показателей иммунного статуса через три месяца после введения CD 133+ у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей могут быть связаны с активацией иммунной системы, улучшении иммунного ответа и восстановлении иммунной функции. Таким образом, результаты анализа показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК через 3 месяцев после клеточной терапии позволяют сделать вывод о различии в реакции иммунной системы на эти заболевания и эффект клеточной терапии.

Таким образом, результаты анализа показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК через 3 месяцев после клеточной терапии позволяют сделать вывод о различии в реакции иммунной системы на эти заболевания и эффект клеточной терапии.

Возможно клеточная терапия способствует устранению основной причины ОЗНК - сужения или блокировки артерий нижних конечностей, что позволяет пациенту получить лучшую оксигенацию и питание мышц и тканей нижних конечностей. Однако, для более точного определения причин и механизмов улучшения показателей иммунного статуса у больных с ОЗНК после клеточной терапии необходимо проводить дополнительные исследования.



**Глава 5. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца,  
циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних  
конечностей до и после клеточной терапии**

**5.1. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до проведения клеточной терапии.** Результаты качества жизни (КЖ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) по всем шкалам отражены в таблице 5.1.

**Таблица 5.1. - Показатели качества жизни SF -36 больных с ишемической болезнью сердца до клеточной терапии**

Шкала - SF -36	Значение (балл)	
	М±m	Диапазон
Physical Functioning - PF	33±3,2	29.8-36.2
Role-Physical Functioning - RP	25±1,4	23.6-26.4
Bodily pain - BP	30±2,3	27.7-32.3
General Health - GH	30±1,2	28.8-31.2
Vitality - VT	35±3,1	31.9-38.1
Social Functioning - SF	31±2,5	28.5-33.5
Role-Emotional - RE	35±3,2	31.8-38.2
Mental Health - MH	31±3,1	29.9-34.1

*Примечание: Значения представлены в виде среднего ± SD.*

Из таблицы видно, что у пациентов с ИБС наблюдаются проблемы в различных областях, связанных с их здоровьем и общим состоянием. Оценка КЖ осуществлялась количественно от 0 (наихудшее состояние) до 100 (наилучшее состояние). Однако все представленные значения значительно ниже среднего, указывая на общие трудности или проблемы в каждой области. Самые низкие баллы наблюдаются в показателях RP и BP (25±1.4 и 30±2.3 соответственно), что указывает на ухудшение эмоционального состояния и дискомфорта при болевых ощущениях. Отмечается низкий уровень общего здоровья. "Жизненная энергия (GH)" имеет показатель 30±1.2, что указывает на низкий уровень энергии

и жизненных сил. Это может свидетельствовать о наличии утомления или других проблем, связанных с уровнем энергии. "Социальное функционирование (SF)" и "Роль в эмоциональном функционировании (RE)" имеют показатели  $31 \pm 2.5$  и  $35 \pm 3.2$  соответственно, указывающие на ограничения в социальной активности и эмоциональном функционировании. "Психическое здоровье (MH)" имеет показатель  $31 \pm 3.1$ , что указывает на возможные нарушения психического состояния.

Таким образом, пациенты с ИБС имеют сниженные показатели качества жизни, связанные с физическими ограничениями, эмоциональными трудностями, сниженным общим здоровьем и энергичностью, проблемами в социальных взаимодействиях и управлении поведением, а также психическими проблемами. В целом, эти результаты указывают на важность принятия мер для улучшения качества жизни и благополучия пациентов с ИБС.

Результатов качества жизни (КЖ) у больных с циррозом печени (ЦП) по всем шкалам отражены в таблице 5.2.

**Таблица 5.2. - Показатели качества жизни SF-36 у больных с ЦП до клеточной терапии**

Шкала-36	Значение(балл)	
	М±m	Диапазон
Physical Functioning - PF	29±2,8	26.2-31.8
Role-Physical Functioning - RP	20±2,5	17.5-22.5
Bodily pain - BP	33±1,8	31.2-34.8
General Health - GH	25±2,3	22.7-27.3
Vitality - VT	23±1,3	21.7-24.3
Social Functioning - SF	25±2,5	22.5-27.5
Role-Emotional - RE	30±1,8	28.2-31.8
Mental Health - MH	25±2,1	22.9-27.1

*Примечание: значения представлены в виде среднего ± SD.*

Из таблицы видно, что все значения показателей качества жизни у больных с ЦП в целом снижены. Уровень физического функционирования (PF)  $29 \pm 2,8$ , что может указывать на значительные ограничения в деятельности и движении. Это может быть связано с общим нарушением здоровья и психическим состоянием у пациентов и обусловлено прогрессирующим повреждением печени

и недостаточностью ее функции, таких как фильтрация вредных веществ из крови, синтез белков, участие в обмене веществ и т.д. В результате этого пациенты могут испытывать физическую боль и дискомфорт, усталость, отсутствие энергии и жизненной силы. Уровень ролевого функционирования, связанного с физической активностью, также низкий (RP)  $20 \pm 2,5$ , свидетельствует, что пациенты испытывают трудности в осуществлении своих ролей, связанных с физической активностью. Интенсивность боли (VT) оценивалась в среднем  $33 \pm 1,8$  балла, указывает на наличие физической боли и дискомфорта. Общее здоровье (GH) -  $25 \pm 2,3$  баллов, указывает на общую плохую оценку здоровья у пациентов с циррозом печени. Это может быть связано с ослабленным иммунитетом, нарушением работы различных органов и систем, дефицитом необходимых питательных веществ и т.д. Уровень жизнеспособности (VT) (энергии и жизненной силы) также оценивался низко -  $23 \pm 1,3$  балла из 100. Это может быть обусловлен утомляемостью пациентов, их слабой физической и эмоциональной выносливостью, недостаточным питанием и т.д. Социальное функционирование (SF) и эмоциональная роль (RE) -  $25 \pm 2,5$  и  $30 \pm 1,8$  баллов соответственно, что свидетельствует о нарушениях в социальной и эмоциональной функции у пациентов с циррозом печени. Это может возникать из-за ограничений в обычных социальных активностях физического состояния пациентов, их утомляемости и недостатка энергии. Также пациенты могут испытывать эмоциональные проблемы, такие как депрессия или тревожность, что влияет на их социальное функционирование. Уровень психического здоровья (MH) у пациентов тоже оценивался в среднем низко -  $25 \pm 2,1$  баллов, что указывает на наличие психических проблем и нарушений у пациентов с циррозом печени. Цирроз печени - это хроническое и прогрессирующее заболевание печени, которое характеризуется заменой здоровой ткани печени на рубцы. В результате этого ухудшается функция печени, которая играет важную роль во многих процессах организма. Печень выполняет ряд функций, таких как метаболизм, хранение питательных веществ, фильтрация токсинов и производство желчи. Одной из главных функций печени является обеспечение

нормального обмена веществ в организме, включая обработку углеводов, жиров и белков. При циррозе печени эти функции нарушаются, что приводит к различным проявлениям, включая ограничения в физической активности и движении. Нарушение обмена веществ может привести к ухудшению мышечной силы и выносливости, что ограничивает способность пациента к выполнению физических упражнений и активностей. Жидкость может накапливаться в организме, вызывая отеки и утомляемость, а анемия может приводить к ухудшению оксигенации тканей и ухудшению физической активности. В целом, эти результаты указывают на важность принятия мер для улучшения качества жизни и благополучия пациентов с циррозом печени.

Следует отметить, что у троих больных циррозом печени через две недели после введения стволовых клеток был летальный исход. Результаты показателей качества жизни больных циррозом печени с летальным исходом до введения отражены в таблице 5.3.

**Таблица 5.3. - Показатели качества жизни SF-36 больных циррозом печени с летальным исходом до клеточной терапии**

Шкала-36	Значение (балл)	
	М±m	Диапазон
Physical Functioning - PF	18±0,3	17.7-18.03
Role-Physical Functioning - RP	15±0,2	14.8-15.02
Bodily pain - BP	19±0,8	18.2-19.8
General Health - GH	13±0,2	12.8-13.2
Vitality - VT	13±0,1	12.9-13.1
Social Functioning - SF	15±1,1	13.9-16.1
Role-Emotional - RE	17±0,8	16.2-17.8
Mental Health - MH	14±1,2	12.8-15.2

*Примечание: значения представлены в виде среднего ± SD.*

Из таблицы видно, что баллы по всем шкалам качества жизни умерших больных циррозом печени до клеточной терапии очень низкие. У этих больных отмечается значительное ограничение в физической активности (18±0,3). Они испытывают трудности и значительные ограничения при выполнении своих повседневных обязанностей и социальных взаимодействий, отмечаются серьезные проблемы с общим здоровьем (13±0.2) из-за высокого уровня боли (19±0.8) и дискомфорта. Эти больные испытывают выраженную усталость,

слабость и сильные эмоциональные расстройства ( $17\pm 0.8$ ), что снижает их энергию и жизненную активность, имеют низкий уровень психического здоровья ( $14\pm 1.2$ ) и в связи с этим подвержены сильному стрессу, тревоге и депрессии. Снижение баллов по всем шкалам качества жизни можно связать с тем, что цирроз печени сопровождается осложнениями (асцит, портальная гипертензия и энцефалопатия), которые также могут оказывать отрицательное влияние на качество жизни пациентов.

Результаты качества жизни (КЖ) у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК) по всем шкалам отражены в таблице 5.4.

**Таблица 5.4. - Показатели качества жизни SF-36 у больных с ОЗНК до клеточной терапии**

Шкала -SF-36	Значение (балл)	
	М±m	Диапазон
Physical Functioning - PF	25± 1,2	23.8-26.2
Role-Physical Functioning - RP	28±2,3	25.7-30.3
Bodily pain - BP	28±3,4	24.6-31.4
General Health - GH	30±1,8	28.2-31.8
Vitality - VT	25±2,4	22.6-27.4
Social Functioning - SF	28±1,4	26.6-29.4
Role-Emotional - RE	32±1,2	26.6-29.4
Mental Health - MH	30±1,8	28.2.-31.8

*Примечание: значения представлены в виде среднего  $\pm$  SD.*

Из таблицы видно, что у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей отмечаются низкие показатели по всем шкалам качества жизни. Показатель физической функции (PF) имеет среднюю оценку  $25\pm 1.2$ , что указывает на значительные ограничения в физической активности у пациентов. То же самое можно сказать о показателе ролевой физической функции (RP), который имеет среднюю оценку  $28\pm 2.3$ . Болевые ощущения (BP) также значительно влияют на качество жизни больных, поскольку значение BP составляет  $28\pm 3.4$ . Это указывает на высокий уровень физического дискомфорта и боли, которые испытывают пациенты перед проведением клеточной терапии. Общее состояние здоровья (GH) и энергичность (VT) также были низкими, составляя  $30\pm 1.8$  и  $25\pm 2.4$  соответственно. Эти показатели свидетельствуют о

низкой общей физической и эмоциональной жизнеспособности у пациентов. Социальная функциональность (SF) и эмоциональная функциональность (RE) составляют  $28 \pm 1.4$  и  $32 \pm 1.2$  соответственно. Эти низкие значения указывают на ограниченность пациентов в социальной и эмоциональной сферах жизни. Психическое здоровье (MH) составляет  $30 \pm 1.8$ , что указывает на наличие психических проблем у пациентов с ОЗНК. Причина низкого показателя физической функции (PF  $25 \pm 1.2$ ) и ролевой физической функции (RP  $28 \pm 2.3$ ) у пациентов с ОЗНК связана с ограниченными возможностями движения и функционирования ног. ОЗНК, такое как атеросклероз или тромбоз сосудов, может привести к узкому или полному закрытию артерий, снижая поступление крови к мышцам и тканям ног. Это может вызывать болевые ощущения (BP  $28 \pm 3.4$ ) и физический дискомфорт. Ограничения в физической функции сказываются на общем состоянии здоровья (GH  $30 \pm 1.8$ ) и энергичности (VT  $25 \pm 2.4$ ) пациентов, они могут испытывать усталость и чувствовать себя менее энергичными из-за ограничений в передвижении и выполнении повседневных задач. Снижение социальной функциональности (SF  $28 \pm 1.4$ ) и эмоциональной функциональности (RE  $32 \pm 1.2$ ) может быть связано с ограниченными возможностями участия в социальных мероприятиях или выполнении ролевых обязанностей (например, работа, семейные дела), а также с эмоциональным стрессом и депрессией, которые могут возникать из-за ограничений в физической функции и болевых ощущений. Низкий показатель психического здоровья (MH  $30 \pm 1.8$ ) может быть связан с ухудшением настроения и психического благополучия пациентов, вызванными физическими ограничениями и болевыми ощущениями, свойственными облитерирующему заболеванию нижних конечностей. Таким образом, ОЗНК оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, проявляющееся в ограниченной физической активности, ограничении ролевых и физических функций, негативном восприятии собственного здоровья, ограничении эмоционального благополучия и социальной активности. Эти результаты подчеркивают важность

разработки эффективных стратегий лечения и реабилитации для улучшения качества жизни у пациентов с ОЗНК.

Анализ результатов качества жизни (КЖ) у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до клеточной терапии отражены в таблице 5.5.

**Таблица 5.5 - Сравнительный анализ показателей КЖ (SF-36) у больных с ИБС, ОЗНК и ЦП до клеточной терапии**

Шкала SF-36	Заболевания			P
	ИБС (n=45)	ЦП (n=7)	ОЗНК (n=10)	
	М±m Диапазон (балл)	М±m Диапазон (балл)	М±m Диапазон (балл)	
Physical Functioning - PF	33±3,2 [29.8-36.2]	29±2,8 [26.2-31.8]	25± 1,2 [23.8-26.2]	P1>0,05 P2>0,05 P3<0,01
Role-Physical Functioning - RP	25±1,4 [23.6-26.4]	20±2,5 [17.5-22.5]	28±2,3 [25.7-30.3]	P1<0,05 P2<0,05 P3>0,05
Bodily pain - BP	30±2,3 [27.7-32.3]	33±1,8 [31.2-34.8]	28±3,4 [24.6-31.4]	P1<0,05 P2<0,05 P3>0,05
General Health - GH	30±1,2 [28.8-31.2]	25±2,3 [22.7-27.3]	30±1,8 [28.2-31.8]	P1<0,05 P2<0,05 P3>0,05
Vitality - VT	35±3,1 [31.9-38.1]	23±1,3 [21.7-24.3]	25±2,4 [22.6-27.4]	P1<0,01 P2<0,01 P3>0,05
Social Functioning - SF	31±2,5 [28.5-33.5]	25±2,5 [22.5-27.5]	28±1,4 [26.6-29.4]	P1<0,05 P2>0,05 P3>0,05
Role-Emotional - RE	35±3,2 [31.8-38.2]	30±1,8 [28.2-31.8]	32±1,2 [30.8-33.2]	P1>0,05 P2>0,05 P3<0,01
Mental Health - MH	31±3,1 [29.9-34.1]	25±2,1 [22.9-27.1]	30±1,8 [28.2.-31.8]	P1<0,05 P2<0,05 P3>0,05

*Примечание: p1 - вероятность различий данных в группах ИБС и ЦП; p2 - вероятность различий данных в группах ЦП и ОЗНК; p3 - вероятность различий данных в группах ИБС и ОЗНК; достоверность различий (p<0,05) по U-критерию Манна-Уитни. Все значения представлены в формате "среднее значение ± стандартное отклонение".*

Из таблицы видно, что все больные испытывают значительные ограничения в физической активности (Физическое функционирование PF). Однако, пациенты с ИБС имеют наибольший показатель (33±3.2), что говорит о лучшем состоянии в этом аспекте, т.е. о меньших ограничениях по сравнению с пациентами, страдающими от ЦП (p<0,05) и ОЗНК (p<0,001).

Роль в физическом функционировании (RP) во всех группах снижено, однако среди всех больных наибольшее значение этого показателя у пациентов с ОЗНК ( $28 \pm 2.3$ ), что может быть связано с наименьшими ограничениями в выполнении ролевых задач, связанных с физической активностью, в то время как пациенты с ЦП имеют более низкие показатели ( $20 \pm 2.5$ ) ( $p < 0,001$ ).

Причём, разница показателя данной шкалы между ИБС и ОЗНК недостоверная, а между ОЗНК и ЦП ( $p < 0,001$ ), а также между ИБС и ЦП ( $p < 0,05$ ) достоверно меньше. Наибольшее значение показателя жизненной энергии (VT) отмечается у пациентов с ИБС по сравнению с пациентами с ЦП ( $p < 0,001$ ) и ОЗНК ( $p < 0,001$ ). Показатель данной шкалы достоверно не отличается между пациентами с ЦП и ОЗНК. Самый высокий показатель по шкале социальное функционирование (SF) у пациентов с ИБС и достоверно отличается от пациентов с ЦП ( $p < 0,01$ ) и практически не отличается от результатов больных с ОЗНК. У пациентов с ЦП показатель данной шкалы достоверно не отличается от больных с ОЗНК.

Наименьший показатель данной шкалы у пациентов с ЦП и ОЗНК. Наибольшее значение показателя шкалы, отражающую роль в эмоциональном функционировании (RE) отмечается у пациентов с ИБС достоверно отличающихся от пациентов с ЦП ( $p < 0,05$ ) и практически не отличаются от пациентов с ОЗНК. По шкале психическое здоровье (MH) самый высокий показатель у пациентов с ИБС ( $31 \pm 3.1$ ), достоверно отличающихся от пациентов с ЦП ( $p < 0,05$ ) и практически не отличаются от больных с ОЗНК, показатель которых достоверно выше по сравнению с больными с ЦП ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, по большинству показателей шкал качества жизни более оптимальное отмечается у больных с ИБС и наихудшее - у больных с циррозом печени. Установлено, что качество жизни у больных с ИБС ниже среднего уровня.

**5.2. Качество жизни у больных с ишемической болезнью сердца, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей через 3 месяца после проведения клеточной терапии. Результаты качества**



жизни (КЖ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) через три месяца после клеточной терапии по всем шкалам отражены в таблице 5.6.

**Таблица 5.6. - Показатели качества жизни SF-36 у больных с ИБС через три месяца после введения CD 133+**

Шкала SF-36	Значение (балл)	
	М±m	Диапазон
Physical Functioning - PF	39±1,2	37.2-40.2
Role-Physical Functioning - RP	30±2,1	27.9-32.1
Bodily pain - BP	33±1,3	31.7-34.3
General Health - GH	35±1,	33.1-36.9
Vitality - VT	40±2,1	37.9-42.
Social Functioning - SF	35±2,1	32.9-37.1
Role-Emotional - RE	40±1,2	37.8-41.2
Mental Health - MH	34±2,1	31.9-36.1

*Примечание: значения представлены в виде среднего ± SD*

Из таблицы видно, что самые низкие баллы наблюдаются в показателях RP (Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием) и BP (Интенсивность боли) 30±2,1 и 33±1,3 баллов соответственно, что указывают на утомляемость, ограничение в выполнении повседневной работы. Наибольшее значение отмечается в показателях RE (Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием -40±1.2), VT (Жизненная активность-40±2,1) и PF (Физическое функционирование- 39±1,2), свидетельствующие об улучшении эмоционального состояния у больных с ИБС через три месяца после введения CD 133+. Промежуточные баллы отмечаются в показателях GH (Общее состояние здоровья-35±1.9), SF (Социальное функционирование-35±2.1) и MH (Психическое здоровье-34±2.1). Результаты данных шкал показывают, что пациенты с ИБС в недостаточной мере оценивают своё здоровье и не видят перспектив в своём лечении, у них пока ещё снижена социальная активность и они не охотно вступают в контакт с врачом и окружающими людьми за счёт сохранения депрессии и тревоги.

Таким образом, через три месяца после введения CD 133+ пациенты с ишемической болезнью сердца имеют умеренное общее состояние здоровья и психическое здоровье. Они также испытывают ограничения в физической активности, выполнении ролевых функций и социальном функционировании. Однако, их уровень энергии и жизненные силы остаются умеренными. Ими также испытываются болевые ощущения, хотя и умеренные.

Результатов качества жизни (КЖ) у больных с циррозом печени (ЦП) через три месяца после клеточной терапии по всем шкалам отражены в таблице 5.7.

**Таблица 5.7. - Показатели качества жизни SF у больных с ЦП через три месяца после введения CD 133+**

Шкала SF-36	Значение (балл)	
	М±m	Диапазон
Physical Functioning - PF	31±2.4	38.4-33.4
Role-Physical Functioning - RP	25±1.8	23.2-26.8
Bodily pain - BP	38±2.8	35.2-40.8
General Health - GH	28±1.2	26.8-29.2
Vitality - VT	25±2.3	22.7-27.3
Social Functioning - SF	30±2.1	27.9-32.1
Role-Emotional - RE	33±1.7	31.3-34.7
Mental Health - MH	28±1.1	26.9-29.1

*Примечание: значения представлены в виде среднего ± SD*

Из таблицы видно, что самые низкие баллы по шкалам RP (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием -25±1.8) и VT (Жизненная активность - 25±2.3), указывают на утомляемость, ограничение в выполнении повседневной работы, за счет уменьшения силы и энергии. Несколько выше (тенденция к увеличению по сравнению с предыдущими шкалами) баллы по шкале GH (Общее состояние здоровья - 28±1.2) и MH (Психическое здоровье - 28±1.1). Через три месяца после введения CD 133+ у больных с ЦП отмечается тенденция к улучшению своего здоровья и видения перспектив лечения, что может быть связана с некоторым снижением тревоги и депрессии. Наибольшее значение отмечается в показателях BP (Интенсивность боли - 38±2.8), RE (Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием -33±1.7). Этому же способствует некоторое улучшение

эмоционального состояния. Умеренные значения отмечаются в показателях PF (Физическое функционирование -  $31 \pm 2.4$ ) и SF (Социальное функционирование -  $30 \pm 2.1$ ). У больных с ЦП через три месяца после введения CD 133+ отмечается умеренное ограничение в выполнении физических нагрузок и социальной активности, что выражается в умеренном общении с окружающими.

Таким образом, после введения CD 133+ у пациентов с циррозом печени отмечается сохранение утомляемости и ограничения в выполнении повседневной работы, за счет уменьшения силы и энергии отмечается тенденция к улучшению своего здоровья и ведения перспектив своего лечения, что может быть связана с некоторым снижением тревоги и депрессии.

Результаты качества жизни (КЖ) у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК) по всем шкалам отражены в таблице 5.8.

**Таблица 5.8. - Показатели качества жизни SF у больных с ОЗНК через три месяца после введения CD 133+**

Шкала SF-36	Значение (балл)	
	М±m	Диапазон
Physical Functioning - PF	30± 1,8	28.2-31.8
Role-Physical Functioning - RP	34±2,3	31.7-36.3
Bodily pain - BP	33±1,8	31.2-34.8
General Health - GH	35±2,3	32.7-37.3
Vitality - VT	30±1,8	28.2-31.8
Social Functioning - SF	32±1,7	30.3-33.7
Role-Emotional - RE	35±1,6	33.6-36.6
Mental Health - MH	35±1,1	33.9-36.1

*Примечание: значения представлены в виде среднего ± SD;*

Как видно из таблицы, показатель PF (Physical Functioning) – характеризующий физическую функциональность пациента составил  $30 \pm 1.8$  из 100, что указывает на ограничение активности в возможностях пациента выполнять физические задачи. RP (Role Physical) - отображает роль физического состояния в повседневной жизни пациента.

Значение показателя составил  $34 \pm 2.3$ , что указывает на особые трудности, связанные с физическими задачами и обязанностями в повседневной жизни. BP

(Bodily Pain) - оценивает уровень боли и дискомфорта у пациента. Значение показателя составил  $33 \pm 1.8$  из 100, что указывает на наличие болевых ощущений и дискомфорта у пациента. GH (General Health) - отражает общее состояние здоровья пациента и составил  $35 \pm 2.3$ , что указывает на более удовлетворительное общее состояние здоровья у пациентов. VT (Vitality) - отражает уровень энергии и жизненную силу пациента. Показатель составил  $30 \pm 1.8$ , что указывает на низкий уровень энергии и жизненной силы у пациентов. SF (Social Functioning) - оценивает социальную функциональность пациента. Значение показателя составил  $32 \pm 1.7$  из 100, что указывает на ограничения в социальной активности и взаимодействии пациента с другими людьми. RE (Role Emotional) - отражает роль эмоционального состояния пациента в повседневной жизни. Значение показателя составил  $35 \pm 1.6$ , что указывает на особые трудности, связанные с эмоциональными аспектами в повседневной жизни. MH (Mental Health) - характеризует психическое здоровье пациента. Значение показателя составил  $35 \pm 1.1$  из 100, что указывает на более удовлетворительное психическое состояние пациентов.

**5.3. Динамика показателей качества жизни SF - 36 (0-100 баллов) у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до и после введения CD 133+.** Результаты сравнительного анализа показателей качества жизни у больных с ИБС до и через три месяца после введения CD 133+ отражены в таблице 5.9.

**Таблица 5.9.- Показатели качества жизни SF -36 у больных с ИБС до и через три месяца после введения CD 133+**

Шкала SF-36	Ишемическая болезнь сердца				P
	До клеточной терапии (балл)		Через три месяца после введения CD 133+ (балл)		
	M±m	Диапазон	M±m	Диапазон	
Physical Functioning - PF	$33 \pm 3,2$	29.8-36.2	$39 \pm 1,2$	37.2-40.2	<0,01
Role-Physical Functioning - RP	$25 \pm 1,4$	23.6-26.4	$30 \pm 2,1$	27.9-32.1	<0,01

Bodily pain – BP	30±2,3	27.7-32.3	33±1,3	31.7-34.3	>0,05
General Health - GH	30±1,2	28.8-31.2	35±1,9	33.1-36.9	<0,05
Vitality - VT	35±3,1	31.9-38.1	40±2,1	37.9-42.1	>0,05
Social Functioning - SF	31±2,5	28.5-33.5	35±2,1	32.9-37.1	>0,05
Role-Emotional - RE	35±3,2	31.8-38.2	40±1,2	37.8-41.2	<0,05
Mental Health - MH	31±3,1	29.9-34.1	34±2,1	31.9-36.1	>0,05

*Примечание: Данные отражают показатели качества жизни (SF-36) у больных с ИБС до проведения клеточной терапии и через три месяца после введения CD 133+. Все значения представлены в формате "среднее значение ± стандартное отклонение", p - достоверность различий T-критерию Вилкоксона при p < 0,05.*

Как видно из таблицы, баллы показателей качества жизни по шкале физической функции (PF 39±1,2 против 33±3,2) (p<0,01), ролевой функции (RP 30±2,1 против 25±1,4) (p<0,01), общего состояния здоровья (GH 35±1,9 против 30±1,2) (p<0,05) и эмоционального состояния (RE 40±1,2 против 35±3,2) (p<0,05) у больных с ишемической болезнью сердца через три месяца после введения клеточной терапии с использованием CD 133+ достоверно увеличиваются. Эти изменения свидетельствует об улучшении физического функционирования, своего состояния здоровья и повышения эмоционального состояния. Баллы показателей качества жизни по другим шкалам: интенсивность боли – BP 33±1,3 против 30±2,3, жизненная активность – VT 40±2,1 против 35±3,1, социальное функционирование – SF 35±2,1 против 31±2,5 и психическое здоровье- MH 34±2,1 против 31±3,1 имеют лишь тенденцию к повышению через три месяца после введения клеточной терапии с использованием CD 133+ .

Таким образом, результаты анализа показывают, что введение клеточной терапии с использованием CD 133+ приводит к улучшению показателей качества жизни у больных с ишемической болезнью сердца. В частности, достоверно улучшаются физическое и ролевое функционирование, общего состояния здоровья и эмоционального состояния. Отмечается тенденция к уменьшению боли, ограничению социальной активности, увеличению силы и энергии за счёт психического здоровья, физического и эмоционального состояния.

Результаты сравнительного анализа показателей качества жизни у больных с ЦП отражены в таблице 5.10.

**Таблица 5.10. - Показатели качества жизни (SF -36) у больных с ЦП до и через три месяца после введения CD 133+**

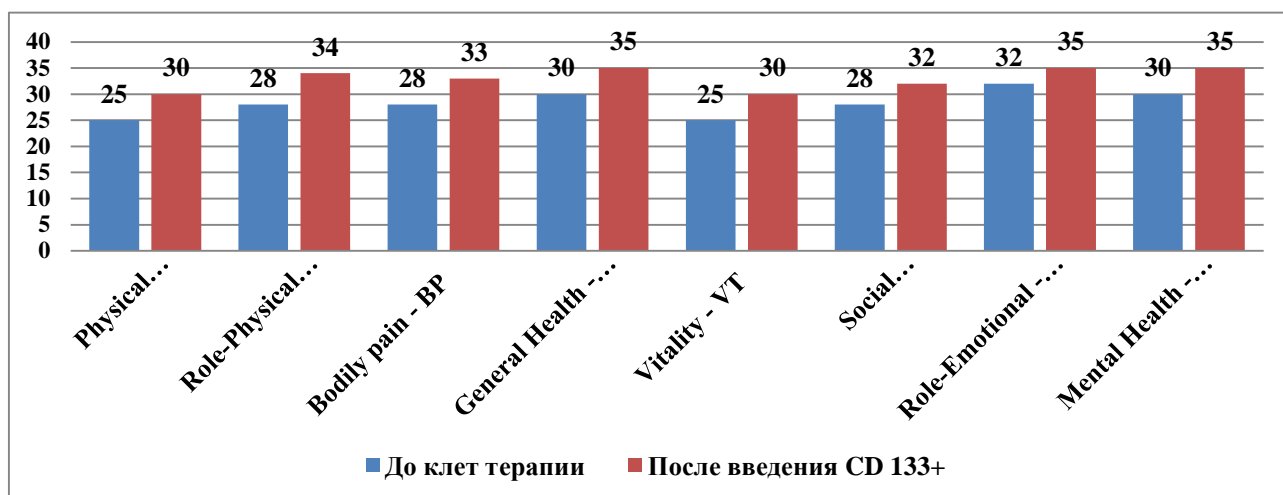
Шкала SF -36	Цирроз печени				P
	До клеточной терапии (балл)		Через три месяца после клеточной терапии (балл)		
	M±m	Диапазон	M±m	Диапазон	
Physical Functioning – PF	29±2,8	26.2-31.8	31±2.4	28.4-33.4	>0,05
Role-Physical Functioning -RP	20±2,5	17.5-22.5	25±1.8	23.2-26.8	<0,05
Bodily pain - BP	33±1,8	31.2-34.8	38±2.8	35.2-40.8	<0,01
General Health - GH	25±2,3	22.7-27.3	28±1.2	26.8-29.2	>0,05
Vitality - VT	23±1,3	21.7-24.3	25±2.3	22.7-27.3	>0,05
Social Functioning - SF	25±2,5	22.5-27.5	30±2.1	27.9-32.1	<0,05
Role-Emotional - RE	30±1,8	28.2-31.8	33±1.7	31.3-34.7	>0,05
Mental Health - MH	25±2,1	22.9-27.1	28±1.1	26.9-29.1	>0,05

*Примечание: значения представлены в виде среднего ± SD; p - достоверность различий по T-критерию Вилкоксона при p < 0,05.*

Из таблицы видно, что через три месяца после введения CD 133+ у больных с циррозом печени качество жизни достоверно улучшается лишь по трём шкалам: RP (p<0,05), BP (p<0,01) и SF (p<0,05). Также отмечается тенденция значительного улучшения физического состояния (PF 31±2.4 против 29±2,8) и уменьшается влияние боли на активность пациентов (BP 38±2.8 против 33±1,8). Улучшение физического (PF 31±2.4 против 29±2,8) и эмоционального состояния (RE 33±1.7 против 30±1,8) способствует уменьшению ограничения социальной активности в результате чего расширяется круг общения у этих больных. Баллы качества жизни по остальным шкалам практически не изменяется через три месяца после введения CD 133+.

Таким образом, клеточная терапия CD 133+ по некоторым показателям положительно влияет на показатели качества жизни у больных с циррозом печени. У пациентов наблюдалось значительное улучшение в физическом, эмоциональном и социальном функционировании в результате значительного снижения боли.

Результаты сравнительного анализа показателей качества жизни у больных с ОЗНК отражены на рисунке 5.1.



**Рисунок 5.1. - Показатели качества жизни SF -36 у больных с ОЗНК до и через три месяца после введения CD 133+**

*Примечание: значения представлены в виде среднего  $\pm$  SD; p - достоверность различий по T-критерию Вилкоксона при  $p < 0,05$*

Из рисунка видно, что все показатели улучшились после проведения клеточной терапии ( $p < 0,05$ ). Значительно улучшается общее состояние здоровья ( $p < 0,001$ ) (General Health - GH) ( $35 \pm 2,36$ ), т.е. оценка больными своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения, психическое здоровье ( $p < 0,001$ ) ( $35 \pm 1,16$ ), характеризующий положительные эмоции, степень физической активности, самообслуживание повседневной активности у пациентов.

Снижается ограничение обычной активности и дискомфорт пациентов за счёт значительного снижения боли ( $p < 0,05$ ) ( $30 \pm 1,8$ ). Улучшается уровень самооценки пациентами общего здоровья ( $p < 0,001$ ) ( $35 \pm 2,3$ ) благодаря адекватной оценки больными своего состояния здоровья в настоящий момент и веры в дальнейшую перспективу лечения.

Улучшается социальная активность ( $p < 0,05$ ) ( $32 \pm 1,7$ ) благодаря повышению физического ( $p < 0,001$ ) и эмоционального здоровья ( $p < 0,05$ ). Все полученные изменения баллов по шкалам качества жизни свидетельствуют о том, что введение CD133+ способствует улучшению показателей качества жизни ( $p < 0,05$ ) у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей.

Таким образом, проведение клеточной терапии позволяет улучшить качество жизни больных, и дальнейшие исследования могут быть направлены на определение длительности и долгосрочных эффектов данной терапии.

Сравнительный анализ качества жизни SF 36 у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК через три месяца после введения CD 133+ со стандартными данными показано в таблице 5.11.

**Таблица 5.11. - Сравнительный анализ качества жизни SF 36 у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК через три месяца после введения CD 133+ со стандартными данными**

Шкала SF -36	Референ. значение (балл)	ИБС (n=45) (балл)	ЦП (n=4) (балл)	ОЗНК (n=10) (балл)	P
Physical Functioning - PF	44.55±3.1	39±1,2 [37.2-40.2]	31±2.4 [28.4-33.4]	30± 1,8 [28.2-31.8]	p1<0,001 p2>0,05 p3<0,001
Role-Physical Functioning - RP	45.25±2.6	30±2,1 [27.9-32.1]	25±1.8 [23.2-26.8]	34±2,3 [31.7-36.3]	p1<0,05 p2<0,001 p3>0,05
Bodily pain - BP	45.84±2.8	33±1,3 [31.7-34.3]	38±2.8 [35.2-40.8]	33±1,8 [31.2-34.8]	p1<0,01 p2<0,05 p3>0,05
General Health - GH	45.09±2.7	35±1,9 [33.1-36.9]	28±1.2 [26.8-29.2]	35±2,3 [32.7-37.3]	p1<0,01 p2<0,01 p3>0,05
Vitality - VT	47.48±2.8	40±2,1 [37.9-42.1]	25±2.3 [22.7-27.3]	30±1,8 [28.2-31.8]	p1<0,001 p2<0,05 p3<0,001
Social Functioning - SF	47.73±2.4	35±2,1 [32.9-37.1]	30±2.1 [27.9-32.1]	32±1,7 [30.3-33.7]	p1>0,05 p2>0,05 p3>0,05
Role-Emotional - RE	47.37±3.1	40±1,2 [37.8-41.2]	33±1.7 [31.3-34.7]	35±1,6 [33.6-36.6]	p1<0,001 p2>0,05 p3<0,01
Mental Health - MH	47.83±2.7	34±2,1 [31.9-36.1]	28±1.1 [26.9-29.1]	35±1,1 [33.9-36.1]	p1<0,01 p2<0,001 p3>0,05

*Примечание: значения представлены в виде среднего ± SD p1 - вероятность различий данных между ИБС и ЦП; p2 - вероятность различий данных между ЦП и ОЗНК; p3 - вероятность различий данных в между ИБС и ОЗНК; достоверность различий (p<0,05) по критерию Манна-Уитни.*

Из таблицы видно, что баллы по всем шкалам во всех группах достоверно на сниженном уровне по сравнению с референсными (p<0,001). Отмечается значительное уменьшение баллов по RP(p<0,001), GH(p<0,001), VT (p<0,001),



МН( $p < 0,001$ ) и также влияние физического состояния ( $p < 0,001$ ) у больных с ЦП, т.е. они недостаточно объективно оценивают состояние своего здоровья в момент исследования и в меньшей степени ощущают себя полными сил и энергии из-за наличия депрессии и тревоги. Но обращает на себя внимание в этой группе наибольшее значение баллов качества жизни по шкале интенсивности боли ВР( $p < 0,001$ ) составляя  $38 \pm 2,8$  баллов, что отмечает меньшую степень влияния боли на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома через три месяца после введения CD133+. По физическому функционированию РF, группа ЦП и ОЗНК почти не отличаются  $31 \pm 2,4$  и  $30 \pm 1,8$  соответственно. Среди больных с ИБС наибольшее количество баллов качества жизни установлено по шкалам РF, VT, RE и SF( $p < 0,001$ ). Отмечено, что баллы по шкалам качества жизни у больных с ИБС соответствуют данным ОЗНК. Однако баллы по шкалам РF ( $39 \pm 1,2$ ), VT ( $40 \pm 2,1$ ) и RE ( $40 \pm 1,2$ ) у больных с ИБС по сравнению с ЦП и ОЗНК выше ( $p < 0,001$ ). По шкалам общее и психическое здоровье в группе с ИБС и ОЗНК почти не отличаются ( $p > 0,05$ ).

## Глава 6. Обзор результатов исследования

Для изучения функционального состояния у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), циррозом печени (ЦП) и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (ОЗНК) до введения стволовых клеток CD 133+, через месяц и три месяца после введения использовали статистические, интегральные показатели и показатели спектрального анализа variability сердечного ритма (ВСР). Были выделены градации каждого из изучаемых показателей для оценки следующих функциональных состояний организма (ФОС): оптимальное функциональное состояние – ОС, нормальное функциональное состояние – НС, донозологическое состояние с умеренным напряжением регуляторных механизмов (ДС1), функциональное состояние с высокой степенью активности симпатoadренальной системы (ДС2), а также состояние организма с длительным сохранением высокой степени симпатикотонии (ПС1) и состоянием организма с проявлениями истощения симпатoadренальной системы (ПС2), острыми и хроническими заболеваниями. Перечисленные ФОС отражают различную стрессоустойчивость организма: 1) высокая степень стрессоустойчивости соответствует лицам с ОС и НС организма; 2) умеренная степень стрессоустойчивости – лица с ДС1; 3) низкая степень стрессоустойчивости – лица с ДС2 и очень низкая стрессоустойчивость – лица с ПС1 и ПС2 [10,11].

Анализ наших результатов по всем показателям ВСР (таблица 3.2, 3.3, 3.4) у больных с ИБС показывает, у обследованных больных ИБС до введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием, а также с ДС1 и ДС2. У большей части больных (55% - 70%) установлено состояние ПС2, у меньшего количества больных (30% - 45%) отмечалось состояние ПС1 с низким функциональным резервом и адаптационными возможностями, и низкой стрессоустойчивостью.

Через месяц после введения стволовых клеток (таблица 3.5, 3.6, 3.7) у больных с ИБС отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием, а также с донозологическим состоянием с

умеренным напряжением регуляторных механизмов. Отмечается улучшение функционального состояния организма за счёт резкого уменьшения количества больных с функциональным состоянием организма с преобладанием специфических изменений, отмечались больные с донозологическим состоянием с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов, а также несколько увеличилось количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений.

Через 3 месяца после введения стволовых клеток (таблица 3.8, 3.9) и рисунок 3.6)), по статистическим, интегральным показателям и спектральному анализу ВСР отмечено улучшение функционального состояния организма за счет резкого сокращения количества больных с ПС2, уменьшения с ПС1.

Кроме того, через 3 месяца после введения стволовых клеток определенное количество больных перешли на уровень донозологического состояния с умеренным напряжением регуляторных механизмов. Через три месяца после введения стволовых клеток появились лица с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов. Больных с таким функциональным состоянием не было до введения стволовых клеток и через месяц после введения.

Сравнительный анализ усреднённых значений всех изучаемых показателей ВСР у больных с ИБС при различных ФСО до введения стволовых клеток, через один и три месяца после введения (таблица 3.10) показывает, что по мере увеличения срока после введения стволовых клеток отмечается улучшение функционального состояния организма (ФСО). До введения стволовых клеток по всем показателям ВСР наибольшее количество больных (от 61,7% до 64,4%) отмечается с ФСО, соответствующему преморбидному состоянию с преобладанием специфических изменений с острыми и хроническими заболеваниями, с резким снижением функционального резерва, адаптационных возможностей и очень низкой стрессоустойчивостью, через месяц после клеточной терапии количество этих больных снижается до 23,1%-30,4%, а через три месяца снижение этих больных достигает до 13,6%-21,4%. Противоположная

динамика отмечается по количеству больных с функциональным состоянием с преобладанием неспецифических изменений – от 35,6%-38,3% увеличивается до 44,9%-50,6% через месяц после введения стволовых клеток с последующим снижением до 23,9%-26,3% за счёт увеличения количества больных с донозологическим состоянием с высоким напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (от 24,7%-28,3% через месяц после клеточной терапии до 23,3%- 35,6%), а также появлением больных с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (23,3%-33,9%), которых не отмечалось через месяц после клеточной терапии. По всем изучаемым показателям ВСР через месяц и после введения стволовых клеток нет больных с ФСО, соответствующим оптимальному состоянию с высоким функциональным резервом и адаптационными возможностями, с высокой стрессоустойчивостью; нормальному состоянию с нормальным функциональным резервом и стрессоустойчивостью; донозологическому состоянию с умеренным напряжением регуляторных механизмов, снижением функционального резерва, адаптационных возможностей организма и снижением стрессоустойчивости [10, 11]. Через три месяца после введения стволовых клеток также отсутствуют больные с ФСО, соответствующим оптимальному состоянию с высоким функциональным резервом и адаптационными возможностями, с высокой стрессоустойчивостью; нормальному состоянию с умеренным функциональным резервом и умеренной стрессоустойчивостью. При этом появляются больные с ФСО, соответствующему донозологическому состоянию с умеренным напряжением регуляторных механизмов (23,3%-33,9%), чего не отмечалось до клеточной терапии и через месяц после.

Анализ наших результатов по всем показателям ВСР (таблица 3.11, 3.12, 3.13) у больных с ОЗНК до введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием, а также с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов [165,166]. У большей части больных (40% - 50%) по изучаемым показателям отмечается преморбидное состояние с преобладанием

специфических изменений, острых и хронических заболеваний, с очень низким функциональным резервом и адаптационными возможностями, и очень низкой стрессоустойчивостью. У меньшего количества больных (30% - 40%) отмечалось с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений с низким функциональным резервом и адаптационными возможностями, и низкой стрессоустойчивостью. Среди больных ОЗНК отмечают лица с донозологическим состоянием с высоким напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (20%-30%).

Через месяц после введения стволовых клеток (таблица 3.14, 3.15, 3.16) у больных с ОЗНК отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием, а также с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов. Отмечается улучшение функционального состояния организма за счёт резкого уменьшения количества больных с функциональным состоянием организма с преобладанием специфических изменений от 40%-50% до 10%-20%, отмечается увеличение количества больных с функциональным состоянием организма, соответствующему донозологическому состоянию с выраженным напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов от 20%-30% до 30%-40% и появляются лица с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов (10 - 20%).

Через 3 месяца после введения стволовых клеток (рисунок 3.11, 3.12, таблица 3.17) по статистическим, интегральным показателям и спектральному анализу ВСР отмечено отсутствие больных с оптимальным и нормальным функциональным состоянием. Установлено значительное улучшение функционального состояния организма за счёт резкого сокращения количества больных с ПС1 и ПС2, и увеличения количества больных с ДС2. Кроме того, через 3 месяца после введения стволовых клеток отмечается значительное количество больных с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов.

Сравнительный анализ усреднённых значений всех изучаемых показателей ВСР у больных с ОЗНК при различных ФСО до введения стволовых клеток, через один и три месяца после введения (таблица 3.18) показывает, что по мере увеличения срока после введения стволовых клеток отмечается улучшение функционального состояния организма (ФСО). До введения стволовых клеток по всем показателям ВСР наибольшее количество больных (42,3%-45%) отмечается с ФСО, соответствующему преморбидному состоянию с преобладанием специфических изменений с острыми и хроническими заболеваниями, с резким снижением функционального резерва, адаптационных возможностей и очень низкой стрессоустойчивостью, через месяц после клеточной терапии количество этих больных снижается до 11,7%-17,4%, а через три месяца снижение этих больных достигает до 10%-11,7%. Противоположная динамика отмечается по количеству больных с функциональным состоянием с преобладанием неспецифических изменений – от 30%-31,3% увеличивается до 35%-40% через месяц после введения стволовых клеток с последующим снижением до 16,3%-20% за счёт увеличения количества больных с донозологическим состоянием с высоким напряжением и перенапряжением регуляторных механизмов (от 32,5%-38,3% через месяц после клеточной терапии), а также увеличением больных с донозологическим состоянием с умеренным напряжением регуляторных механизмов от 10,1%-15% до 33,3%-42,5%).

Анализ наших результатов по всем показателям ВСР (таблица 3.19, 3.20, 3.21) у больных с ЦП до введения стволовых клеток отсутствуют лица с оптимальным и нормальным функциональным состоянием, а также с ДС1, ДС2. У большей части больных (57% - 86%) отмечается ПС2, у меньшей части больных (14,3% - 43%) отмечалось состояние ПС1 с низким функциональным резервом и адаптационными возможностями, и низкой стрессоустойчивостью.

Результаты наших исследований показывают, что по всем показателям ВСР у обследованных больных циррозом печени через месяц (таблица 3.22, 3.23, 3.24) и три месяца (таблица 3.28, 3.29, 3.30) после введения стволовых клеток

отсутствуют лица с оптимальным, нормальным, ДС1 и ДС2 функциональным состоянием. Динамика всех показателей через месяц и три месяца после введения стволовых клеток практически не отличается с тем, что отмечали до введения стволовых клеток.

Результаты сравнительного анализа усреднённых значений всех изучаемых показателей ВСП у больных с циррозом печени при различных ФСО до введения стволовых клеток, через один и три месяца после введения (таблица 3.25) указывают, что по мере увеличения срока после введения стволовых клеток, функциональное состояние организма (ФСО) практически не изменяется: наибольшее количество больных циррозом печени с преморбидным состоянием с преобладанием специфических изменений и наименьшее количество больных с преморбидным состоянием с преобладанием неспецифических изменений [3,4,6].

Стволовые клетки CD133+ могут влиять на клеточный иммунитет, так как они обладают способностью дифференцироваться в разные типы клеток иммунной системы [16,17,18]. Кроме того, они могут активировать иммунные клетки и стимулировать иммунологические процессы, выделяя цитокины, такие как интерлейкин-2 (IL-2) и интерфероны, которые являются главными медиаторами иммунной реакции [39,48,50]. Эти цитокины могут активировать и модулировать клеточный иммунитет, усиливать образование Т-клеток, усиливать цитотоксическую активность НК-клеток и других эффекторных клеток иммунной системы. Они могут дифференцироваться и размножаться, обеспечивая постоянное обновление иммунных клеток и поддерживая нормальное функционирование клеточного иммунитета [133,141]. При наличии определенных цитокинов, CD133+ стволовые клетки могут принять сигнал и начать процесс дифференциации в Т-хелперы. Они также могут быть вовлечены в дифференциацию и активацию ЕКТ (естественных киллеров Т-лимфоцитов CD3+, CD56+), повышая их эффективность и способность уничтожать инфицированные клетки [152,159]. Стволовые клетки CD133+ также могут взаимодействовать с естественными киллерами (CD16+, CD56+), способствуя их

активации и усилению цитотоксической активности против инфицированных или измененных клеток [244,254]. Стволовые клетки CD133+ могут восстанавливать поврежденную ткань не только через механизмы прямого регенерирования, но и через активацию и модуляцию различных подпопуляций Т- и В-лимфоцитов, что способствует регуляции иммунного ответа и ускорению процессов ремоделирования сердца при ишемической болезни сердца [257,272].

Нами было проведено исследование иммунного статуса при ишемической болезни сердца (ИБС), циррозе печени (ЦП) и облитерирующих заболеваниях нижних конечностей (ОЗНК). Анализ иммунного статуса у больных с ИБС до клеточной терапии показывает (таблица 4.1), что у них сохраняется определённый уровень клеточного иммунитета (Т-лимфоцитов CD3+ в пределах  $60,8 \pm 1,4\%$ , о способности организма пациентов уничтожить инфицированные клетки (Т-хелперы CD3+, CD4  $45,7 \pm 2,1\%$ ; цитотоксические Т-лимфоциты CD3+, CD8+  $35,8 \pm 2,3\%$ ). Это указывает на уменьшение ЕКТ (CD3+, CD56+) составляет  $13 \pm 2,1\%$ , то есть отмечается некоторое уменьшение данной подпопуляции лимфоцитов, что может свидетельствовать о недостатке натуральных клеток-убийц. Уровень естественных киллеров (CD16+, CD56+) составляет  $15,5 \pm 1,9\%$ . Наличие таких клеток является важным элементом естественного иммунитета, но их уровень в данной выборке пациентов оказывается умеренно сниженным. Уровень В-лимфоцитов (CD19+), отвечающих за продуцирование антител и выполняющие важную роль в адаптивном иммунном ответе, несколько занижено и составляет  $30 \pm 3,1\%$ . Уровень В1-лимфоцитов (CD19+, CD5+) также находятся на низком уровне  $4,3 \pm 1,3\%$ , что свидетельствует о снижении способности организма производить иммуноглобулин М, отвечающий за регуляцию иммунитета. Результаты анализа иммунного статуса у пациентов с ишемической болезнью сердца до проведения клеточной терапии свидетельствует о негативном влиянии данной болезни на иммунную систему пациентов, что может быть связано с уменьшением уровня Т-хелперов и ЕКТ [182, 198]. Нарушение иммунной системы у пациентов с ИБС связано с хроническим воспалением, сопровождающим ишемическую болезнь сердца, что



приводит к изменениям в популяциях различных типов лимфоцитов и нарушению в гуморальном иммунитете, связанных с уменьшением уровня В-лимфоцитов и В1-лимфоцитов [110,114,116]. Нарушение иммунной системы связано с хроническим воспалением, провоцируемым ИБС, которое приводит к изменению уровня различных типов лимфоцитов и нарушению гуморального иммунитета, связанного с низким уровнем В-лимфоцитов и В1-лимфоцитов [273,279]. Тем не менее, сохранение уровня Т-лимфоцитов и наличие цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров свидетельствуют о том, что в организме пациентов все еще присутствует некоторый уровень клеточного иммунитета [298].

Анализ иммунного статуса у больных с циррозом печени до клеточной терапии (таблица 4.2, 4.3) показал снижение уровня различных типов лимфоцитов, таких как Т-лимфоцитов, включая Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, а также уровня клеток ЕКТ и естественных киллеров. В дополнение к этому, уровень В-лимфоцитов и В1-лимфоцитов также снижен. Это указывает на наличие иммунодефицита и патологических изменений в печени, которые могут воздействовать на развитие и функцию иммунных клеток. У троих больных наблюдался летальный исход спустя две недели после введения стволовых клеток, их иммунный статус до введения стволовых клеток указывал на значительные нарушения в иммунной системе. Уровень всех показателей иммунного статуса был снижен, что свидетельствует о дефиците клеточного иммунитета, нарушении иммунной регуляции и повышенной чувствительности к инфекциям.

Уровень естественных киллеров и ЕКТ также был низким, что указывает на ослабленный иммунный ответ и нарушение функции клеток-убийц. Причинами таких изменений могут быть нарушения функции фильтрации и метаболической детоксикации в печени, а также нарушение производства иммуноподавляющих факторов при тяжелой форме цирроза [203,209]. Кроме того, воспаление и фиброз в печени могут вызывать высвобождение простагландинов, имеющих иммунодепрессивное действие [212,215].

Анализ иммунного статуса у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до клеточной терапии (таблица 4.4) указывает на снижение иммунного статуса у больных, связанное с нарушением количества и функции клеток иммунной системы, ответственных за противовирусную и антибактериальную активность, а также за продукцию антител и уничтожение зараженных клеток [165,168]. Снижение процентного содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, ЕКТ, В-лимфоцитов, В1-лимфоцитов и естественных киллеров указывает на ослабленный иммунный ответ и повышенный риск инфекционных осложнений [164,216].

Сравнительный анализ результатов иммунного статуса до клеточной терапии у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК (таблица 4.5) показывает, что существуют различия в показателях иммунного статуса, в том числе значительные различия в значениях Т-лимфоцитов (CD3+%) и Т-хелперов (CD3+, CD4+%). Это свидетельствует об активации иммунной системы у больных с ИБС и ОЗНК и о снижении уровня иммунной активности у больных с ЦП. Наиболее значительные изменения были отмечены у больных с циррозом печени, что связано с иммунным ответом на повреждение тканей, возникающие на хроническую воспалительную активность и сопутствующие заболевания [239,270].

Результаты показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК (таблица 4.6, 4.7, 4.8) через три месяца после введения стволовых клеток показывают, что у больных с ИБС после клеточной терапии происходит улучшение показателей иммунного статуса. Это связано с активацией иммунной системы, повышением иммунного ответа и восстановлением поврежденных тканей. Стволовые клетки CD133+ способствуют активации и модуляции разных подпопуляций Т- и В-лимфоцитов, что ускоряет процесс ремоделирования сердца и регуляцию иммунного ответа при ишемической болезни сердца [21,27]. У оставшихся в живых больных с циррозом печени происходит улучшение их иммунного статуса, что подтверждается значительным увеличением показателей Т-лимфоцитов (CD3+) и естественных киллеров (CD16+, CD56+). Однако,

остальные показатели остаются практически неизменными, что указывает на связь с развитием цирроза печени и возможным ослаблением способности организма реагировать на аутоиммунные процессы. Дальнейшие исследования необходимы для более точного определения причин и последствий данных изменений для данной группы пациентов, учитывая возможное влияние цирроза печени на функции иммунной системы [47,49]. У больных с ОЗНК наблюдается улучшение иммунного статуса. Уровень Т-лимфоцитов, Т-хелперов и естественных киллеров повышается, что указывает на активацию и координацию иммунного ответа и улучшение естественной иммунной функции. Уровень В-лимфоцитов и В1-лимфоцитов также повышается, что может свидетельствовать о сохранении или улучшении возможности организма создавать адаптивный иммунный ответ и реакцию на бактериальные инфекции. Эти изменения могут быть связаны с улучшением основной причины ОЗНК - сужения или блокировки артерий нижних конечностей. Тем не менее, для более точного определения причин и механизмов улучшения показателей иммунного статуса необходимо проводить дополнительные исследования.

Сравнение показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК (таблица 4.9) до и через три месяца после клеточной терапии показывает, что у пациентов с ИБС наблюдается положительная динамика в показателях иммунного статуса. Увеличиваются значения основных показателей, таких как Т-лимфоциты, Т-хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты и ЕКТ, что свидетельствует о стимуляции иммунной системы, улучшении иммунного статуса и более эффективном функционировании иммунной системы. Остальные показатели, такие как естественные киллеры, В-лимфоциты и В1-лимфоциты, почти не изменяются, но имеют тенденцию к увеличению. Эти результаты могут оказывать положительное влияние на исходы лечения и общее состояние пациента. Но необходимо проводить дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти результаты и определить механизмы действия клеточной терапии на иммунную систему. У пациентов с циррозом печени происходит улучшение иммунного статуса только по двум признакам: увеличивается

количество Т-хелперов и естественных киллеров, что улучшает процесс борьбы с инфекциями и регуляции иммунного ответа. Однако, все остальные показатели иммунного статуса практически не изменяются, что может свидетельствовать о сохранении активности аутоиммунных процессов в организме, связанного с развитием цирроза печени. У больных с ОЗНК клеточная терапия способствует увеличению количества Т-лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов. Основным эффектом терапии является стимуляция и улучшение иммунного ответа с уничтожением инфицированных клеток [60,70,73]. Однако другие показатели иммунного статуса, такие как ЕКТ, естественные киллеры, В-лимфоциты и В1-лимфоциты, почти не изменяются.

Сравнение показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК (таблица 4.5, 4.9) до, через три месяца после клеточной терапии и стандартными величинами показывает на некоторое их различие. У пациентов с ЦП эти показатели существенно отличались от стандартных величин, что указывает на процесс развития цирроза печени. У пациентов с ОЗНК наблюдалось увеличение определенных иммунных показателей. Введение стволовых клеток CD133+ у пациентов с ишемической болезнью сердца способно улучшить активность иммунного статуса. Клетки CD133+ усиливают функцию Т-хелперов, повышают способность различных лимфоцитов уничтожать поврежденные клетки и инфекционные агенты, синтезировать антитела и участвовать в иммунном ответе на инфекцию и повреждение сердечной ткани [244,254]. Кроме того, стволовые клетки CD133+ способствуют активации и модулированию различных подпопуляций лимфоцитов, что способствует регуляции иммунного ответа и ускорению процессов ремоделирования сердца при ишемической болезни сердца [257,272]. Отмечено, что через три месяца после введения CD133+ не способствует улучшению иммунного статуса и не оказывает значительного влияния на функцию клеток, связанных с аутоиммунными процессами у пациентов с циррозом печени [234]. Это может быть связано с основным заболеванием, которое может оказывать влияние на функции иммунной системы. Дальнейшие исследования нужны для более точного понимания

причин и последствий данных изменений в иммунном статусе у данной группы пациентов. Установлено, что клеточная терапия, включающая введение CD133+ клеток, может привести к улучшению иммунного статуса у пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей, а также улучшить оксигенацию и питание мышц и тканей нижних конечностей [241,271]. Однако, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы более точно определить какие механизмы приводят к таким улучшениям показателей иммунного статуса.

Таким образом, результаты анализа показателей иммунного статуса у больных с ИБС, циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей через 3 месяца клеточной терапии позволяют сделать вывод о различии в реакции иммунной системы на эти заболевания и эффект клеточной терапии.

Анализ качества жизни (КЖ) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) показал (таблица 5.1) на сниженные показатели качества жизни, связанные с физическими ограничениями, эмоциональными трудностями, сниженным общим здоровьем и энергичностью, проблемами в социальных взаимодействиях и управлением поведения, а также психическими проблемами. В целом, эти результаты указывают на важность принятия мер для улучшения качества жизни и благополучия пациентов с ИБС. Снижение баллов по всем шкалам КЖ у больных с ИБС можно объяснить физическими ограничениями и осложнениями, связанные с ишемией миокарда, что может влиять на снижение возможности пациента для активного участия в физических и социальных активностях за счёт ограничений в ролевой функции и социальных взаимодействиях. С другой стороны, пациенты с ИБС могут испытывать хроническую усталость и утомляемость, что может сказываться на их энергии и общем здоровье [35,51]. Изменения в психологическом состоянии, такие как страх, тревога и депрессия, являются распространенными сопутствующими проявлениями ИБС и могут негативно влиять на психическое состояние пациента [24]. Проблема с психическим здоровьем у больных с ИБС может быть

связана с несколькими факторами: 1) наличие ИБС может вызывать у больных стресс, тревогу и депрессию, что может изменить образ жизни пациента; 2) ограничение его физической и социальной активности, что затрудняет больного взаимодействовать с окружающим миром [126], может привести к социальной изоляции, одиночеству и ухудшению психического здоровья; 3) ощущение боли в груди, диспноэ и другие симптомы ИБС могут вызывать страх перед развитием сердечного приступа или смертью. В конечном итоге перечисленные факторы усиливают тревожность и негативно влияют на психическое состояние пациента [229]. В результате этого пациенты с ИБС могут испытывать ощущение бессмысленности или утраты радости от жизни, особенно если их физические и эмоциональные трудности делают невозможным заниматься прежними увлечениями или наслаждаться жизнью в полной мере. Необходимо отметить, что психическое здоровье является важной составляющей общего благополучия пациентов с ИБС [209]. Признание и оказание психической помощи этим пациентам может улучшить их общее качество жизни и снизить риск развития психических расстройств. ИБС может привести к ухудшению кровоснабжения сердца и ограничению достаточности кислорода, что ограничивает физическую активность, повышает уровень дискомфорта и усиление боли у пациентов [218].

Таким образом, больные с ИБС испытывают множество проблем, связанных с их здоровьем и общим состоянием, что приводит к снижению качества жизни в некоторых областях, включая физическое функционирование, эмоциональное состояние, социальную активность и психическое здоровье. Важно обратить внимание на физическую реабилитацию и образ жизни, включающий физическую активность, чтобы помочь пациентам лучше справиться с ограничениями и улучшить их качество жизни [126,229].

Через три месяца после введения CD133+ у пациентов с ишемической болезнью сердца (таблица 5.6) по многим шкалам качества жизни отмечается значительное улучшение физического и ролевого функционирования, общего состояния здоровья и эмоционального состояния. Кроме того, отмечается тенденция к уменьшению боли, ограничению социальной активности,

увеличению силы и энергии за счёт психического здоровья, физического и эмоционального состояния. Однако, баллы по всем шкалам качества жизни продолжают оставаться на низком уровне. Пациенты с ИБС испытывают ограничения в физической активности и повседневной работе, связанные с ухудшением эмоционального состояния и болевыми ощущениями. Наибольшее улучшение наблюдается в показателях ролевого функционирования, интенсивности боли и физического функционирования, что свидетельствует об улучшении эмоционального состояния и возможности выполнения повседневных задач [187,188]. При этом пациенты с ИБС оценивают свое здоровье недостаточно высоко, испытывают депрессию и тревогу, что может препятствовать активности в обществе и взаимодействию с врачом. Они продолжают испытывать ограничения в физической активности, выполнении ролевых функций и социальном функционировании [140,144]. Результаты сравнительного анализа качества жизни до и после введения стволовых клеток (таблица 5.9) свидетельствуют о том, что введение клеточной терапии может положительно влиять на качество жизни у пациентов с ишемической болезнью сердца. Улучшение обнаружено в физическом и ролевом функционировании, общем состоянии здоровья, эмоциональном состоянии, а также наблюдается тенденция к уменьшению боли, ограничению социальной активности и увеличению силы и энергии за счет психического, физического и эмоционального состояния [126].

Анализ КЖ у больных с циррозом печени (таблица. 5.2) показывает на резкое уменьшение баллов по всем шкалам КЖ, которые свидетельствуют на значительные ограничения в деятельности и движении с общим нарушением здоровья, психическим состоянием пациентов и обусловлено прогрессирующим повреждением печени, т.е. недостаточностью ее функции, таких как фильтрация вредных веществ из крови, синтез белков, участие в обмене веществ и т.д. В результате этих изменений пациенты испытывают физическую боль и дискомфорт, усталость, отсутствие энергии и жизненной силы. Эти изменения могут быть связаны с ослабленным иммунитетом, нарушением работы

различных органов и систем, дефицитом необходимых питательных веществ, заменой здоровой ткани печени на рубцы. В результате этого ухудшается метаболизм, хранение питательных веществ, фильтрация токсинов и производство желчи [83, 86].

Таким образом, результаты данного исследования показывают, что пациенты с циррозом печени имеют сниженный уровень качества жизни, что связано с общим нарушением здоровья, прогрессирующим повреждением печени и недостаточностью ее функции. Также это может быть обусловлено утомляемостью, недостаточным питанием и нарушениями в психическом и эмоциональном состоянии пациентов. Ограничения в физической активности могут быть связаны с нарушением обмена веществ, а также различными осложнениями, вызванными циррозом печени, такими как отеки и анемия [102,105]. Следовательно, улучшение качества жизни и благополучия пациентов с циррозом печени требует комплексного подхода, включающего меры по улучшению физического состояния, питания, поддержке психического и эмоционального здоровья и своевременной медицинской помощи [229]. В целом, эти результаты указывают на важность принятия мер для улучшения качества жизни и благополучия пациентов с циррозом печени.

Следует отметить, что трое больных циррозом печени умерли через две недели после введения стволовых клеток. Результаты показателей качества жизни до введения стволовых клеток умерших больных с циррозом печени показывают на значительное ограничение в физической активности. У них отмечаются серьезные проблемы с общим здоровьем из-за высокого уровня боли и дискомфорта.

Эти больные испытывают выраженную усталость, слабость и сильные эмоциональные расстройства, что снижает их жизненную энергию, уровень психического здоровья и, в связи с этим, подвержены сильному стрессу, тревоге и депрессии. Эти изменения можно связать с тем, что у этих больных цирроз печени сопровождается осложнениями (асцит, портальная гипертензия и



энцефалопатия), которые оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациентов [190].

Через три месяца после введения CD133+ пациентам с циррозом печени (таблица 5.7) баллы всех шкал качества жизни остаются на достаточно низком уровне, хотя отмечается значительное улучшение в физическом, эмоциональном и социальном функционировании в результате значительного снижения боли. У них сохраняется утомляемость и ограничение в выполнении повседневной работы, за счет уменьшения силы и энергии. У пациентов с ЦП через три месяца после введения CD133+ отмечается тенденция к улучшению своего здоровья и перспектив своего лечения, что может быть связана с некоторым снижением тревоги и депрессии.

Результаты сравнительного анализа качества жизни до и после введения стволовых клеток показывают, что введение CD133+ у пациентов с циррозом печени значительно улучшает качество жизни за счет уменьшения болей, улучшения физического состояния и расширения социальной активности. Однако, баллы качества жизни по некоторым шкалам только незначительно изменяются через три месяца после введения CD133+. Клеточная терапия CD133+ способствует незначительному положительному эффекту на качество жизни пациентов, страдающих циррозом печени. Улучшение здоровья пациентов усиливается снижением боли и улучшением физических, эмоциональных и социальных функций.

Анализ КЖ у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (таблица 5.4) показывает, что пациенты с ОЗНК имеют сниженное физическое и психическое состояние, ощущают ограничение в физической активности и социальных функциях [214,217]. У них также наблюдаются проблемы с ролью в семье, отношениями и уровнем энергии. Однако, пациенты с ОЗНК демонстрируют более высокие показатели общего здоровья по сравнению с пациентами с циррозом печени. Снижение физического и психического состояние у пациентов с ОЗНК может быть связано с ограничением движения и физической активности, постоянной болью и

дискомфортом, а также снижением кровоснабжения в ногах [201,216]. ОЗНК является хроническим заболеванием, характеризующимся узостью или закупоркой артерий нижних конечностей, что приводит к нарушению кровоснабжения. В результате пациенты испытывают болевые ощущения, склонность к образованию язв и ран на ногах, а также привычку к хронической окклюзии периферических артерий [126]. Эти физические ограничения приводят к снижению физической активности пациентов. Они часто испытывают боли и дискомфорт при движении, их способность ходить на длительные расстояния или заниматься физическими упражнениями ограничена и снижена [290]. Это может приводить к утрате мышечной массы, ослаблению сердечно-сосудистой системы и общей физической слабости. Кроме того, ОЗНК влияет на психическое состояние пациентов [165]. Частые боли, физические ограничения и беспокойство по поводу ухудшения состояния ног могут вызывать психологическое напряжение, депрессию и тревогу. Пациенты могут испытывать чувство безнадежности, низкую самооценку, о чём свидетельствуют низкие баллы соответствующих шкал качества жизни [176]. Кроме того, ограничение физической активности и мобильности у пациентов с ОЗНК может приводить к социальной изоляции. Они могут испытывать затруднения при участии в общественных мероприятиях, поддержании социальных контактов и участии в повседневных активностях [191]. Это может оказывать негативное влияние на их психическое благополучие и социальную адаптацию. Облитерирующие заболевания нижних конечностей оказывают существенное влияние на физическое и психическое состояние пациентов, а также на их физическую активность и социальные функции, что подтверждается нашими исследованиями по качеству жизни у этих пациентов [214]. Необходимо предоставить поддержку и лечение, направленные на улучшение качества жизни и адаптацию пациентов с ОЗНК. У больных с ОЗНК наблюдаются проблемы с ролью в семье, отношениями и уровнем энергии по нескольким причинам [217]. Во-первых, физические ограничения, связанные с ОЗНК, могут привести к изменению роли пациента в семье. Пациенты могут испытывать трудности с

осуществлением рутинных задач, таких как готовка пищи, уборка дома или уход за детьми. Это может создавать дополнительные нагрузки для других членов семьи и приводить к неравномерному распределению ответственности и напряжению в семейных отношениях [233]. Во-вторых, боли и физические ограничения могут влиять на активность и энергию пациентов. Они могут чувствовать усталость и неспособность выполнять обычные задачи, что может влиять на их взаимодействие с семьей и свою роль в ней. Это также может ограничивать их участие в социальных мероприятиях, что может влиять на их отношения с другими людьми [238]. Кроме того, пациенты с ОЗНК могут испытывать эмоциональный стресс и тревогу, что также может влиять на их отношения и уровень энергии. Страх перед ухудшением состояния ног, неопределенность по поводу будущего и беспокойство могут вызывать эмоциональную напряженность и отчуждение в семейных отношениях [241]. Все вышеперечисленные изменения могут привести к ухудшению общего здоровья, утомляемости, падению настроения, стрессу и депрессии. Ограничения в мобильности и самостоятельности могут также оказывать негативное влияние на социальные функции и качество жизни пациентов. Из результатов проведенного исследования видно, что больные с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей испытывают значительные ограничения в физической активности и в физическом функционировании, что сильно влияет на качество их жизни [271]. Болевые ощущения, низкий уровень общего состояния здоровья и энергичности, а также ограничения в эмоциональной и социальной функциональности создают негативные последствия для жизни пациентов. Полученные результаты указывают на необходимость создания более эффективных методов лечения и реабилитации для улучшения качества жизни у пациентов с такими заболеваниями, как ОЗНК.

Через три месяца после введения CD 133+ у пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей (таблица 5.8) баллы всех шкал качества жизни остаются на достаточно низком уровне, хотя отмечается существенное улучшение повседневной активности у пациентов из-за их физического

состояния, снижения ограничений обычной активности и дискомфорта за счёт значительного снижения боли. Улучшается уровень самооценки общего здоровья пациентами, благодаря адекватной оценки больными своего состояния здоровья в настоящий момент и веры в дальнейшие перспективы лечения. Улучшается социальная активность, благодаря повышению физического и эмоционального здоровья. Отмечается более удовлетворительное психическое состояние и общее состояние здоровья с сохранением трудностей, связанных с эмоциональными аспектами в повседневной жизни. Через три месяца после введения CD133+ отмечается значительное повышение уровня психического здоровья у пациентов. Все полученные изменения баллов по шкалам качества жизни свидетельствуют о том, что введение CD133+ способствует улучшению показателей качества жизни у больных с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей.

Результаты сравнительного анализа качества жизни до и после введения стволовых клеток у больных с ОЗНК (рисунок 5.1) показывают, что после введения CD133+ улучшились все показатели качества жизни, кроме ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (RE). Физическая активность и повседневная активность пациентов возросла, ограничения обычной активности и дискомфорт снизились из-за снижения боли, а уровень самооценки общего здоровья и социальная активность улучшились, благодаря повышению физического и эмоционального здоровья. Через три месяца после введения CD133+ отмечено значительное повышение уровня психического здоровья у пациентов. В целом, данные свидетельствуют о том, что клеточная терапия улучшает качество жизни пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей. Необходимо дальнейшими исследованиями установить длительность и долгосрочность эффектов данной терапии.

Сравнительный анализ качества жизни у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК через три месяца после введения CD133+ со стандартными данными здоровых людей данной возрастной группы (таблица 5.11) показывает, что баллы по всем шкалам

во всех группах продолжают оставаться на достоверно сниженном уровне. У больных с ИБС после лечения баллы по шкале физического функционирования соответствуют норме. Наименьшее количество баллов по сравнению со стандартными данными отмечается у больных с ЦП. Больные с ЦП через три месяца после введения CD133+ баллы по многим шкалам продолжают оставаться на низком уровне – они менее активны и энергичны из-за наличия депрессии и тревоги. У больных с ЦП установлено наиболее низкие баллы по шкалам, связанные с физическим состоянием, общим состоянием здоровья, жизненной активностью и психическим здоровьем, они регулярно страдали от депрессии и тревоги. Однако, (после лечения больные ЦП отмечали снижение боли и меньшее влияние ее на способность выполнять повседневные задачи. Значения баллов по шкалам качества жизни у больных с ИБС приблизительно соответствуют данным больных с ОЗНК. У больных с ИБС физическое состояние в меньшей степени ограничивает выполнение физических нагрузок. Их эмоциональное состояние в меньшей степени влияет на их силу и энергию. У пациентов с ИБС наблюдалось более высокое качество жизни по некоторым шкалам, связанным с физическим функционированием, жизненной активностью и ролевой функциональностью, чем у пациентов с ОЗНК. У них также наблюдался наиболее высокий уровень энергии, менее выражены силовые ограничения и эмоциональное состояние, которое меньше мешало выполнению повседневных задач.

Таким образом, данное исследование показывает, что введение CD133+ может иметь положительный эффект на некоторые параметры качества жизни пациентов с ИБС, ЦП и ОЗНК. Однако, для получения более точной картины следует проводить дополнительное исследование с большим количеством пациентов, учитывая особенности каждого заболевания в отдельности.

## Выводы

1. Изучение использования стволовых клеток в кардиологии, сосудистой хирургии и гепатологии открывает путь к новым методам лечения и оптимизации использования стволовых клеток, что обеспечивает безопасное и эффективное лечение различных заболеваний и повышение качества жизни населения в Таджикистане [1-А, 2-А, 30-А, 31-А, 34-А, 35-А, 36-А, 37-А, 38-А].
2. Применение стволовых клеток CD133+ в лечении ИБС и ОЗНК положительно влияет на здоровье пациентов, улучшая их функциональное состояние. Анализ показывает уменьшение преморбидных состояний и регистрации пациентов, демонстрирующих донозологические проявления после терапии, что подтверждает эффективность этого метода лечения [10-А, 12-А, 13-А, 14-А, 15-А, 16-А, 17-А, 18-А].
3. Отмечается особенность в динамике изучаемых показателей ВСР у больных с циррозом печени. У пациентов с циррозом печени значимого улучшения функционального состояния организма не наблюдалось даже через три месяца после терапии, в отличие от других групп, что указывает на потенциальную ограниченность эффективности стволовых клеток в лечении данного заболевания [22-А, 23-А, 24-А, 25-А, 26-А, 27-А, 28-А, 29-А].
4. При сравнительном анализе показателей иммунного статуса у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК до, через три месяца после клеточной терапии и стандартными величинами установлено, что у пациентов с ЦП эти показатели существенно отличались от стандартных величин, указывающих на процесс развития цирроза печени. Показано, что введение стволовых клеток CD133+ у пациентов с ИБС и ОЗНК улучшает активность иммунного статуса и не оказывает значительного влияния на функцию клеток, связанных с аутоиммунными процессами у пациентов с циррозом печени [8-А, 11-А, 19-А, 20-А, 21-А, 32-А, 33-А].
5. Исследование показывает значительное улучшение качества жизни у пациентов с ИБС и ОЗНК через три месяца после терапии стволовыми клетками, особенно в аспектах физического здоровья, эмоционального благополучия и общего самочувствия. В то время как у пациентов с ЦП значительных улучшений

в качестве жизни не наблюдается, что указывает на ограниченную эффективность данного метода лечения в отношении этой категории больных [3 – А, 4-А, 5-А, 6-А, 7-А, 9-А].

## **Рекомендации по практическому использованию результатов исследования**

1. Статистические, интегральные показатели и спектральный анализ variability сердечного ритма могут быть использованы для оценки и прогнозирования активности симпатoadренальной системы, функционального состояния организма и стрессоустойчивости больных с ИБС и ОЗНК при использовании стволовых клеток.

2. Полученные баллы по шкалам качества жизни можно использовать для оценки и прогнозирования эффективности применения стволовых клеток при лечении ИБС и ОЗНК.

3. Результаты сравнительного анализа иммунного статуса у больных с ИБС и ОЗНК до введения стволовых клеток и через три месяца после применения могут быть использованы для своевременного выявления положительного или отрицательного эффекта от применения стволовых клеток для лечения этих заболеваний.

4. Результаты комплексного исследования функционального состояния организма, иммунного статуса и качества жизни у больных с ИБС, ЦП и ОЗНК могут быть использованы для оценки и прогнозирования стрессоустойчивости уровня здоровья, донозологического и преморбидного состояния при использовании стволовых клеток для лечения этих больных, а также для чтения лекций по соответствующим разделам физиологии («Физиология функционального состояния организма, стресса и стрессоустойчивости», «Физиология психических и социальных функций»).



## Список литературы

### Список использованных источников

1. Амирджанова В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») [Текст] / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов, А.П.Ребров, В.Н.Сороцкая // Научно-Практическая Ревматология. – 2018. – № 1. – С.36-48.
2. Андреева Л.Ю. Стволовые гемопоэтические клетки крови в онкологических больных [Текст] / Н.Н. Тупицин, Г.Ш. Овумян, К.Л. Чимишкян, В.В. Птушкин экспрессия CD34 и колониеобразование // Гематология и трансфузия. - № 44 (4). - С. 3–6.
3. Ахмедова Н.С. Дифференцировка стволовых клеток в экспериментальных средах роста [Текст] / Н.С. Ахмедова, Д.З. Иргашева // Материалы IX годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием 25 апреля Душанбе. - 2014. - С.199-200.
4. Бабаева А.Г. Терапевтический эффект и безопасность терапии стволовыми клетками при хроническом заболевании печени: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований [Текст] / Л.Ф. Курило, Е.А. Зотиков // БЭБиМ. - 2018. - №1. - С.86-89.
5. Берсенев А.В. Мезенхимальные стволовые клетки пуповины человека улучшают активацию звездчатых клеток печени и фиброз печени путем усиления микроРНК-455-3р посредством подавления р21-активируемой киназы-2. [Текст] / М.Е. Крашенинников, Н.А. Онищенко // Вестник трансплантологии и иск. органов. - 2017.- №2 - С 46-53.
6. Бурова Е.Б. Сравнительный анализ устойчивости к окислительному стрессу стволовых клеток эндометрия и фибробластов человека. [Текст] / О.Г. Люблинская, А.Н. Шатрова, А.В. Бородкина, Н.Н. Никольский // Цитология. - 2018 - № 54 (6) - С.478 –483.

7. Викторов И.В. Исследования, связанные со стволовыми клетками, и основанная на стволовых клетках терапия заболеваний печени. Трансплантация клеток. [Текст] / Г.Т. Сухих // Вестник РАМН. - 2018. - №4 - С.24-30.
8. Земелько В.И. Мультипотентные мезенхимные стволовые клетки десквамированного эндометрия. Выделение, характеристика и использование в качестве фидерного слоя для культивирования эмбриональных стволовых линий человека. [Текст] / Гринчук Т.М., Домнина А.П., Арцыбашева И.В., Зенин В.В., Кирсанов А.А., Бичева Н.К., Корсак В.С., Никольский Н.Н. // Цитология - 2017. – № 53 (12) – С. 919–929.
9. Зотиков Е.А. Предварительное кондиционирование мезенхимальных стромальных стволовых клеток, полученных из амниона, ингибирует воспаление и апоптоз иммунных и паренхиматозных клеток в модели ишемии реперфузии печени *in vitro*. [Текст] / Е.А. Зотиков // Клиническая Лабораторная Диагностика. - 2020. - №3 - С.46-47.
10. Зотиков Е.А. Характеристика и обогащение кардиомиоцитов, полученных из эмбриональных стволовых клеток человека. [Текст] / А.Г. Бабаева, Л.П. Порешина // Москва. - 2016. - Изд. Хризостом – С.110.
11. Киселев С.Л. Эмбриональные стволовые клетки человека. [Текст] / М.А. Лагарькова // Природа. - 2016. - №10 – С.49–64.
12. Коноплянников М.А. Стволовые клетки для терапии ишемической болезни сердца: достижения и перспективы [Текст] / М.А. Коноплянников, В.А. Кальсин, А.В. Аверьянов // Клиническая практика. – 2012. - №3 – С.11.
13. Корочкин Л.И. Биология индивидуального развития [Текст] / В.С. Репин, А.А. Ржанинова, Д.А. Шаменков // Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. — 2018. — С. 54-56.
14. Кухарчук Н.В. Механизмы функционирования сосудисто – тромбоцитарного гемостаза / Н.В. Кутафина, С.Ю. Завалишина // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2012.-№1. — С. 36-40.
15. Онищенко Н.А. Мезенхимальные стволовые клетки человека модулируют

аллогенные ответы иммунных клеток [Текст] / Н.А. Онищенко, Ф. Х. Базиева, И.А. Смоленская // Вестник трансплантологии и иск. Органов. — 2017. — №1. — С. 54-59.

**16.** Ревещин А.В. Будущее лечения стволовыми клетками болезни Паркинсона [Текст] / А.В. Ревещин, Р.А. Полтавцева, М.В. Марей // БЭБиМ.. — 2019. – №9. - Том 132. — С. 285-289.

**17.** Угрюмов М.В. Качество жизни и артериальная гипертония: роль оценки качества жизни в клинических исследованиях и практической деятельности врача [Текст] / М. В. Угрюмов // Наука Долголетия. — 2016. — №1. — С. 9-17.

**18.** Узаков А.А. Применение стволовых клеток в качестве регенеративного материала для лечения ишемической болезни сердца [Текст] / А.А. Узаков // Материалы годичной научно- практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием 5 апреля Душанбе. – 2013. - С.64.

**19.** Халимова Ф.Т. Показатели иммунного статуса у больных с ишемической болезнью сердца до и после введения стволовых клеток [Текст] /Ф.Т. Халимова, Ф.А. Шукуров // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана Душанбе. - 2023. -Т.13 №3(47). - С.68-75.

**20.** Хидиров М.А. Перспективы развития клеточной терапии в Таджикистане [Текст] / М.А. Хидиров // Научные труды IV съезда-физиологов СНГ, Сочи Дагомыс, Россия. - 2014. - С. 32.

**21.** Хидиров М.А. Аутологичные стволовые клетки в процессах роста и регенерации тканей при клеточной терапии ишемической болезни сердца [Текст] / М.А. Хидиров // Научные труды. V съезд физиологов СНГ, V съезд биохимиков России, конференция ADFLIM/ Сочи Дагомыс, Россия. - 2016 - С. 163.

**22.** Хидиров М.А. Исследование сердца сцинтиграфией с помощью ТС-99М MIBI после терапии аутологичными стволовыми клетками CD 133+ [Текст] / М.А. Хидиров // XXII съезд физиологического общества имени И.П. Павлова. Тезисы докладов Волгоград. - 2013. - С.557-558.

**23.** Хидиров М.А. Применение аутологичных стволовых клеток для

восстановительного лечения разных органов [Текст] / М.А. Хидиров, М. Миршахи // Научные труды III съезда –физиологов СНГ, Ялта, Украина. - 2011. - С.82-83.

**24.** Хидиров М.А. Результаты регенеративной терапии стволовыми клетками пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / М.А. Хидиров // Материалы 60-й годичной научно- практической конференции с международным участием. ТГМУ им. Абуали ибни Сино Душанбе. – 2012. - С.56-59.

**25.** Хидиров М.А. Современное состояние и перспективы развития клеточной терапии в Таджикистане [Текст] / М.А. Хидиров, М. Миршохи //Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение. Сборник научных статей 61-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с Международным участием. - 2013. - С.16-17.

**26.** Хидиров М.А. Стволовые клетки и регенерация органов [Текст] / М.А. Хидиров, М.М. Якубова // Известия академии наук республики Таджикистан отделение биологических и медицинских наук. - 2015. - № 2 (190). -С.63-71.

**27.** Хидиров М.А. Участие стволовых клеток в регенеративной терапии ишемической болезни сердца с постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / М.А. Хидиров, Ф.А. Шукуров // Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки. Тамбов. - 2016.-Том 21. №6. 464 с. – С. 2249-2253.

**28.** Шукуров Ф.А. Показатели иммунного статуса у больных с циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до и после введения стволовых клеток [Текст] / Ф.Т. Халимова, Ф.А. Шукуров // Журнал биология и интегративная медицина. Душанбе. июль-август - 2023. - № 4(63). - С.58-86.

**29.** Шумаков В.И. В книге Очерки по физиологическим проблемам трансплантологии и применения искусственных органов [Текст] / В.И. Шумаков, А.А. Писаревски, Н.А. Онищенко // Тула, «Репроникс Лтд» — 2015. — С. 338-376.

- 30.** Abdel-Latif A. "Adult Bone Marrow-Derived Cells for Heart Repair: A System Review and Meta-Analysis" [Text] / A. Abdel-Latif, R. Bolly, I. M. Tleijehet [et al]// Archives of Internal Medicine. –2017. – V.167.- №10. – P. 989–997.
- 31.** Aggarwal R. Hematopoietic stem cells: transcriptional regulation, ex vivo expansion and clinical applications [Text] / R. Aggarwal, J. Lou, V.J. Pompili and H. Das // Curr Mol Med. –2016. – №12. – P. 34–49.
- 32.** Aggarwal S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic responses of immune cells [Text] / S. Aggarwal, M. F. Pittenger // Blood 105, 1815, 2015.
- 33.** Alanazi A. Comparative adhesive and adhesive properties of mesenchymal stem cells from tissues [Text] / A. Alanazi, H. Munir, M. Alassiri, L.K. Ward, H.M. McGettrick., G.B. Nash // Biorheology. – 2019. – №56. – P. 15–30.
- 34.** Al-Khalidi A. "Postnatal bone marrow stromal cells explain the late endothelial cell growth phenotype generated by early endothelial cell growth" [Text] / A. Al-Khalidi, N. Eliopoulos, D. Martino [et al.]// Journal of Cellular Physiology. – 2017. – V.212.- №1. – P. 129-137.
- 35.** Almeida-Porada G. Bone marrow stem cells and the immune system: from basic concepts to applications [Text] / G. Almeida-Porada and K.D. Porada // Journal of Translational Medicine. – 2015. – №10(1). – P. 1–17.
- 36.** Andrade J. Preferential fusion of bone marrow cardiomyocytes [Text] / J. Andrade, J.T. Lam, M. Zamora [et al]// Cardiovasc Res. – 2015. – N68. – P. 387–393.
- 37.** Anti-inflammatory role of mesenchymal stem cell transplantation in myocardial infarction. Inflammation. – 2017. – №30. – P. 97–104.
- 38.** Asakura A. Lateral population cells from various tissues of the esophagus are collected to the hematopoietic pathogen in vitro [Text] / A. Asakura, M.A. Rudnitsky // Expert Gematol 30, 1339, 2015.
- 39.** Askari A.T. Effect of stromal-derived syndrome 1 on stem cell recovery and tissue examination in ischemic cardiomyopathy [Text] / A.T. Askari, S. Unzek, Z.B. Popovich [et al.]// Lancet. – 2015. – №362. – P. 697–703.
- 40.** Asrani S.K. The burden of liver disease in the world [Text] / J. Hepatol, S.K. Asrani, H. Devarbhavi, J. Eaton, P.S. Kamat // –2019. – №70. – P. 151–171.

- 41.** Badiola I. Stem cells and the immunocompromised host: challenges and future directions [Text] / I. Badiola, D. Alizadeh, J.L. Lasky // *Transplantation*. –2017. – №93(9). – P. 855-864.
- 42.** Baglieri J. Role of fibrosis and liver-associated fibroblasts in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma [Text] / J. Baglieri, D.A. Brenner, T. Kisseleva // *Int J Mol Sci*. – 2019.
- 43.** Bai X. Genetically important stem cells from human adipose tissue express cardiac markers [Text] / K. Pinkernell, A.H. Song, C. Nabzdyk, J. Reiser // *Biochem Biophys Res Commun*. –2017. – №353. – P. 665–671.
- 44.** Balsam L.B. Hematopoietic stem cells take on mature hematopoietic fates in the ischemic myocardium [Text] / L.B. Balsam, A.J. Wagers, J.L. Christensen., T. Kofidis, I.L. Weissman, R.S. Robbins // *Nature*. – 2017. – №428. – P. 668–673.
- 45.** Barker R.A. The future of stem cell therapy for Parkinson's disease. *Nature Reviews Neuroscience*. – 2019. – №20(2). – P. 103–105.
- 46.** Barker R.A. Trials of fetal dopaminergic transplantation and the future of neurotransplantation in Parkinson's disease [Text] / R. A. Barker, J. Barrett, S. L. Mason, A. Bjorklund // *The Lancet Neurology*. – 2015. – №12(1). – P. 84-91.
- 47.** Barotov A.K. Angiographic aspects of implantation of stem cells in ischemic heart diseases [Text] / M. Mirshahi, J.Z. Irgasheva, A.K. Barotov // *International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada*. 1477 Either Cat-12.- 2011.-P.81-82.
- 48.** Bartounek J. Pretreatment of adult bone marrow mesenchymal stem cells with cardiomyogenic growth factors and repair of chronic myocardial infarction [Text] / J.D. Croissant, W. Weins, S. Gofflo, A. de Lavaray, M. Vanderheyden, Yu. Kaluzhny, N. Mazuz, P. Willemsen, M. Penicka, M. Mathieu, K. Khomsi, B. de Bruyne, K. Makenti, I. V. Lee // *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292, 1095, -2017.
- 49.** Beak-Forrester J. Partial restoration of myocardial function and perfusion with cell therapy after myocardial infarction [Text] / J. Beak-Forrester, M.S. Lee, R.R. McCart, J.S. Forrester // *Curr Opin Cardiol*. – 2014. – №19. – P. 631–637.
- 50.** Bearzi K. Human heart stem cells [Text] / M. Rota, T. Hosoda, J. Tilmanns, A.

Nashimbene, A. Angelis, S. Yasuzawa-Amano, I. Trofimova, R.V. Siggins, N. Lekapiteyn, S. Cascapera, A.P. Beltrami, D.A. D'Alessandro, E. Zias, F. Quiney, K. Urbanek, R.E. Michler, R. Bolly, J. Kaistura, P. Anversa // Proc Natl Acad Sci USA 104, 14068, -2017.

**51.** Beltrami A.P. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration [Text] / L. Barlucci, D. Torella, M. Baker, F. Limana, S. Chimenti, H. Kasahara, M. Rota, E. Musso, K. Urbanek, A. Leri, J. B. Kaistura, Nadal-Jinar, P. Anversa // Box 114, 763, -2015.

**52.** Beltrami A.P. Adult heart stem cells are multipotent and support myocardial regeneration [Text] / A.P. Beltrami, L. Barlucci, D. Torella [et al.]// Cell. – 2015. – №114. – P. 763–776.

**53.** Benedetti S. Stem cells and diseases of the nervous system: new methods of treatment [Text] / S. Benedetti, B. Pirola, B. Pollo and L. Magrasi // Regenerative Medicine. – 2014. – №4(5). – P. 777-792.

**54.** Bickford S. Stem cells and their application in drug discovery and development [Text] / S.P. Bickford, K. Kowalski // Applied Physiology, Nutrition and Metabolism. – 2014. – №37(4). – P. 752-760.

**55.** Bittira B. In vitro preprogramming of bone marrow stromal cells for myocardial regeneration [Text] / J.K. Quang, A. Al-Khaldi, D. Shum-Tim, R.K. Chiu // Ann Thorak Surg 74, 1154. - 2017.

**56.** Bittira B. Mobilization and homing of bone marrow stromal cells in myocardial infarction [Text] / D. Shum-Tim, A. Al-Khaldi, R. K. Chiu // Eur J Cardiothorac Surg 24, 393.-2017.

**57.** Boni A. "Notch1 regulates the fate of cardiac progenitor cells" [Text] / K. Urbanek, A. Nashimbene // Proc Natl Acad Sci USA. – 2018. – №105. – P. 140-155.

**58.** Bonnamen V. Biology of stem cells and its therapeutic application in neurodegenerative diseases [Text] / V. Bonnamen and I. Neve // Current Opinion in Neurology. –2017. – №25(6). – P. 682-688.

**59.** Boyd A. The role of stem cells in liver damage and repair [Text] / A. Boyd, P.

- Newsom, V.I. Lou // *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – №13. – P. 623–631.
- 60.** Bozorgmehr M. Mesenchymal stem/stromal cells of the endometrium and menstrual blood: biological properties and clinical applications [Text] / S. Gurung, S. Darzi, S. Niku, S. Kazemnejad, A.H. Zarnani, K.E. Gargett // *Front Cell Dev Biol.* – 2020. – №8. – P. 497.
- 61.** Bruno J. “Hepatic sinusoidal endothelial cells as key regulators of liver homeostasis” [Text] / J.S. Bruno, F.R. Asuncion and J.G. Francisco / *World Journal of Gastroenterology.* – 2020. – V26.-№22. – P. 2930–2947.
- 62.** Bruno S. Human liver stem cells: a population similar to hepatic mesenchymal stromal cells with pro-regenerative properties [Text] / M.B. Herrera Sanchez, G. Ciabotto, V. Fonsato, V. Navarro-Tableros, S. Paschino // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – №9. 644088.
- 63.** Cai C.L. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates to differentiation and contributes most cells to the heart [Text] / X. Liang, Y. Shi, P. H. Chu, S.L. Pfaff, J.S. Chen, S. Evans // *Dev Cell* 5, 877.- 2015.
- 64.** Cai L. IFATS Series: Human adipose tissue-derived stem cells induce angiogenesis and nerve outgrowth after myocardial infarction, combined with potent preservation of cardiac function [Text] / L. Cai, B.H. Johnstone, T.G. Cook [et al.]// *Stem Cells.* – 2019. – №27(1). – P. 230–237.
- 65.** Carter S.R.K. Differentiation of human pluripotent stem cells into functional blood vessel cells [Text] / S.R.K. Carter, Regulia T., S.E. Spratt, P.R. Serafini, R.A. Anderson, and K.M. Sturgeon // *Nature.* 2015. – №514(7524). – P. 218-222.
- 66.** Caulfield T. Embryonic stem cell research: an ethical dilemma [Text] / T. Caulfield and K. Kamenova // *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology.* – 2019. – N31(2). – P. 78-82.
- 67.** Chao J. Kallikrein-kinin in stem cell therapy [Text] /J. Chao, G. Bledsoe, L. Chao// *World J Stem Cells.* – 2014. – V. 6. – № 4. – P. 448.
- 68.** Chen L. Human menstrual blood stem cells reduce liver fibrosis in mice by targeting hepatic stellate cells via paracrine mediators [Text] / L. Chen, C. Zhang, L. Chen, X. Wang, B. Xiang, X. Wu // *Stem cells Transl Med.* – 2017. – №6.– P.272-284.



- 69.** Chen L. Mechanisms and application of stem cell therapy in neurological diseases [Text] / L. Chen, Y. Leng, and J. Feng // Journal of Neurology. – 2017. – №264(1). – P. 109-120.
- 70.** Chen L. The multifunctional role of menstrual blood stem cells in regenerative medicine [Text] / J. Qu, C. Xiang // Stem cells Res Ther. –2019. – №10(1).
- 71.** Chen, S.L. Effect on left ventricular function during intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in patients with acute myocardial infarction [Text] / W.W. Fang, F. Ye, Y.H. Liu, Y. Qian, S.J. Shan, J.J. Zhang, R.Z. Chunhua, L.M. Liao, S. Lin, J.P. Sun // Am J Cardiol 94, 92.- 2014.
- 72.** Chistyakov D.A. Strategies for obtaining hepatocytes and hepatocyte-like cells from pluripotent stem cells [Text] / D.A. Chistyakov and P.A. Chistyakov // Hepatol res. – 2015. – № 42. – P. 111–119.
- 73.** Cho P.S. Immunogenicity of cells derived from umbilical cord tissue [Text] / D.J. Messina, E. L. Hirsch, N. Chi, S.N. Goldman, D.P. Lo [et al.] // Blood. – 2018. – № 111(1). – P. 430–448.
- 74.** Choi J. Efficient liver differentiation and regeneration potential in xenon-free conditions using commercially produced mesenchymal stem cells, obtained from the amnion [Text] / S. Kang, B. Kim, S. So, J. Han, G.N. Kim [et al.] // Stem cells Res Ther. – 2021. – №12. – P. 569.
- 75.** Choi K.D. Hematopoietic and endothelial differentiation of human induced pluripotent stem cells [Text] / K.D. Choi, K. Smuga-Otto, G. Salvaggio, W. Rehrauer, M. Vodyanik, J. Thomson, I. Slukvin // Stem cells. – 2019. – №27(5). – P. 559-567.
- 76.** Chu D.T. Update on the progress of isolation, culture, storage and clinical use of human bone marrow mesenchymal stem/stromal cells [Text] / T.T. Phuong, L.B. Tien, D.K. Tran, V.V. Thanh// Quang Int J Mol Sci. – 2020.
- 77.** Chu K. Distribution and pattern of in situ proliferation of intravenous immortalized human neural stem cells in rats with focal cerebral ischemia [Text] / K. Chu, M. Kim, S.H. Che // Neurosci Res. – 2004. – №50. – P. 459–465.
- 78.** Chut J.P. Stem cell homing [Text] / J.P. Chut // Carr Opin Hematol. – 2016. –

№13. – P. 399–406.

**79.** Cruz-Barrera M. Complex transcriptome and secretome analysis of umbilical cord mesenchymal stromal cells revealed new mechanisms of inflammation modulation and immune activation [Text] / N. Flores-Zapata, N. Lemus-Díaz, S. Medina, S.S. Galind, L.H. González-Acero // *Front Immunol.* –2020. – №11. – P. 575-588.

**80.** Curry D.W. "Stem Cells: Tools for Studying the Etiology and Pathogenesis of Autism Spectrum Disorders" [Text] / D. E. Wright and A. Baird // *Molecular autism.* – 2018. – №9. – P. 45.

**81.** Dahow Abdelaziz “The regenerative potential of stem cells in heart repair.” [Text] / A. Dahow // *Current Reports in Cardiology.* – 2018. – V.20.- №4.

**82.** D'Avola D. Pilot phase 1-2 clinical trial in patients with decompensated liver cirrhosis treated with bone marrow endothelial progenitor cells [Text] / V. Fernandez-Ruiz, F. Carmona-Torre, M. Mendez, J. Perez-Calvo, F. Prosper [et al.]// *Translation of res.* – 2017. – N188. – P. 80–91.

**83.** De Souza V.C.A. Bone marrow-derived monocyte infusion improves liver fibrosis by reducing osteopontin, TGF- $\beta$ 1, IL-13, and oxidative stress [Text] / V.C.A. De Souza, T.A. Pereira, V.V. Teixeira, J. Carvalho, de Castro MCAB, C.G. D'Assuncao // *World J Gastroenterol.* – 2017 – N23. – P. 5146–5157.

**84.** Deng Y. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells instruct monocytes for an IL10-producing phenotype by secreting IL6 and HGF [Text] / Y. Zhang, L. Ye, T. Zhang, J. Cheng, G. Chen [et al.] *Scientific report.* – 2016. – N6.

**85.** Deten A. Hematopoietic stem cells do not repair an infarcted mouse heart [Text] / C.H. Volz, S. Clamors, S. Leiblein, W. Briest, G. Marx, H.G. Zimmer// *Cardiovascular Res* 65, 52, 2015.

**86.** Dhawan A. Human hepatocyte transplantation: current experience and future challenges [Text] / A. Dhawan, J. Puppy, R.D. Hughes, R.R. Mitri // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – N7. – P. 288–298.

**87.** Differentiation of human pluripotent stem cells into hepatocytes for the treatment of liver diseases [Text] /Anjana Nityanandam, Quyue Chen and Junwei Zhu

// Stem Cell Reviews and Reports. 2019. – V15,N2. – P. 205–216.

**88.** Ding B-S, Cao Z, Lis R, Nolan DJ, Guo P, Simons M, et al. Divergent angiocrinal signals from the vascular niche balance liver regeneration and fibrosis [Text] / B.S. Ding, Z. Cao, R. Lis, D.J. Nolan, P. Guo, M. Simons [et al.]// Nature. – 2014. – N505. – P. 97–102.

**89.** Ding H.R. Mesenchymal stem cells improve glycometabolism and liver regeneration in the treatment of liver failure after hepatectomy [Text] / J.L. Wang, Z.T. Tang, Y. Wang, G. Zhou, Y. Liu [et al.] // Front Physiol. – 2019. – N10. – P. 412.

**90.** Dominici M. Minimum criteria for the definition of multipotent mesenchymal stromal cells. Statement of the International Society for Cell Therapy [Text] / M. Dominici, K. Le Blanc, I. Müller, I. Slaper-Kortenbach, F. Marini, D. Krause [et al.]// Cytotherapy. – 2016. – N8. – P. 315–317.

**91.** Don B. Cardiac stem cells delivered intravascularly cross the vascular barrier, regenerate myocardial infarction and improve cardiac function [Text] / A.B. Stein, K. Urbanek, M. Rota, B. Wang, R. Rastaldo, D. Torella, S.L. Tang, A. Rezazade, J. Kaistura, A. Leri, G. Hunt, J. Varma, S.D. Prabhu, P. Anversa, R. Bolly // Proc Natl Acad Sci USA 102, 3766, 2015.

**92.** Dovendence P.A. Differentiation of cardiomyocytes in floating embryoid bodies is comparable to that of fetal cardiomyocytes [Text] / S.V. Kubalak, R.H. Ahn, D.K. Becker, K.R. Chien, R.S. Kass // J Mol Cell Cardiol 32, 839, 2015.

**93.** Dragoo J.L. Bone Induction with BMP-2 Transduced Human Fat-Derived [Text] / J.L. Dragoo, J.Yu. Choi, J.R. Lieberman // Stem Cells. J Orthop Res. – 2015. –N21. – P. 622–629.

**94.** Duncan, A. V. Integration of Notch and Wnt signaling in hematopoietic stem cell maintenance [Text] / A. V. Duncan, F. M. Rattis, L. N. DiMaschio, K. L. Kongdon, G. Pazianos, K. Zhao [et al.]// Nature Immunology. – 2015. – N6(3). – P. 314-322.

**95.** Dustov A. Exploration of the heart areas by TC-99M MIBI scintigraphy after intracoronary infusion of autologous CD133+ cells in patients with myocardial infarction [Text] / A. Dustov, U.A. Kurbonov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi//

International Academy of Cardiology 18th World Congress on Heart Disease Annual Scientific Sessions. - 2013. - P.499.

**96.** Eggenhofer E, Benseler V, Kroemer A, Popp FC, Geissler EK, Schlitt HJ, et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate outside the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol.* – 2018. –N10. – P. 297.

**97.** Elmadbouh I. Ex vivo delivered stromal cell-derived factor-1alpha promotes stem cell homing and induces angiomyogenesis in the infarcted myocardium [Text] / I. Elmadbouh, H. Haider, S. Jiang, N.M. Idris, G. Lu, M. Ashraf // *J Mol Cell Cardiol.* – 2017. – N42. – P. 792–803.

**98.** English K. Stem cells and immunomodulation: a new direction in tissue engineering [Text] / K. English and B.P. Mahon // *Tissue Engineering Part B: Reviews.* – 2017. – N17(4). – P. 359-366.

**99.** Epstein S.E. Before starting clinical trials of stem cells, testing of efficacy in large animals should be carried out: a conclusion without evidence, based on assumptions [Text] / S.E. Epstein, D. Luger, M.J. Lipinski // *Circus res.* – 2017. – N121. – P. 496-498.

**100.** Evida S.F. Hepatocyte-like and mesenchymal stem cells in CCl4-induced liver fibrosis [Text] / S.F. Evida, A.G. Abdow, A.A. El-Rasol Elhosari, S.A. El-Gan Metawe // *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* –2017. – N25. – P. 736–745.

**101.** Fan Z. "Transplantation of mesenchymal stem cells and their derivatives provides a potential therapy for patients with peripheral arterial disease" [Text] / Z. Fan, J. Li, D. Du [et al.]// *Cell Transplantation.* – 2018. – V27, N2. – P. 285-301.

**102.** Fitzpatrick E. Human hepatocyte transplantation: state of the art [Text] / E. Fitzpatrick, R.R. Mitri, A. Dhawan // *J Intern Med.* – 2019. – N266. – P. 339–357.

**103.** Fonarov G.S. Heart failure: recent advances in prevention and treatment [Text] / G.S. Fonarov // *Rev Cardiovasc Med.* – 2017. – N1. – P. 25–33.

**104.** Forbes S.J. Cell therapy for liver diseases: from liver transplantation to cell factory [Text] / S.J. Forbes, S. Gupta, A.Dhawan // *J Hepatol.* – 2015.– N62.–P. 157–169.

**105.** Forbes S.J. Liver regeneration - mechanisms and models for clinical applications

[Text] / S.J. Forbes and P.N. Newsom // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2016. – N13(8). – P. 473-485.

**106.** Ford E.S. Metabolic syndrome and health-related quality of life in US adults [Text] / E.S. Ford, C. Li // Ann Epidemiol. – 2018. – N18. – P. 165–171.

**107.** Fraser J.K. Adipose tissue: an underestimated source of stem cells for biotechnology [Text] / J.K. Fraser, I. Woolur, Z. Alfonso, M.H. Headrick// Trends Biotechnol. – 2016. – N24. – P. 150-154.

**108.** Fraser J.K. Plasticity of human adipose stem cells in relation to endothelial cells and cardiomyocytes [Text] / J.K. Fraser, R. Schreiber, B. Strem [et al.]// Nat Clin-Pract Cardiovasc Med. – 2016. – N3. – P. 33–37.

**109.** Fridman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis [Text] / S.L. Fridman // Gastroenterology. – 2008. – №134. – P. 1655-1669.

**110.** Fulop T. Features of the immune system during aging [Text] / T. Fulop, A. Larbi, N. Douzief, C. Fortin, and K.P. Guerard // Clinical and Experimental Immunology. – 2015. – №161(2). – P. 250-262.

**111.** Gage F.H. Neural stem cells: creation and regeneration of the brain [Text] / F.H. Gage and S. Temple // Neuron. 2017. – №80(3). – P. 588-601.

**112.** Gaibov A.D. Our Experience of Treatment of Occlusive Diseases of Lower Limb Using Autologous Stem Cells [Text] / A.D. Gaibov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada. 1478 Either Cat-58-2011.-P. 133.

**113.** Galli D. Mesoangioblasts, vessel-associated multipotent stem cells, repair the infarcted heart through a variety of cellular mechanisms. Comparison with bone marrow progenitors, fibroblasts and endothelial cells [Text] / D. Galli, A. Innocenzi, L. Stashevsky [et al.]// Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2015. –№25. – P. 692–697.

**114.** Gaustad K.G. Differentiation of human adipose tissue stem cells using extracts of rat cardiomyocytes [Text] / K.G. Gaustad, A.C. Boquest, B.E. Anderson, A.M. Gerdes, P. Collas // Biochem Biophys Res Commun. – 2014. – №314. – P. 420-427.

**115.** Gavamzade A. Reduction of liver fibrosis after hematopoietic stem cell co-transplantation with mesenchymal stem cells in patients with thalassemia major [Text]

/ A. Gavamzade, M. Sotoude, A.P. Hashemi Taheri, K. Alimogaddam, H. Pashayfar, M. Jalili [et al.]// Ann Hematol. – 2018. – P. 327–334.

**116.** Gazdich M. Mesenchymal stem cells: friend or foe in immune-mediated diseases / Gazdich M., Volarevich V., Arsenievich N., Stojkovic M// Stem Cell Rev Rep. – 2015. – P. 280–287.

**117.** Gnecci M. Evidence supporting the paracrine hypothesis of heart protection and functional improvement mediated by Akt-modified mesenchymal stem cells [Text] / M. Gnecci, H. He, N. Noiseux [et al] // FASEBJ. – 2016. – №20. – P. 661–669.

**118.** Gnecci M. Stem cells in cardiovascular medicine: historical review and future perspectives [Text] / M. Gnecci and L.G. Melo // Molecular Biology Methods. – 2019. – №482. – P. 1-23.

**119.** Goldberg L.R. The role of stem cells in the aging of the immune system: a review [Text] / L.R. Goldberg and D.B. DeFranco // Advances in Medicine. – 2015. – P. 1-16.

**120.** Goldman S.A. Perivascular instruction of cell genesis and fate in the adult brain [Text] / S.A. Goldman, Z. Chen // Neurology of nature. – 2020. –№23. – P. 773-783.

**121.** Gomez-Gaviro M. W. Signaling in adult neurogenesis: from the stem cell niche to neural networks [Text] / K.E. Scott and K. French-Constan // Nature Reviews Neuroscience. – 2017. – №12(11). – P. 774-783.

**122.** Griffin. M.D. Stem cell therapy in autoimmune diseases: problems and progress [Text] / M.D. Griffin // Journal of Autoimmunity. – 2017. – №39(3). – P. 239-244.

**123.** Guo J. Anti-inflammatory role of mesenchymal stem cell transplantation in myocardial infarction [Text] / G.S. Lin, C.Y. Bao, Z.M. Hu, M.Y. Hu // Inflammation. – 2017.- №30. – P. 97–104.

**124.** Gupta P. Stem cells and gene therapy for cardiovascular disease [Text] / P. Gupta, A.K. Keshari, A. Yadav [et al]// Journal of Stem Cells. – 2018. – V13. - №4. – P. 301-319.

**125.** Hakelien A.M. New approaches to transdifferentiation [Text] / A.M. Hakelien, P. Kollas // Stem cell cloning. – 2015. –№4. – P. 379–387.

**126.** Haldar D. Mesenchymal stromal cells and liver fibrosis: a complex relationship [Text] / D. Haldar, N.K. Henderson, G. Hirshfield, P.N. Newsom // FASEB J. – 2016

- №30(12). – P. 3905–3928.

**127.** Hamed M. Stem cells and their role in peripheral arterial disease [Text] / M. Hamed, G. Neuropathy // *Vascular Medicine*. – 2015. – V20.- №2. – P. 159-169.

**128.** Hao T. Comparison of bone marrow and bone marrow. adipose tissue mesenchymal stem cells to attenuate liver fibrosis [Text] / T. Hao, J. Chen, S. Zhi, K. Zhang, G. Chen, F. Yu // *Expert Ter Med*. –2017. – №14. – P. 5956–5964.

**129.** He Y. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve liver function in rats with acute chronic liver failure by suppressing Notch and Stat1/Stat3 signaling [Text] / X. Guo, T. Lan, J. Xia, J. Wang [et al] // *Stem cells Res Ther*. – 2021. – №12(1). – P. 396.

**130.** Hendijani F. Explant culture: an advantageous method for isolating mesenchymal stem cells from human tissues [Text] / F. Hendijani // *Cell Profile*. — 2017.

**131.** Hepatocyte growth factor (HGF)-producing stem cells: a potential therapy for liver disease" [Text] / Kyung-Soon Kang, Sun-Mi Pak, Sung-Hwan Moon and K. Gou Yang // *Proceedings of the Biochemical Society*. – 2019. – V47.- №4. – P. 1071–1078.

**132.** Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart [Text] / C. Toma [et al.] // *Circulation*. – 2002. – V. 105. – № 1. – P. 93-98.

**133.** Jane S. "Embryonic stem cell-derived neural progenitor transplantation for the treatment of spinal cord injury" [Text] / Lebkowski and S. Jane [et al]// *Journal of Neurotrauma*. – 2018. – V.30.- №13. – P. 1091-1103.

**134.** Kampard D. Native umbilical cord matrix stem cells express liver markers and differentiate into hepatocyte-like cells [Text] / D. Kampard, P.A. Lysy, M. Nadjimy, E.M. Sokal // *Gastroenterology*. –2018. – №134. – P. 833–848.

**135.** Kang S.K. Improvement of neurological deficit by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats [Text] / D.H. Lee, Y.K. Bae, H.K. Kim, S.Y. Baik, D.S. Jung // *Exp Neurol*. – 2015. – №183. – P. 355-366.

**136.** Kao Y.H. Human mesenchymal stem cell infusion improves the regenerative

niche in thioacetamide-damaged mouse liver [Text] / Y.H. Kao, Y.C. Lin, P.H. Lee, C.W. Lin, P.H. Chen, T.S. Tai // Tissue engineering and regenerative medicine. – 2020. – №17. – P. 671–682.

**137.** Kaplan A.I. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. Journal of Cellular Physiology. – 2017. – №213(2). – P. 341-347.

**138.** Kaplan A.I. Mesenchymal stem cells as trophic mediators [Text] / A.I. Kaplan, J.E. Dennis // J Cell Biochem – 2016. – №98. – P. 1076–1084.

**139.** Kaplan A.I. Mesenchymal stem cells in tissue repair [Text] / A.I. Kaplan // Annual Review of Biomedical Engineering. – 2015. – №8(1). – P. 22-47.

**140.** Kaplan A.I. Mesenchymal stem cells. J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc. – 2015. – №9. – P. 641–650.

**141.** Kaplan A.I. Mesenchymal stem cells: it's time to change the name! Stem cells Transl Med. – 2017. – №6. – P. 1445–1451.

**142.** Karusis D. Potential use of stem cells in multiple sclerosis: a review of preclinical experience [Text] / D. Karusis// Clinical and Experimental Neuroimmunology. – 2014. – №5(2). – P.180-186.

**143.** Kastrup J. Myocardial regeneration induced by granulocyte colony-stimulating factor stem cell mobilization in patients with acute or chronic coronary artery disease: a non-invasive alternative to clinical management. stem cell therapy [Text] / R.S. Ripa, Y. Wang, E. Jorgensen // European Heart J -2016. – P.27, 2748.

**144.** Kaur S., Greco S. J., Patel B. S., Ponnalagu D., Fan J., Salazar M. K. Sonic Hedgehog Signaling in brain tumor stem cell research [Text] / P. Rameshwar // Journal of Cellular Physiology. Sonic Hedgehog Signaling in brain tumor stem cell research. – 2017. – №232(10). – P. 2677–2688.

**145.** Kehat I. Human embryonic stem cells for myocardial regeneration [Text] / I. Kehat, L. Gepshtein // Heart Fail Rev. – 2016. – №8. – P. 229–236.

**146.** Khidirov M.A. Autologous CD133+ cells therapy in myocardial infarction and tracing by Tc99m MIBI scintigraphy of the heart areas involved in cell Homing [Text] / M.A. Khidirov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi// Archives of Cardiovascular Diseases



Supplements. France, 0399, Vol.8 April - 2016. - №3. – P.256.

**147.** Kikuchi T. Dopaminergic neurons derived from human iPS cells function in a primate model of Parkinson's disease [Text] / A. Morizán, D. Doi [et al.]// Nature. – 2017. – №548 (7669). – P. 592-596.

**148.** Kikuchi T. Dopaminergic neurons derived from human iPS cells function in a primate model of Parkinson's disease [Text] / A. Morizán, D. Doi [et al.]// Nature. – 2017. – №548(7669). – P. 592-596.

**149.** Kim J. Mechanisms of therapy with mesenchymal stem cells in ischemic-hypoxic brain damage [Text] / J. Kim and E.J. Lee // International Journal of Stem Cells. – 2014. – №7(1). – P. 54-60.

**150.** Kim K.I. Modeling and treatment of neurological disorders based on stem cells [Text] / E. Hesolli, I.K. Pak // Neuropsychopharmacology. – 2017. – №42(1). – P. 334-354.

**151.** Kim Y. Direct comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow in mediating neovascularization in response to vascular ischemia [Text] / H. Kim, H. Cho, Y. Bae, K. Suh, J. Jung // Cell Physiol Biochem. – 2017. – №20. – P. 867-876.

**152.** Kiseleva T. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [Text] / T. Kiseleva, D. Brenner // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. — 2021. – № 18(3). – P. 151–166.

**153.** Ko S. Liver progenitors and adult cell plasticity in liver injury and repair: known and unknown [Text] / J.O. Russell, L.M. Molina, S.P. Monga, R.P. Anna// – 2020.- №15. – P. 23–50.

**154.** Kondo T. Induced pluripotent stem cells and their contribution to neuroscience research [Text] / T. Kondo, T. Shibata // This is reported by neuropsychopharmacology. — 2019. – №39(3). – P. 210-219.

**155.** Kulenova M. Isolation, cultivation and comprehensive characterization of the biological properties of stem cells derived from human urine [Text] / A. Nicodemo, Z.V. Novakova, M. Debreova, V. Smolinska, S. Bernatova // Int J Mol Sci. –2021. – №10.- P. 125-128.

- 156.** Kuraitis D., Ruel M., Suuronen E.J. <<Stem cells for atherosclerosis prevention: the role of endothelial progenitor cells>> Stem Cells International. – 2016.- P.1-9.
- 157.** Kurbonov U.A. Intracoronary Infusion of Autologous CD133+ Cells in Myocardial Infarction and Tracing by Tc99m MIBI Scintigraphy of the Heart Areas Involved in Cell Homing [Text] / U.A. Kurbonov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // Hindawi Publishing Corporation Stem Cells International Volume 2013, Article ID582527, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/582527>
- 158.** Kurbonov U.A. The use of autologous stem cells CD133 + for regenerative treatment of cardio-vascular diseases [Text] / U.A. Kurbonov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada.1476 Either Cat-58.- 2011.-P.9-11.
- 159.** Kusuma S. "Self-assembling peptide amphiphilic nanofibers promote angiogenesis through enhanced endothelial cell migration and tube formation" [Text] / S. Kusuma, Y.I. Shen, D. Khanjaya-Putra, [et al]// Biomaterials. – 2017. – V33.- №12. – P. 3560-3570.
- 160.** Kusuma S. "Decellularized vascular matrices promote differentiation of vascular stem cell lines" [Text] / S. Kusuma, Y.I. Shen, D. Khanjaya-Putra, [et al]// Biomaterials. – 2018. – V 35.- №8. – P. 2238-2247.
- 161.** Kwon A. Tissue-specific differentiation ability of mesenchymal stromal cells from perinatal tissues [Text] / I. Kim, M. Kim, J. Kim, H. Choi, D. Jackarl // Scientific report. – 2016. – №6.-P.152-154.
- 162.** Langer R. Stem cell differentiation and tissue engineering in regenerative medicine [Text] / R. Langer and J. P. Vacanti // Journal of Cellular Biochemistry. – 2015 –№72. – P. 67-75.
- 163.** Langer R. Tissue engineering and regenerative medicine: the role of stem cells [Text] / R. Langer and J. P. Vacanti // Tissue Engineering. – 2015. –№5(4). – P. 443-450.
- 164.** Lapidos K.A. Transplanted hematopoietic stem cells show abnormal expression of sarcoglycans after engraftment into cardiac and skeletal muscle [Text] / Y.E. Chen, J.Yu. Early, A. Heidemann, J.M. Huber, M. Chien, A. Ma, E.M. McNally // J. Clean

Invest- 2014.-P.114, 1577.

**165.** Laterre "Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a pilot study" [Text] / Pierre-Francois [et al.]// The Lancet Neurology. – 2018. – V.17.- №1. – P. 64-74.

**166.** Le Blanc C. Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells [Text] / C. Le Blanc, H. Samuelsson, B. Gustafsson, M. Remberger, B Sandberg, J. Arvidson [et al.]// Leukemia. – 2017. – № 21. – P. 1733–1738.

**167.** Lee J. Hepatogenic potential and hepatic regeneration effect of mesenchymal-like stem cells derived from human liver [Text] / J. Choi, S. Kang, J. Kim, R. Lee, S. So [et al.]// Cells. – 2020.-P.186.

**168.** Lee S.H. Comparison of isolation, expansion, and cryopreservation techniques to obtain human exfoliated deciduous tooth (SHED) stem cells with better regenerative potential [Text] / C.Y. Looi, P.P. Chong, J.B. Foo, Q.H. Looi, C.X. Ng, Z. Ibrahim // Curr Stem Cell Res Ther. – 2021. – № 16. – P. 551–562.

**169.** Lehri A. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration [Text] / A. Lehri, J. Kaistura and P. Anversa // Physiological Reviews. – 2015. – №85(4). – P. 1373-1416.

**170.** Lehry A. "The role of cardiac stem cells in cardiac pathophysiology: a paradigm shift in the biology of the human heart" [Text] / A. Lehry, J. Kaistura and P. Anversa // Circulation Research. – 2016. – V.109.- №8, – P. 941–961.

**171.** Li C.V. Historical Perspectives and Advances in Mesenchymal Stem Cell Research for the Treatment of Liver Diseases. [Text] / C.V. Li, Y.F. Chen, H.H. Wu, O.K. Li // Gastroenterology. – 2018. – №154(1). – P. 46–56.

**172.** Li H. Isolation and characterization of bone marrow primary mesenchymal stromal cells [Text] / R. Ghazanfari, D. Zacharaki, H.C. Lim, S. Scheduling, N. Yu. Ann //

**173.** Li M. Potential pre-activation strategies to enhance the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells: current status and future prospects [Text] / Y. Jiang, Q. Hou, Y. Zhao, L. Zhong, X. Fu // Stem cells Res Ther. – 2022. – №13. – P. 146.

- 174.** Li T. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells alleviate hepatic fibrosis [Text] / Y. Yan, B. Wang, H. Qian, X. Zhang, L. Shen, [et al]// Stem Cell Dev. – 2013. – №22. – P. 845-854.
- 175.** Li T. Primate stem cells: moving from basic research to clinical applications [Text] / Z. Ai, W. Ji // Science of China Life Sci. – 2019. – № 62. – P. 12–21.
- 176.** Li X. IFN $\gamma$  and TNF $\alpha$  synergistically induce mesenchymal stem/stromal cell apoptosis via nitric oxide induction / B. Shang, Y.N. Li, Y. Shi, C. Shao// Stem cells Res Ther. – 2019. – №10(1). – P. 18.
- 177.** Li Y. "Stem cell therapy for Alzheimer's disease: current status and future prospects" [Text] / Y. Li, M. Lu, Z. Gao [et al]// Expert opinion on biological therapy. – 2019.- №19(12). – P.1281-1293.
- 178.** Li Y.H. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by targeting Ly6Chi/lo macrophages through activation of the cytokine-paracrine and apoptotic pathways [Text] / S. Shen, T. Shao, M.T. Jin, D.D. Fan, A.F. Lin [et al.]// Discovery of cell death. – 2021. – №7. – P. 239.
- 179.** Li Z. Stem cell therapy to prevent the progression of atherosclerosis: a promising future [Text] / C. He, X. Yan, H. Li, L. Jiang, Q. Zhang // Journal of Cardiovascular Translational Research. – 2020. – №13(6), – P.905-913.
- 180.** Liao J. Advances in Stem Cell Therapy for Osteoarthritis [Text] / J. Liao, S. Lu // Expert opinion on biological therapy. – 2020. – №20(11). – P.1203-1216.
- 181.** Lin R. Z. Human endothelial colony-forming cells serve as trophic mediators for engraftment of mesenchymal stem cells through paracrine signaling [Text] / R. Z. Lin, R. Moreno-Luna, D. Lee, C.K. Jaminet, A.K. Greene, J.M. Melero-Martin, and A. Dudley // Proceedings of the National Academy of Science. – 2017. – №110(15). – P. 6061-6066.
- 182.** Lindvall O. Stem cells for the treatment of neurological disorders [Text] / O. Lindvall, Z. Kokaya // Nature. – 2016. – №5(10). – P. 813-820.
- 183.** Lu D. Long-term results of BMMSC versus BMMNC for the treatment of critical limb ischemia and foot ulcers in diabetic patients [Text] / Y. Jiang, W. Deng, Y. Zhang, Z. Liang, Q. Wu, [et al.]// Cell transplantation. – 2019. –№28. – P. 645–652.

- 184.** Lv F.J. Brief review: surface markers and identity of human mesenchymal stem cells [Text] / R.S. Tuan, K.M. Cheung, Y. Leung // Stem cells. – 2019.- №32(6). – P. 1408–19.
- 185.** Ma H. Stem cell transplantation for tissue repair [Text] /H. Ma and K. Fey// Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2022. – №12(17). – P. 1857-1869.
- 186.** Ma L. Exosomal circDIDO1 derived from mesenchymal stem cells suppresses hepatic stellate cell activation via the miR-141-3p/PTEN/ pathway. AKT in human liver fibrosis [Text] / J. Wei, Y. Zeng, J. Liu, E. Xiao, Y. Kang, Y. Kang // Delivery of drugs. – 2022. – №29. – P. 440–453.
- 187.** Madonna R. Myocardin a enhances telomerase activity in adipose tissue mesenchymal cells and embryonic stem cells undergoing cardiovascular myogenic differentiation [Text] / J.T. Willerson, Y.J. Gan// Stem Cells. – 2018. – №26. – P. 202–211.
- 188.** Makino S. Cardiomyocytes can be obtained from bone marrow stromal cells in vitro [Text] / S. Makino, K. Fukuda, S. Miyoshi [et al.]// J Clin Invest. – 2019. – №103. – P. 697 –705.
- 189.** Mao Q. Mesenchymal stem cells overexpressing integrin-related kinase impair cardiac fibroblast proliferation and collagen synthesis by paracrine action [Text] / C.X. Lin, X.L. Liang, J.S. Gao, B. Xu // Mol Med Rep. – 2018. – №7. – P. 1617–1623.
- 190.** Matsui F. Mesenchymal stem cells protect against obstructive renal fibrosis by reducing the activation of STAT3 and STAT3-dependent MMP-9 production [Text] / S.K. Babits, A. Ri, K.L. Hyle, H. Zhang, K.K. Meldrum // Am J Physiol Renal Physiol. – 2017. – №312. – P. 25–32.
- 191.** Mazo M. Transplantation of adipose tissue-derived stromal cells is associated with functional improvement in a rat model of chronic myocardial infarction [Text] / V. Planat-Benard, G. Abizanda [et al]// Eur J Heart Fail. – 2018. – №10. – P. 454–462.
- 192.** McHorney C.A. MOS Health Summary (SF-36) / C.A. McHorney // Psychometric and clinical validity tests in measuring physical and mental health constructs [Text] / J.E. Ware, A.E. Raczek // Medical Services. – 1993. – №31(3). – P. 247-263.

- 193.** Meier R.H. Microencapsulated human mesenchymal stem cells reduce liver fibrosis in mice [Text] / R. Mahou, P. Morel, J. Meyer, E. Montanari, Y.D. Muller, [et al.]// J Hepatol. –2015. – №62. – P. 634–641.
- 194.** Meliga E. Cells of adipose origin [Text] / B.M. Strem, H.J. Duckers, P.V. Serruys // Cell transplantation. – 2017. – №16. – P. 963–970.
- 195.** Menasche P. "Cell therapy of acute myocardial infarction" [Text] / P. Menasche // Annals of Medicine. — 2015. – №37(6). – P. 502-509.
- 196.** Menasche P. Skeletal myoblast for cell therapy [Text] / P. Menasche // Coronary Artery Dis. – 2015. – №16. – P. 105–110.
- 197.** Merry, K. E. Hematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarction [Text] / M. H. Sunpaa, H. Reinecke, H. Nakajima, H.O. Nakajima, M. Rubart, K.B. Pasumarty, J.I. Virag, S.H. Bartelmez, , Poppa W., Bradford G., Dowell J.D., Williams D.A., and Field L.J// -2014.-Nature 428, 664.
- 198.** Mesenchymal stem cells: potential application for the treatment of liver cirrhosis. Stem cells Res Ther. – 2018. – №9. – P. 59.
- 199.** Miller J.S. Lymphoma repair by haploidentical hematopoietic T cell transplantation [Text] / D.J. Weisdorf and L.J. Burns [et al.]// Blood. – 2018. – №112. – P. 536-544.
- 200.** Miller R.J. CXCR4 signaling in the regulation of stem cell migration and development [Text] / G. Banisadr, B.J. Bhattacharya // J Neuroimmunol. – 2018. – №198. – P. 31-38.
- 201.** Milosavlevich N. Mesenchymal stem cells attenuate liver fibrosis by suppressing Th17 cells pilot study / M. Gazdich, M.B. Simovich, A. Arsenievich, J. Nurkovich, Z. Dolikanin [et al.]// Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant. – 2018. – №31. – P.102-115.
- 202.** Miranville A. Improvement of postnatal neovascularization with human adipose tissue-derived stem cells [Text] / C. Heeschen, C. Segenes, C.A. Curat, R. Busse, A. Bouloumie// Circulation. – 2014. – №110. – P. 349–355.
- 203.** Mirojov G. Radionuclide investigations of heart in patients with coronary heart disease and post infarction cardiosclerosis after cell therapy [Text] / G. Mirojov, M.A.

Khidirov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada. - 2011. - P.75-93.

**204.** Mirshahi M. Dynamics of myocardial perfusion in patients with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis after CD-133+ stem cell therapy [Text] / Z.Y. Rahimov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // Qatar National Convention Center, Doha, Qatar, 01 February - 2012.-P.20-38.

**205.** Mirshahi M. Dynamics of myocardial perfusion in patients with coronary heart disease and post infarction cardiosclerosis after stem cell therapy [Text] / U.A. Kurbonov, M.A. Khidirov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi// Stem cell research, Urumchi, China, April. - 2012. - P.63-65.

**206.** Miyahara Y. Monolayer mesenchymal stem cells restore scarred myocardium after myocardial infarction [Text] / N. Nagaya and M. Kataoka [et al.]// Nat Med. – 2016. – №12. – P. 459–465.

**207.** Modeling of oncogenic signaling in colon tumors using multiscale stem cell culture systems [Text] / M. C. Lee // Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology.- 2017.-P.-112-115.

**208.** Mohamadnejad M. Intraportal infusion of bone marrow mononuclear or CD133+ cells in patients with decompensated liver cirrhosis: a double-blind, randomized controlled trial [Text] / M. Vosoug, S. Moussavi, S. Nikfam, S. Mardpour, S. Ahlahpour [et al.] // Stem cells Transl Med. – 2016. – №5. – P. 87–94.

**209.** Mohanty V. Advances in stem cell therapy for myocardial regeneration: a review [Text] / A. Tiwari and A.I. Hasan [et al] // Current research and stem cell therapy. – 2021. – №16(2). – P. 157-171.

**210.** Moretti A. Multipotent embryonic progenitor cells lead to the diversification of cardiac, smooth muscle and endothelial cells [Text] / L. Caron, A. Nakano, J.T. Lam, A. Bernshausen, Y. Chen, Y. Qiang, L. Bu, M. Sasaki, S. Martin-Puig, Yu. Sun, S.M. Evans, K.L. Laugwitz and K.R. Chien //-2016.-Box 127, 1151.

**211.** Mummery K. Differentiation of human embryonic stem cells into cardiomyocytes: the role of coculture with visceral endoderm-like cells [Text] / Ward-

van Ostwaard, P. Duvendans, R. Spijker, S. van den Brink, R. Hassink, M. van der Heijden, T. Opthof, M. Pera, A.B. de la Riviere, R. Passier, and L. Tertulen Edition - 2015.-P.- 107, 2733.

**212.** Mummery S. Cardiomyocyte differentiation of mouse and human embryonic stem cells [Text] / D. Ward, S. E. van den Brink, S. D. Bird, P. A. Dovendans, T. Opthof, A. Brutel de la Riviere, L. Tertulen, M. van der Heyden and M. Pera // J Anat -2016.-P.-200, 233.

**213.** Mummery S.L. Stem cell technology as a tool for studying the mechanisms of congenital heart defects [Text] / S.L. Mummery, J. Zhang, E.S. Ng // Journal of Cardiovascular Diseases and Development. – 2016. – №3. – P. 20.

**214.** Murrell W. "Stem cell-based tissue engineering for the treatment of Parkinson's disease" [Text] / A. Wetzig, M. Donnellan, [et al.]// Neurochemical research. – 2017. – №42(12). – P. 3387-3394.

**215.** Murry C.E. Hematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarction [Text] / M.H. Soonpaa and H. Reinecke [et al.]// Nature. – 2014. – №428. –P. 664–668.

**216.** Na J. Human placenta-derived mesenchymal stem cells trigger a repair system in a TAA-damaged rat model through an antioxidant effect [Text] / J. Song, H.H. Kim, J. Seok, J.Y. Kim, J.H. Jun, G.J. Kim // Aging (Albany, NY). –2020. –№13. – P. 61–76.

**217.** Naji A. Brief review: combination of human leukocyte antigen G and mesenchymal stem cells for immunosuppressive biotherapy [Text] / N. Rouas-Freiss, A. Durrbach, E.D. Carosella, L. Sensébé, F. Deschaseaux // Stem Cells (Dayton, Ohio) 2018. № 31. – P. 2296–2303.

**218.** Najimy M. Human liver mesenchymal stem/progenitor cells inhibit hepatic stellate cell activation: in vitro and in vivo evaluation [Text] / S. Berardis, H. El-Kehdi, V. Rossils, J. Evrarts, S. Lombard [et al.]// Stem cells Res Ther. – 2017. – №8(1). – P. 131.

**219.** Neural Stem Cells for Brain Restoration: Issues and Perspectives [Text] / A. Bohm, M. Vanheerenthals, C. Sanders, R. Vandenbrande, F. Mark, J. Vries, O. Bob //



Frontiers in Cellular Neuroscience. – 2021. – V.15.

**220.** Newsom P.N. Granulocyte colony stimulating factor and autologous CD133-positive stem cell therapy in liver cirrhosis (REALISTIC): Phase 2, open-label, randomized controlled trial [Text] / R. Fox, A.L. King, D. Barton, N.N. Tan, J. Moore [et al.]// Lancet Gastroenterol Hepatol. – 2018. – №3. – P. 25–36.

**221.** Nobel Prize in Physiology or Medicine. – 2012.

**222.** Norol F. Effect of mobilized stem cells on myocardial infarction recovery in a non-human primate model [Text] / P. Merle, R. Isnard, P. Sebillon, N. Bonnet, C. Kaylio, C. Carrión, M. Ribeiro, F. Charlotte, P. Prado, J.F. Mayol, , A. Peinnequin, M. Drouet, K. Safsafi, J.P. Vernant and F. Herodin // Blood. -2015.-P.- 102, 4361.

**223.** Ogushi M. Regenerative medicine for multiple sclerosis: a review [Text] / M. Matsumura, M. Eiraku, K. Murakami, and T. Aramaki // Biological research. – 2019. – №52. – P. 26.

**224.** Ohara M. Onishi S, Hosono H, Yamamoto K, Yuyama K, Nakamura H, et al. Extracellular vesicles from amnion-derived mesenchymal stem cells reduce liver inflammation and fibrosis in rats [Text] / S. Onishi, H. Hosono, K. Yamamoto, K. Yuyama, H. Nakamura [et al.]// Stem cells. – 2018. – P. 57.

**225.** Orkin S.K. Hematopoiesis: an evolving paradigm in stem cell biology [Text] / S.Kh. Orkin and L.I. Zon // Cellular. – 2018. – №132(4). – P. 631-644.

**226.** Orlic D. Bone marrow cells regenerate myocardial infarction [Text] / J. Kajstura, S. Chimenti [et al.]// Nature 2016. - №410. – P.701–705.

**227.** Orlic D. The mobilized bone marrow cells repair the infarcted heart, improving its function and survival [Text] / J. Kajstura, S. Chimenti [et al.]// Proc Natl Acad Sci USA. – 2015. – № 98. – P. 10344–10349.

**228.** Orlik D. Stem cells for myocardial regeneration [Text] / J. M. Hill, A. E. Arai// Circ Res 2015.- №91. – P. 1092–1102. [PubMed: 12480809]

**229.** Orlik D. The power of plasticity: stem cells for heart restoration. Int J Cardiol. – 2015. – №95. – P. 16–19.

**230.** Pelekanos R.A. Isolation and expansion of mesenchymal stem/stromal cells derived from human placental tissue [Text] / V.S. Sardesai, K. Footrega, V.B. Lott, M.

Kuhn, M.R. Doran // J Vis Exp JoVE. – 2016.-P.67-73.

**231.** Peltzer J. The heterogeneous functions of perinatal mesenchymal stromal cells require pre-selection before they can be stored for clinical use [Text] / F. Montespan, S. Tepenier, L. Boutin, G. Ouzan, N. Ruas-Freis, J.J. Latayade // Stem Cell Dev. – 2018. – №24. – P. 329–344.

**232.** Pergola P.E. Stem cell therapy for immunological diseases: how far have we come [Text] / P.E. Pergola and N.K. Wenger // Current Stem Cell Research & Therapy. – 2018. – №8(6). – P. 427-436.

**233.** Peterson B. Healing of critical size femoral defects using genetically modified mesenchymal stem cells from human adipose tissue [Text] / J. Zhang and R. Iglesias [et al.]// Issue Eng. – 2015. – №11. – P. 120–129.

**234.** Pfister O. Population cells of the cardiac side show functional cardiomyogenic differentiation [Text] / O. Pfister, F. Muke, M. Jane, R. Summer, M. Helmes, A. Fine, V.S. Colucci and R. Liao // Circular cut. 2015.-P.- 97, 52.

**235.** Pianta S. Factors derived from amniotic membrane mesenchymal cells distort T cell polarization toward Treg and downregulate subsets of Th1 and Th17 cells [Text] / J. Zhang, R. Iglesias [et al.] Stem Cell Rev Rep. –2018. – №11. – P. 394–407.

**236.** Pietrosi G. Report on liver cell transplantation using human fetal liver cells [Text] / G. Pietrosi, C. Chinnici // Methods Mol Biol. – 2017. – №1506. – P. 283–294.

**237.** Pittenger M.F. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutic agen [Text] / M. F. Pittenger, B.J. Martin // Circ Res. – 2015. – №95.– P.9-20.

**238.** Pittenger, M.F., McKay, A.M., Beck, S.K., Jaiswal, R.K., Douglas, R., Mosca, J.D. Multilinear potential of adult mesenchymal stem cells [Text] / D.R. Marshak // Science. – 2017. – №284(5411). – P. 143-147.

**239.** Prokop, D. J. Exciting prospects for new treatments with mesenchymal stem cells [Text] / D. J. Prokop // Cytotherapy. – 2016. – №15(3). – P. 304-306.

**240.** Puppi J. Improving human hepatocyte transplantation techniques: a report from a consensus meeting in London [Text] / S.C. Strom, R.D. Hughes, S. Bansal, J.V. Castell, I. Dagher [et al.]// Cell transplantation. – 2017. – №21. – P. 1-10.

**241.** Qiao H. NADPH oxidase signaling pathway mediates mesenchymal stem cell-

induced inhibition of hepatic stellate cell activation [Text] / Y. Zhou, X. Qin, J. Cheng, Y. He, Y. Jiang // Stem cells. – 2018.-P.-102-118.

**242.** Rafatyan N. Stem cell-derived endothelial cells: a review of manufacturing strategies and characterization [Text] / G. Karoubi, S.M. Hashemi, E. Alizadeh, H. Azizi, A. Esmaili, H. Baharvand // Tissue Engineering Part B: Reviews. – 2020. – №26(3). – P. 235-247.

**243.** Rahimov Z.Y. Dynamics of myocardial perfusion in patients with coronary heart disease and post infarction atherosclerosis after stem cell therapy [Text] / Z.Y. Rahimov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // International academy of cardiology, 17th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Toronto Canada. - 2012.- P.33-38.

**244.** Rakhimov Z. Treatment myocardial infarction by bone marrow autologous stem cells CD 133+ [Text] / Z. Rakhimov, M. Mirshahi, J.Z. Irgasheva // International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada.1479 Either Cat-23. -2011.-P.- 131-132.

**245.** Ranganath S.H., Levy O., Inamdar M.S. and Karp J.M. The use of mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular diseases. Cellular stem cell. – 2016. – №10(3). – P. 244-258.

**246.** RO gun. Cardiovascular potential of stem cells and bone marrow precursor cells. Cytotherapy. – 2014. – №6. – P. 602–607.

**247.** Safford K.A. Stem cell therapy for neurological disorders: The therapeutic potential of adipose tissue-derived stem cells [Text] / K. A. Safford, H. E. Rice // Curr Drug Targets. – 2015. – №6. – P. 57–62.

**248.** Saito T. Stem cell treatment of liver cirrhosis: present and future [Text] / M. Komatsu, T. Ishii and T. Nishida // World Journal of Gastroenterology. – 2020. – №26(46). – P. 7247–7259.

**249.** Sanchez-Alcazar J.A. Stem cell therapy for mitochondrial diseases: a brief review [Text] / J.A. Sanchez-Alcazar [et al.]// Mitochondria. – 2018. – №38. – P. 63-73.

**250.** Seghers W.F. Stem Cell Therapy in Heart Disease [Text] / W. F. Seghers and

R. T. Lee// Nature. – 2018. – V.451, №7181. – P. 937–942.

**251.** Seita J. Hematopoietic stem cells: self-renewal versus differentiation [Text] / J. Seita, I.L. Weissman // Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. – 2018. – №2(1). – P. 640-653.

**252.** Shi M. Mesenchymal stem cell therapy in decompensated liver cirrhosis: a long-term analysis of the results of a randomized controlled clinical trial [Text] / Y.Y. Li, R.N. Xu, F.P. Meng, S.J. Yu, J.L. Fu [et al.]// Hepatol Intern. – 2021. – №15. – P. 1431–1441.

**253.** Shibuya K. Efficacy of hepatocyte spheroids for hepatocyte transplantation [Text] / M. Watanabe, R. Goto, M. Zaitu, Y. Ganchiku, A. Taketomi// cell transfer. – 2021. – №30.-P.-57-59.

**254.** Shim J.W. Technology of induced pluripotent stem cells and neurodegenerative diseases [Text] / J.W. Shim , J.R. Madsen // Stem Cell Dev. – 2018. – №27(14). – P. 913-925.

**255.** Shudo Y. "Cell therapy for heart disease: regeneration of the heart by coordinating the proliferation and differentiation of cardiomyocytes" [Text] / Y. Shudo, S. Miyagawa, Y. Sawa // Current reports on stem cells. – 2020. – №6(1). – P. 11-20.

**256.** Srivastava A.K., Bulte J.W.M. Stem cells in neurology and neurosurgery [Text] / T.K. Luong, K. Ho // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2018. – №110(10). – P. 993-1000.

**257.** Stacey G.N. Induced pluripotent stem cells: challenges and opportunities for international research collaboration [Text] / G.N. Stacey, J.M. Crook and D. Hay // Stem Cell Research and Therapy. –2017. – №5(6). – P. 1-9.

**258.** Stem cell therapy for liver disease: the good, the bad, and the ugly, [Text] / R. Michael, Wolfson, A. Abhishek, Chinnayan and S. Steven // Strom. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. – 2017. – V11, №5. – P. 1312-1325.

**259.** Suk K.T. Bone marrow-derived autologous mesenchymal stem cell transplantation in alcoholic cirrhosis of the liver: a phase 2 trial [Text] /J.H. Yoon, M.Y. Kim, C.W. Kim, J.K. Kim, H. Park [et al.] // Hepatology.–2016. – №64 . – P.

2185–2197.

**260.** Sultana R. Stem cells as a potential therapy for neurological disorders [Text] / T.A. Zabel, J. Imitola // Neurotherapy. – 2015. – № 10(4). – P. 644-655.

**261.** Sun Y. "Prospects for stem cell therapy in ischemic stroke" [Text] / Y. Zhang and X. Li [et al.]// Treatment goals for CNS and neurological disorders. – 2018. – №17(4). – P. 255-267.

**262.** Systemic delivery of bone marrow–derived mesenchymal stem cells to the infarcted myocardium [Text]/ I. M. Barbash [et al.] //Circulation. – 2003. – V. 108. – № 7. – P. 863-868.

**263.** Takahashi J. Embryonic stem cells versus induced pluripotent stem cells: comparative biology and opportunities for regenerative medicine [Text] / T. Hamasaki, H. Suzuki // By honey. –2015. – №11(7). – P. 731-741.

**264.** Takahashi K. Stem cells and regenerative medicine: myth or reality of the 21st century [Text] / K. Takahashi and S. Yamanaka // Keio Medical Journal. – 2016. – №65(4). – P. 111–124.

**265.** Takeuchi S. Small extracellular vesicles derived from interferon- $\gamma$  pretreated mesenchymal stromal cells effectively treat hepatic fibrosis [Text] / A. Tsuchiya, T. Iwasawa, S. Nojiri, T. Watanabe, M. Ogawa [et al.]// NPJ Regen Med. – 2021. – №6. – P. 19.

**266.** Tang W, Lv X, Huang J, Wang B, Lin L, Shen Y, Yao Y. Neuroprotective effect of stroke-pretreated MSCs against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. World neurosurgeon. – 2021. – №10. – P.-37-44.

**267.** Timmers L., de Klein D.P., Pick J.J. "Cellular Therapy for Cardiovascular Disease: Moving Forward". European Heart Journal. – 2016. – №37(7). – P. 543-546.

**268.** Trounson A. New perspectives in therapeutic research on human stem cells [Text] / A. Trounson // BMC Medicine. – 2019. – №7(1). – P. 29.

**269.** Trounson A. Stem cell therapy in clinical trials: progress and challenges [Text] / A. Trounson and K. McDonald // Cellular stem cell. – 2016. – №17(1). – P. 11-22.

**270.** Trounson, A. Stem cells and regenerative medicine: advances and applications [Text] / A. Trounson and N.D. DeWitt // Cell Stem Cell. – 2016. –№19(3).–P.239-254.

- 271.** Tsolaki E. Hematopoietic stem cells and liver regeneration / E. Athanasiou, E. Gounari, N. Zogas, E. Siotou, M. Yiangou [et al.]// Differentially acting hematopoietic stem cell mobilization agents reverse induced chronic liver injury. *Blood cells Mol Dis.* – 2017. – №53. – P. 124–132.
- 272.** Uniartha R. Cholangiogenic potential of human foliar pulp stem cells transformed into hepatocyte-like cells [Text] / R. Uniartha, T. Yamaza, S. Sonoda, K. Yoshimaru, T. Matsuura, H. Yamaza, [et al.]// *Stem cells Res Ther.* – 2021. – №12. – P. 57.
- 273.** Valina S. Intracoronary administration of autologous adipose tissue-derived stem cells improves left ventricular function, perfusion, and remodeling after acute myocardial infarction [Text] / K. Pinkernell, Y.H. Song [et al.]//*European Heart J.* – 2017. – №28. – P. 2667–2677.
- 274.** Wang Y. "Mesenchymal stem cell transplantation prevents the progression of diabetic neuropathy in experimental models" [Text] / Yu Wang, J. Li, Tang Yu [et al.]// *Cell and Tissue Research.* – 2016. – V351, №3. – P. 695-706.
- 275.** Wang Y. Liver-derived human mesenchymal stem cells: a new therapeutic source for liver diseases [Text] / X. Yu, Chen E., L. Li // *Stem cells Res Ther.* – 2016. – №7. – P.71.
- 276.** Ware J, MOS Brief Health Survey 36-item (SF-36). Conceptual framework and selection of items [Text] / K.D. Sherbourne // *Medical Services.* – 1992. – №30(6). – P. 473-483.
- 277.** Watanabe Y. Mesenchymal stem cells and induced bone marrow macrophages synergistically improve liver fibrosis in mice [Text] / A. Tsuchiya, S. Seino, Y. Kawata, Y. Kojima, S. Ikarashi, [et al.]// *Stem cells Transl Med.* – 2019. – №8(3). – P. 271–84.
- 278.** Waterman R.S. Use of stem cells for immunomodulation: the potential of mesenchymal stem cells and their secretion [Text] / R.S. Waterman, S.L. Tomchak and S.L. Henkl // *Current Stem Cell Research & Therapy.* – 2016. – №5(4). – P. 296-303.
- 279.** Weiss D.J. Stem cell therapy for tissue repair and regeneration [Text] / D.J. Weiss // *Clinical Pharmacology and Therapy.* – 2016. – №99(1), – P. 36-45.

- 280.** Williams A. R. Stem cells and regenerative medicine in cardiovascular disease [Text] / A. R. Williams and J. M. Hare // Stem Cell Research and Therapy. – 2016. – №2(1). – P.1-11.
- 281.** Williams A.R. "Enhanced effect of combining human heart stem cells and bone marrow mesenchymal stem cells to reduce infarct size and restore cardiac function after myocardial infarction" [Text] / K.E. Hatzistergos, B. Addicott [et al.]// Circulation. – 2015. – №127(2). – P.213-223.
- 282.** Williams A.R. Stem cells and regenerative medicine in cardiovascular disease [Text] / A. R. Williams and J. M. Hare // Stem Cell Research and Therapy. – 2017. – №2(1). – P. 1-11.
- 283.** Wilson A. Stem cell therapy for organ repair: current research and future perspectives [Text] / A. Wilson and A. Trump//Nature Reviews Genetics. – 2016. – №7(9). – P. 703-716.
- 284.** Woods N.B. "Stem cell technology for the study and treatment of genetic diseases" [Text] / N. B. Woods and A.S. Parker // Molecular Therapy. – 2020. – №28(3). – P. 709-720.
- 285.** Wu J. Human iPSC-derived endothelial cells and a microengineered organ chip enhance neovascularization and provide effective treatment for peripheral arterial disease [Text] / J. Wu, J. Wei, Y. Shang, L. Wang, J. Wan, Y. Chen, B. Liu // Advanced Science. – 2018. – №7(17). – P. 899.
- 286.** Xie Y. Individually screened umbilical cord-derived heterogeneous mesenchymal stromal cells with high Treg promotion demonstrate improved recovery of mouse liver fibrosis [Text] / S. Liu, L. Wang, H. Yang, C. Tai, L. Ling [et al.]// Stem cells Res Ther. – 2021. – №12. – P. 359.
- 287.** Xu J. Mesenchymal stem cells derived from embryonic stem cells promote colonic epithelial integrity and regeneration by increasing circulating IGF-1 levels in mice with colitis [Text] / J. Xu, X. Wang, J. Chen, S. Chen, Z. Li, H. Liu [et al]// Theranostics. – 2020. – №10. – P. 1204–1222.
- 288.** Yamada Y. Cardiac stem cells in brown adipose tissue express CD133 and induce differentiation of non-hematopoietic bone marrow cells into cardiomyocytes

[Text] / Y. Yamada, S. Yokoyama, X.D. Wang, N. Fukuda, N. Takakura // Stem cells 2017. – №25. – P. 1326-1333.

**289.** Yao Y. Human placental mesenchymal stem cells reduce liver fibrosis in mice by enhancing caveolin-1 in liver stellate cells [Text] / Z. Xia, F. Cheng, Q. Jang, J. He, C. Pan // Stem cells Res Ther. – 2021. – №12. – P. 94.

**290.** Ye Z. Mesenchymal stem cells overexpressing hepatocyte nuclear factor-4 alpha alleviate liver injury by modulating anti-inflammatory functions in mice [Text] / Z. Ye, W. Lu, L. Liang, M. Tang, Y. Wang, Z. Li [et al.] // Stem cells Res Ther. – 2019. – №10. – P. 149.

**291.** Yin F. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce liver fibrosis in vitro and in vivo: from biological characteristics to therapeutic mechanisms [Text] / F. Yin, V.I. Wang, V.H. Jiang // Stem Cells of the World J. – 2019. – №11. – P. 548–564.

**292.** Yin T. Stem cells in tissue repair and regeneration [Text] / T. Yin and L. Li // Developmental Biology. – 2017. – №6(1). – P. 1-11.

**293.** Yoshioka T. Infarct repair mediated by bone marrow-derived transplanted CD34+ stem cells in a non-human primate model [Text] / T. Yoshioka, N. Ageyama, H. Shibata [et al.] // Cells. – 2015. – №23. – P. 355–364.

**294.** Zhang D. Pancreas regeneration using stem cell-based approaches [Text] / D. Zhang, M. Jiang, X. Yang [et al.] // Frontiers of Biosciences (Landmark Edition). – 2019. – №24. – P. 212-224.

**295.** Zhang Y. Mesenchymal stem cells: a potential application for the treatment of liver cirrhosis [Text] / Y. Zhang, Y. Li, L. Zhang, J. Li, C. Zhu // Stem cells Res Ther. – 2018. – №9(1). – P. 59.

**296.** Zhang Z. Mesenchymal stem cell therapy in liver cirrhosis: a meta-analysis based on animal studies [Text] / Z. Zhang, J. Hao, X. Xu, L. Li and Zhang Y // International Stem Cells. – 2018.

**297.** Zhao L. Pooled analysis of mesenchymal stem cell therapy for liver diseases [Text] / L. Zhao, S. Chen, S. Shi, H. Cao, L. Li // Stem cells Res Ther. – 2018. – №9. – P. 72.

**298.** Zhao M. Stem cell-based therapy for liver diseases: advances and challenges



[Text] / M. Zhao, S. Li, S. Zuo [et al.]// Expert opinion on biological therapy. – 2019. – №19(12). – P. 1299-1315.

**299.** Zheng J. MSCs improve hepatocellular apoptosis mediated by PINK1-dependent mitophagy in ischemia/reperfusion injury of the liver through AMPK $\alpha$  activation [Text] / J. Zheng, L. Chen, T. Lu, Y. Zhang, X. Sui, Y. Li [et al.]// Cell death Dis. – 2020. – №11. – P. 256.

**300.** Zhou W. Stem cell research and stem cell based therapy for liver disease [Text] / W. Zhou, E.D. Nelson, A.A. Abu Rmila, B.P. Amiot, S.L. Nyberg// Cell transplantation. – 2019. – №28. – P. 1116–1122.

**Публикации по теме диссертации**  
**Статьи в рецензируемых журналах**

- [1 – А] Irgasheva J.Z. Dynamics of myocardial perfusion in patients with coronary heart disease and post-infarction cardiosclerosis after CD-133<sup>+</sup> stem cell therapy [Text] / Z.Y. Rahimov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // Qatar National Convention Center, Doha, Qatar, 01 February - 2012.-P.20-38 (SCOPUS)
- [2 – А] Irgasheva J.Z. Intracoronary Infusion of Autologous CD133<sup>+</sup> Cells in Myocardial Infarction and Tracing by Tc99m MIBI Scintigraphy of the Heart Areas Involved in Cell Homing [Text] / U.A. Kurbonov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // Hindawi Publishing Corporation Stem Cells International Volume 2013, Article ID582527, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/582527> (SCOPUS)
- [3 – А] Иргашева Д.З. Стволовые клетки и регенерация органов [Текст] / М.А. Хидиров, М.М. Якубова, Д.З. Иргашева // Известия академии наук республики Таджикистан отделение биологических и медицинских наук. - 2015. - № 2 (190). -С.63-71
- [4 – А] Иргашева Д.З. Участие стволовых клеток в регенеративной терапии ишемической болезни сердца с постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / М.А. Хидиров, Д.З. Иргашева, Ф.А. Шукуров // Вестник Тамбовского университета. Сер. Естественные и технические науки. Тамбов. - 2016.-Том 21. №6. 464 с. – С. 2249-2253
- [5 – А] Irgasheva J.Z. Physiological role of bone marrow adult stem cell CD133<sup>+</sup> [Text]/ J.Z. Irgasheva, F.A. Shukurov, M. Mirshahi// Вестник Авиценны Научно – медицинский журнал. - 2017. -Том 19. № 2. - С.177-182
- [6 – А] Irgasheva J.Z. Human stem cells and cardiac revitalization [Text]/ J.Z. Irgasheva, A.K. Baratov, M. Mirshahi// Вестник Авиценны Научно – медицинский журнал. - 2018. -Том 20 № 2-3. -С.176-181
- [7 – А] Иргашева Д.З. «Физиологические особенности стволовых клеток и возможности их применения при различных заболеваниях» (обзор литературы) [Текст] / Д.З. Иргашева // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана, Душанбе. - 2023. -Т.13 №2(46). - С.70-80

[8 – А] Иргашева Д.З. Показатели иммунного статуса у больных с ишемической болезнью сердца до и после введения стволовых клеток [Текст] /Ф.Т. Халимова, Ф.А. Шукуров, Д.З. Иргашева // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана Душанбе. - 2023. - Т.13 №3(47). - С.68-75

[9 – А] Иргашева Д.З. Особенности качества жизни у больных с ишемической болезнью сердца и циррозом печени до проведения клеточной терапии [Текст] / Д.З. Иргашева, С.М. Абдуллозода, Ф.Т. Халимова, Ф.А. Шукуров. // Вестник последипломого образования в сфере здравоохранения. -2023. -№3. - С.26-31

#### **Статьи и тезисы в сборниках конференций**

[10 – А] Irgasheva J.Z. Angiographic aspects of implantation of stem cells in ischemic heart diseases [Text] / M. Mirshahi, J.Z. Irgasheva, A.K. Barotov // International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada.1477 Either Cat-12.- 2011.-P.81-82

[11 – А] Irgasheva J.Z. Our Experience of Treatment of Occlusive Diseases of Lower Limb Using Autologous Stem Cells [Text]/ A.D. Gaibov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada. 1478 Either Cat-58-2011.-P. 133

[12 – А] Irgasheva J.Z. The use of autologous stem cells CD133 + for regenerative treatment of cardio-vascular diseases [Text] / U.A. Kurbonov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada.1476 Either Cat-58.- 2011.-P.9-11

[13 – А] Rakhimov Z. Treatment myocardial infarction by bone marrow autologous stem cells CD 133+ [Text]/ Z. Rakhimov, M. Mirshahi, J.Z. Irgasheva // International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada.1479 Either Cat-23. -2011.-P.- 131-132

[14 – А] Irgasheva J.Z. Radionuclide investigations of heart in patients with coronary heart disease and post infarction cardiosclerosis after cell therapy [Text] / G. Mirojov, M.A. Khidirov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // International academy of cardiology, 16th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Vancouver, Canada. - 2011. - P.75-93

[15 – А] Иргашева Д.З. Применение аутологичных стволовых клеток для восстановительного лечения разных органов [Текст] / М.А. Хидиров, М. Миршахи, Д.З. Иргашева // Научные труды III съезда –физиологов СНГ, Ялта, Украина. - 2011. - С.82-83

[16 – А] Irgasheva J.Z. Dynamics of myocardial perfusion in patients with coronary heart disease and post infarction atherosclerosis after stem cell therapy [Text] / Z.Y.Rahimov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi // International academy of cardiology, 17th world congress on heart disease, annual scientific sessions, Toronto Canada. - 2012.- P.33-38

[17– А] Irgasheva J.Z. Dynamics of myocardial perfusion in patients with coronary heart disease and post infarction atherosclerosis after stem cell therapy [Text] / U.A. Kurbonov, M.A. Khidirov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi// Stem cell research, Urumchi, China, April. - 2012. - P.63-65

[18 – А] Иргашева Д.З. Результаты регенеративной терапии стволовыми клетками пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом [Текст] / М.А. Хидиров, Д.З. Иргашева // Материалы 60-й годичной научно- практической конференции с международным участием. ТГМУ им. Абуали ибни Сино Душанбе. – 2012. - С.56-59

[19 – А] Иргашева Д.З. Применение стволовых клеток в качестве регенеративного материала для лечения ишемической болезни сердца [Текст] / А.А. Узаков, Д.З. Иргашева // Материалы годичной научно- практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием 5 апреля Душанбе. – 2013. - С.64

[20 – А] Irgasheva J. Z. Exploration of the heart areas by TC-99M MIBI scintigraphy after intracoronary infusion of autologous CD133+ cells in patients with myocardial infarction [Text] / A. Dustov, U.A. Kurbonov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi// International Academy of Cardiology 18th World Congress on Heart Disease Annual Scientific Sessions. - 2013. - P.499

[21 – А] Иргашева Д.З. Исследование сердца сцинтиграфией с помощью TC-99M MIBI после терапии аутологичными стволовыми клетками CD 133+ [Текст] /

М.А. Хидиров, Д.З. Иргашева// XXII съезд физиологического общества имени И.П. Павлова. Тезисы докладов Волгоград. - 2013. - С.557-558

[22 – А] Иргашева Д.З. Современное состояние и перспективы развития клеточной терапии в Таджикистане [Текст] / М.А. Хидиров, Д.З. Иргашева, М. Миршохи //Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение. Сборник научных статей 61-ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с Международным участием. - 2013. - С.16-17

[23 – А] Иргашева Д.З. Дифференцировка стволовых клеток в экспериментальных средах роста [Текст] / Н.С. Ахмедова, Д.З. Иргашева / Материалы IX годичной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием 25 апреля Душанбе. - 2014. - С.199-200

[24 – А] Иргашева Д.З. Перспективы развития клеточной терапии в Таджикистане [Текст] / М.А. Хидиров, Д.З. Иргашева // Научные труды IV съезда-физиологов СНГ, Сочи Дагомыс, Россия. - 2014. - С. 32

[25 – А] Irgasheva J.Z. Autologous CD133+ cells therapy in myocardial infarction and tracing by Tc99m MIBI scintigraphy of the heart areas involved in cell Homing [Text] / М.А. Khidirov, J.Z. Irgasheva, M. Mirshahi// Archives of Cardiovascular Diseases Supplements. France, 0399, Vol.8 April - 2016. - №3. – P.256

[26 – А] Иргашева Д.З. Аутологичные стволовые клетки в процессах роста и регенерации тканей при клеточной терапии ишемической болезни сердца [Текст] / М.А. Хидиров, Д.З. Иргашева // Научные труды. V съезд физиологов СНГ, V съезд биохимиков России, конференция ADFLIM/ Сочи Дагомыс, Россия. - 2016 - С. 163

[27– А] Irgasheva J.Z. Bone marrow adult mesenchymal CD133<sup>+</sup>. Stem cell as a gainful for regenerative medicine [Text]/ J.Z. Irgasheva, A.K. Baratov, M. Mirshahi // Роль и место инновационных технологий в современной медицине. Материалы 66-й годичной научно- практической конференции с международным участием, в рамках которой проходят Симпозиум детских хирургов «Хирургия пороков развития у детей» и Веб- симпозиум по нормальной физиологии, посвященные

«Году развития туризма и народных ремесел» ТГМУ им. Абуали ибни Сино Душанбе. – 2018. - С.331-333

[28– А] Иргашева Д.З. Кардиогемодинамические показатели и перфузия миокарда до и после клеточной терапии [Текст] / Д.З. Иргашева, Ф.А. Шукуров // Научные труды. VI съезд физиологов СНГ, VI съезд биохимиков России, IX Российский симпозиум «Белки и пептиды» Сочи Дагомыс, Россия. - 2019. - С.75

[29 – А] Иргашева Д.З. Клеточная терапия и регенерация тканей при ишемической болезни сердца [Текст] / Д.З. Иргашева // Маҷмӯи мақола ва баромадҳои иштирокчиёни панҷумин коференсияи ҷумҳуриявии “Саҳми занон дар рушди илм” Душанбе. - 2020. - С. 318-320

[30 – А] Иргашева Д.З. Особенности иммунной системы после применения стволовых клеток [Текст] / Д.З. Иргашева // Современная медицина: Традиции и инновации. Материалы юбилейной (70-ой) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Современная медицина: традиции и инновации» с международным участием. Душанбе. - 2022. – Том 3. - С.178-179

[31- А] Иргашева Д.З. Возможности и механизмы действия стволовых клеток для использования в медицинской практике (обзор литературы) [Текст] / Д.З. Иргашева, Ф.А. Шукуров, Ф.Т. Халимова // Журнал биология и интегративная медицина. Душанбе. - 2023г. - № 4(63). - С.26-58

[32 – А] Иргашева Д.З. Показатели иммунного статуса у больных с циррозом печени и облитерирующими заболеваниями нижних конечностей до и после введения стволовых клеток [Текст] / Ф.Т. Халимова, Ф.А. Шукуров, Д.З. Иргашева // Журнал биология и интегративная медицина. Душанбе. июль-август - 2023. - № 4(63). - С.58-86

[33 – А] Иргашева Д.З. Особенности иммунного ответа при введении CD 133+ у больных с ишемической болезнью сердца [Текст] / Д.З. Иргашева, С.М. Абдуллозода, Ф.А. Шукуров, Ф.Т. Халимова // Биология и интегративная медицина. – 2023. – № 5(64). – С. 27-44

[34 – А] Иргашева Д.З. Анализ достижения мировой медицины в аспекте иммунологической реактивности организма при клеточной терапии (обзор

литературы) [Текст] /Д.З. Иргашева, С.М. Абдуллозода, Ф.А. Шукуров, Ф.Т. Халимова // Биология и интегративная медицина. – 2023. – № 5(64). – С. 45-72

[35 – А] Иргашева Д.З. Психологическое состояние пациентов до и после клеточной терапии [Текст] /Д.З. Иргашева, Ф. А. Шукуров, Ф.Т. Халимова // Материалы 71-ой научно-практической конференции с международным участием. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Современная медицина: традиции и инновации» Том – 2, Душанбе, 01 декабря 2023.- Том 2. – С.318-320

[36 – А] Иргашева Д.З. Динамика иммунного статуса у пациентов с ИБС при клеточной терапии [Текст] /Д.З. Иргашева, Ф.А. Шукуров, Ф.Т. Халимова //Инновация в медицине: от науки к практике. Материалы 71-ой научно-практической конференции с международным участием. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Современная медицина: традиции и инновации», Душанбе, 01 декабря 2023. - Том 2. – С.320-322

[37 – А] Иргашева Д.З. Применение стволовых клеток в медицине (исторический аспект) [Текст] /Д.З. Иргашева, С.М. Абдуллозода, Ф.А. Шукуров, Ф.Т. Халимова // Биология и интегративная медицина. – 2023. – № 6(65). – С. 43-68

[38 – А] Иргашева Д.З. Мировые исследования физиологических особенностей некоторых CD маркеров, связанных со стволовыми клетками в иммунной системе. [Текст] /Д.З. Иргашева, С.М. Абдуллозода, Ф.А. Шукуров, Ф.Т. Халимова // Биология и интегративная медицина. – 2023. – № 6(65). – С. 69-85

### Методика оценки качества жизни «SF-36 Health status survey»

*Назначение.* Опросник состоит из 11 разделов, результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленным таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

1) *General Health (GH)* – общее состояние здоровья - оценка испытуемым своего состояния здоровья в настоящий момент.

2) *Physical Functioning (PF)* – физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.).

3) *Role-Physical (RP)* - влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

4) *Role-Emotional (RE)* - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая увеличение затрат времени, уменьшение объема выполненной работы, снижение качества ее выполнения и т.п.).

5) *Social Functioning (SF)* - социальное функционирование, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

6) *Bodily Pain (BP)* - интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

7) *Vitality (VT)* - жизнеспособность (подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным).

8) *Mental Health (MH)* - самооценка психического здоровья, характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

*Инструкция.* Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками.



Ответьте на каждый вопрос, помечая выбранный Вами ответ так, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом Вы оценили бы состояние Вашего здоровья как:

(обведите одну цифру)	
Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад?

(обведите одну цифру)	
Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно такое же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня.

Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

(обведите одну цифру в каждой строке)			
	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает

а. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
б. Умеренные Физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
в. Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
д. Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
ж. Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
з. Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
и. Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
к. Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)		
	ДА	НЕТ
а. Пришлось сократить количество времени затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
в. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2

г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2
--	---	---

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

(обведите одну цифру в каждой строке)		
	ДА	НЕТ
а. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
б. Выполнили меньше, чем хотели	1	2
в. Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

(обведите одну цифру)	
Совсем не мешало	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

(обведите одну цифру)	
Совсем не испытывал(а)	1
Очень слабую	2
Слабую	3
Умеренную	4

Сильную	5
Очень сильную	6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома и по дому)?

(обведите одну цифру)	
Совсем не мешала	1
Немного	2
Умеренно	3
Сильно	4
Очень сильно	5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель, Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

Как часто в течение последних 4 недель...

(обведите одну цифру в каждой строке)						
	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
а. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
в. Вы чувствовали себя таким (ой) подавленным (ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
г. Вы чувствовали себя спокойным (ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6

д. Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
е. Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
з. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
и. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т.п.)?

(обведите одну цифру)	
Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко	4
Ни разу	5

11. Насколько верно или неверно представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

(обведите одну цифру в каждой строке)					
	Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б Мое здоровье не хуже, чем у	1	2	3	4	5

большинства моих знакомых					
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	3	3	4	5

### *Обработка результатов исследования*

36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: душевное и физическое благополучие.

Количественно оцениваются следующие показатели:

1. Физическое функционирование (Physical Functioning - PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.
2. Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP) – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.
3. Интенсивность боли (Bodily pain - BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.
4. Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала

по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. Жизненная активность (Vitality - VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. Социальное функционирование (Social Functioning - SF), определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE) предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. Психическое здоровье (Mental Health - MH), характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

*Физический компонент здоровья (Physical health – PH) Составляющие шкалы:*

Физическое функционирование

• Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием •

Интенсивность боли • Общее состояние здоровья *Психологический компонент*

*здоровья (Mental Health – MH) Составляющие шкалы:* • Психическое здоровье •

Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием •

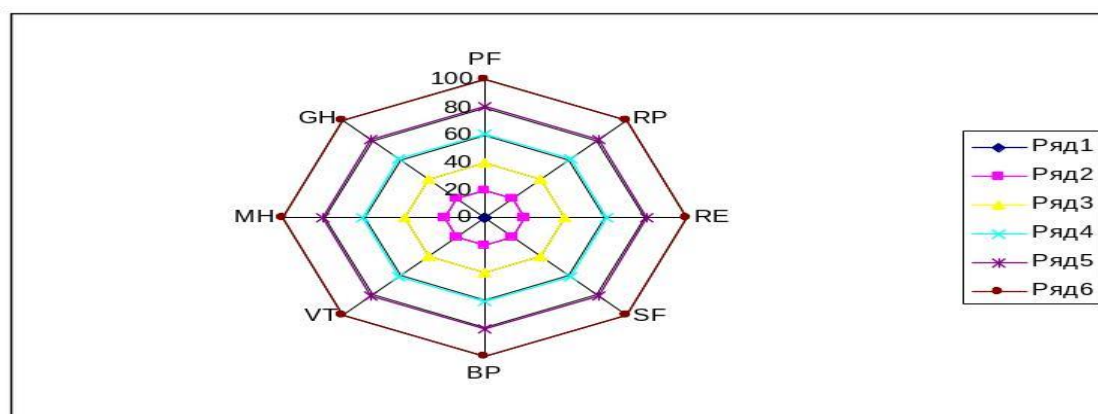
Социальное функционирование • Жизненная активность Все значения

суммируются по каждому показателю. В пунктах 1, 6, 8, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11б,

11г – значения берутся с обратным знаком

*Формула вычисления значений:* [(реальное значение показателя) – (минимально возможное значение показателя)] : (возможный диапазон значений) \* 100.

Шкалы	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к	10 - 30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP)	4а, 4б, 4в, 4г	4 - 8	4
Боль (BP)	7, 8	2 - 11	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г	5 - 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и	4 - 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10	2 - 10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в	3 - 6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з	5 - 30	25



**Рис. 1.- Графическая интерпретация показателей методики**