

УДК 519.25:616-006-03

А.Н. Мошкова<sup>1</sup>, А.С. Корягин<sup>2</sup>, Е.И. Ерлыкина<sup>3</sup>, Н.В. Мохнина<sup>1</sup>, Я.Ю. Козлова<sup>1</sup>,  
Ю.И. Царапкина<sup>1</sup>, Ю.Д. Ерёмкина<sup>2</sup>, В.Н. Дыдыкина<sup>2</sup>

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ОТНОШЕНИЙ ГЛЮКОЗЫ И ЛАКТАТА В КРОВИ ЖИВОТНЫХ-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ ПРИ ТЕРАПИИ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева<sup>1</sup>,  
Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского<sup>2</sup>,  
Нижегородская государственная медицинская академия Министерства России<sup>3</sup>

**Цель работы:** Оценка противоопухолевой эффективности наноструктурированных препаратов на лабораторных животных с перевитым альвеолярным раком печени. Разработка метода лечения злокачественных новообразований на примере анализа зависимых отношений между концентрациями глюкозы и лактата в крови больных животных. Выявление закономерностей в характере изменения этих показателей методом статистического анализа для прогнозирования развития опухолевого процесса.

**Методология:** В работе использован статистический анализ экспериментальных показателей глюкозы и лактата в крови крыс при различных стадиях опухолевого процесса до и после лечения нанопрепаратами. Проведена оценка и прогнозирование противоопухолевой активности хитозан-наночастиц золота, хитозан-наночастиц золота-пчелиного яда, и сравнение результатов с интактными животными и с группой животных-опухоленосителей без лечения.

**Результаты и область применения:** Выявлена корреляция изменения концентраций глюкозы и лактата с периодом лечения и видом вводимого препарата. На основе математического анализа экспериментальных показателей высказано предположение об эффективности лечения злокачественных новообразований определенными нанопрепаратами и указан предполагаемый срок лечения.

**Вывод:** Математический анализ количественной зависимости между экспериментальными данными содержания глюкозы и лактата в крови животных при ингибировании нанопрепаратами роста злокачественных новообразований установил определенную направленность в их изменении, что может быть учтено при разработке оптимального метода лечения опухолевого процесса.

*Ключевые слова:* опухолевый процесс, глюкоза, лактат, хитозан-наночастицы золота, хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд, статистический анализ.

### Введение

Установлено, что при патологических состояниях организма, в частности, при злокачественных образованиях, изменяется метаболизм глюкозы, что приводит к нарушению биологических функций клетки. Злокачественные опухоли часто демонстрируют увеличение анаэробного гликолиза – процесса, в результате которого глюкоза используется в качестве топлива для раковых клеток, которые выделяют молочную кислоту в качестве побочного продукта. Большое количество молочной кислоты из раковых клеток затем транспортируется в печень. Это преобразование глюкозы в лактат генерирует более кислый рН в раковых тканях и крови, что приводит к общей физической усталости от накопления молочной кислоты [9].

Опухоль обуславливает мощное поступление глюкозы, утилизируемой для её собственных нужд и теряемой вследствие этого организмом. Действие опухоли как фактора, создающего постоянную тенденцию к гипогликемии, приводит к напряжению компенсаторных систем, поддерживающих углеводный гомеостаз. Разработка эффективных способов терапии и профилактики опухолевых заболеваний является актуальной задачей фундаментальных медицинских исследований и привлекает специалистов различных профилей. Использование методов математического моделирования в исследованиях противоопухолевой активности препаратов позволяет прогнозировать развитие роста злокачественных новообразований при различных стадиях опухолевого процесса.

В данной работе изучали влияние злокачественных новообразований на развитие процесса гликолиза жизнедеятельности организма на примере зависимых отношений между показателями цикла Кребса глюкозы и лактата. Проведена статистическая обработка экспериментальных данных этих показателей в крови интактных животных, животных-опухоленосителей и в группе животных после терапии нанопрепаратами. Представлен анализ изменения содержания глюкозы и лактата при развитии опухолевого процесса, а также оценка противоопухолевой активности наноструктурированных препаратов.

Задачей данного исследования является определение вида количественной зависимости между уровнем глюкозы и лактата в крови экспериментальных животных, установление тесноты связи между ними, влияние роста злокачественных новообразований на её коррекцию и построение математических моделей, позволяющих расчетным способом прогнозировать развитие опухолевого процесса.

### Результаты

Работа проведена на белых нелинейных крысах самцах трехмесячного возраста массой 150-200 г на кафедре «Биохимия и физиология человека и животных» ННГУ. Все процедуры на лабораторных животных осуществлялись в соответствии с требованиями выполнения постановлений о защите животных [3, 5, 11, 12].

В работе использовались водные растворы дисперсии наночастиц золота, стабилизированные пчелиным ядом и хитозаном с молекулярной массой  $1,3 \times 10^5$  и степенью деацетилирования 0,80 – 0,82. Наночастицы золота получали в растворе хитозана при УФ-индуцированном восстановлении золото-хлористоводородной кислоты ( $HA$  и  $Cl_4$ ) [15, 16]. Пчелиный яд был получен на пасеках Борского района Нижегородской области методом электростимуляции.  $DL_{50}$  яда составила 8 – 10 мг/кг. Хитозан был поставлен ЗАО «БИО-ПРОГРЕСС» ВНИТИБП (Московская область, Щелковский район). Перевивку опухоли (0,5 мл 30% взвеси опухолевых клеток в растворе Хенкса) осуществляли подкожно в паховую область справа [1]. Штамм альвеолярного рака печени РС-1 был получен из банка опухолевых штампов ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Животные были разделены на четыре группы по пять в каждой:

- 1) интактные (относительная норма);
- 2) контроль 1 (животные-опухоленосители без лечения);
- 3) контроль 2 – животные-опухоленосители, которым вводили препарат хитозан-наночастицы золота (доза ХТЗ 100мг/кг; золото – 0,25 мг/кг);
- 4) опытная группа – животные-опухоленосители, которым вводили препарат хитозан-пчелиный яд-наночастицы золота (доза ХТЗ 100 мг/кг; пчелиный яд – 0,5 мг/кг).

Введение препаратов проводилось спустя две недели, путем её обкалывания пятикратно, через день в объеме 0,25 мл на животное. Забор крови производился из подъязычной вены на 1, 14 и 28 сутки после окончания курсового введения препаратов. После забора крови её центрифугировали 15 мин при 3000 оборотах, затем отбирали плазму. В плазме крови производили определение глюкозы и лактата при помощи автоматического биохимического анализатора *Konelab 20/20i*.

Полученный массив экспериментальных показателей глюкозы  $\{x_i\}$  и лактата  $\{y_i\}$  считали массивом прямых равноточных измерений. Проводилась обработка экспериментальных данных [2, 6, 14]. Рассчитывались:

- 1) средние арифметические значения  $\bar{x}, \bar{y}, \bar{\bar{x}} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}, \bar{\bar{y}} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n}$ ;

- 2) средние квадратические отклонения среднего арифметического  $\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$ ,

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}; \sigma_{\bar{y}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}{n-1}};$$

3) дополнительный интервал  $\Delta$  по числу измерений  $n$  и  $\bar{x}, \bar{y}$ , дополнительной вероятности  $p = 0,95$  для найденного критерия Стьюдента  $t_p$  с помощью таблиц  $\Delta = t_p \sigma_{\bar{x}}$ ,  $\Delta = t_p \sigma_{\bar{y}}$ .

4) показатель точности определения средней  $C_s = \frac{\sigma_{\bar{x}}}{\bar{x}} \cdot 100\%$ ,  $C_s = \frac{\sigma_{\bar{y}}}{\bar{y}} \cdot 100\%$ .

В табл. 1 указаны результаты обработки экспериментальных показателей глюкозы и лактата в разных условиях эксперимента после лечения.

Таблица 1

## Экспериментальные показатели глюкозы и лактата в крови лабораторных животных

Группы животных	Экспозиция контроля показателей	Глюкоза	Cs %	Лактат	Cs %
Интактные	Среднее 1, 14, 28 суток	4,72±0,69	6,63	4,54±0,6	5,96
Животные-опухоленосители без лечения	1 сутки	3,26±0,75	5,39	7,2±2,28	7,35
	14 суток	3,7±1,55	9,74	5,667±1,99	8,2
	28 суток	2,98±0,81	9,8	4,74±1,42	10,76
Терапия хитозан-наночастицами золота	1 сутки	4,3±1,4	10,5	5,95±1,36	7,21
	14 суток	3,27±0,59	5,68	3,87±0,46	3,76
	28 суток	3,94±0,58	5,36	4,92±1,11	8,1
Терапия хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд	1 сутки	4,26±0,78	5,73	5,86±0,96	5,17
	14 суток	2,28±0,66	9,14	6,22±0,49	2,5
	28 суток	2,83±0,91	10,05	2,43±0,87	11,0

Показатель точности определения средней  $C_s$ , не превышающий 11%, свидетельствует о достаточно точной коррекции экспериментальных данных.

Проведена оценка противоопухолевой активности используемых в терапии нанопрепаратов: хитозан-наночастицы золота, хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд. С этой целью анализировали характер изменения содержания глюкозы и лактата в крови животных-опухоленосителей (контроль опухоли) и животных-опухоленосителей, которым вводили перечисленные препараты, с интактными животными и друг с другом. Вычислялась величина коэффициентов  $k_1 = \frac{[ГЛ]_{\text{Э}}}{[ГЛ]_N}$ ,  $k_2 = \frac{[ЛК]_{\text{Э}}}{[ЛК]_N}$ ,  $k'_1 = \frac{[ГЛ]_{\text{Э}}}{[ГЛ]_K}$ ,  $k'_2 = \frac{[ЛК]_{\text{Э}}}{[ЛК]_K}$ , представляющих отношение содержания глюкозы  $[ГЛ]_{\text{Э}}$  и лактата  $[ЛК]_{\text{Э}}$  в крови экспериментальных животных, интактных животных  $[ГЛ]_N$ ,  $[ЛК]_N$ , и животных-опухоленосителей  $[ГЛ]_K$ ,  $[ЛК]_K$ . Значения  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k'_1$ ,  $k'_2$  больше, меньше 1 характеризовали направленность изменения (возрастание  $\uparrow$ , убывание  $\downarrow$ ) экспериментальных показателей относительно нормы и контроля опухоли. Анализ такого исследования представлен в табл. 2, 3.

Таблица 2

## Изменение концентраций глюкозы и лактата в крови животных-опухоленосителей после терапии нанопрепаратами в сравнении с интактными животными

Группы животных	Экспозиция контроля показателей	Глюкоза [ГЛ]	$k_1 = \frac{[ГЛ]_{\text{Э}}}{[ГЛ]_N}$	Лактат [ЛК]	$k_2 = \frac{[ЛК]_{\text{Э}}}{[ЛК]_N}$
1	2	3	4	5	6
Интактные	Среднее 1, 14, 28 суток	4,72±0,69	—	4,54±0,60	—
Животные-опухоленосители без лечения	1 сутки	3,26±0,75	$\downarrow 0,69$	7,2±2,28	$\uparrow 1,58$
	14 суток	3,70±1,54	$\downarrow 0,78$	5,66±1,99	$\uparrow 1,25$
	28 суток	2,98±0,81	$\downarrow 0,63$	4,74±1,41	$\uparrow 1,04$

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6
Терапия хитозан-наночастицами золота	1 сутки	4,30±1,40	↓0,91	5,95±1,36	↑1,31
	14 сутки	3,26±0,59	↓0,69	3,86±0,46	↓0,85
	28 сутки	3,94± 0,58	↓0,83	4,92±1,11	↑1,08
Терапия хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд	1 сутки	4,26±0,77	↓0,9	5,86±0,96	↑1,29
	14 сутки	2,28±0,66	↓0,48	6,22±0,49	↑1,37
	28 сутки	2,83±0,91	↓0,59	2,43±0,86	↓0,53

Таблица 3

**Изменение концентраций глюкозы и лактата в крови животных-опухоленосителей после терапии нанопрепаратами в сравнении с животными без лечения**

Группы животных	Экспозиция контроля показателей	Глюкоза [ГЛ]	$k_1 = \frac{[ГЛ]_{\text{Э}}}{[ГЛ]_{\text{К}}}$	Лактат [ЛК]	$k_2 = \frac{[ЛК]_{\text{Э}}}{[ЛК]_{\text{К}}}$
Животные-опухоленосители без лечения	1 сутки	3,26±0,75	—	7,2±2,27	—
	14 сутки	3,70±1,54	—	5,66±1,99	—
	28 сутки	2,98±0,81	—	4,74±1,42	—
Терапия хитозан-наночастицами золота	1 сутки	4,3±1,78	↑1,31	5,95±1,16	↓0,82
	14 сутки	3,26±0,59	↓0,88	3,86±0,46	↓0,68
	28 сутки	3,94± 0,58	↑1,32	4,92±1,11	↑1,03
Терапия хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд	1 сутки	4,26±0,77	↑1,3	5,86±0,96	↓0,81
	14 сутки	2,28±0,66	↓0,61	6,22±0,49	↑1,09
	28 сутки	2,83±0,91	↓0,94	2,43±0,86	↓0,51

Уменьшение содержания глюкозы и увеличение лактата в крови животных-опухоленосителей по отношению к норме (табл. 2) свидетельствуют об интенсивном развитии опухолевого процесса, опасного для жизнедеятельности организма.

Терапия злокачественных новообразований показывает следующий результат противоопухолевой активности используемых в экспериментах нанопрепаратов:

1) спустя одни сутки после лечения хитозан-наночастицами золота и хитозан-наночастицами золота-пчелиный яд, содержание глюкозы в крови животных увеличивается в 1,3 раза ( $k_1 \approx 1,3$ ) по сравнению с контролем-опухоли, приближаясь к норме ( $k_1 \approx 0,9$ ). Содержание лактата уменьшается по отношению к контролю опухоли ( $k_2 \approx 0,8$ ), приближаясь к интактным животным ( $k_2 \approx 1,3$ ) (табл. 2, 3).

2) с увеличением времени (14, 28 сутки) после терапии хитозан-наночастицами золота концентрация глюкозы в крови животных увеличивается в 1,3 раза ( $k_1 \approx 1,32$ ) по сравнению с животными-опухоленосителями без лечения, приближаясь к уровню интактных животных  $k_1 \rightarrow 1$  ( $k_1 \approx 0,83$ ).

Терапия хитозан-наночастицами золота-пчелиный яд резко уменьшает показатели глюкозы и лактата по отношению к норме и не улучшает состояния больных животных спустя месяц после лечения (табл. 2, 3).

Таким образом, анализ направленности изменения глюкозы и лактата в крови животных-опухоленосителей после терапии представленными нанопрепаратами в наших исследованиях дает возможность предположить, что препарат хитозан-наночастицы золота обладает большей противоопухолевой активностью по сравнению с препаратом хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд, так как быстрее восстанавливает содержание глюкозы и лактата в крови больных животных в течение месяца.

Проведена попытка аппроксимировать зависимость между выбранными показателями процесса гликолиза жизнедеятельности организма животных, определить тесноту связи между содержанием глюкозы и лактата в крови интактных животных и животных-опухоленосителей без лечения и после терапии нанопрепаратами. Провести анализ изменения зависимых отношений этих показателей под влиянием развития опухолевого процесса.

С этой целью решалась задача подбора кривой, имеющая следующую формулировку:

Дано:

- 1)  $x_1, x_2, \dots, x_n; y_1, y_2, \dots, y_n$  – наблюдаемые значения независимой переменной  $x$  и зависимой переменной  $y$ ;
- 2) семейство некоторых функций.

Требуется подобрать из этого семейства функцию  $y = f(x, a_0, a_1, \dots, a_m)$  независимой переменной  $x$  и параметров  $a_0, a_1, \dots, a_m$ , и определить  $a_0, a_1, \dots, a_m$  так, чтобы выбранная функция хорошо аппроксимировала экспериментальную зависимость между  $x$  и  $y$ , т.е. имея достаточно большое количество экспериментальных точек  $\{x_i, y_i\}$   $i = 1, 2, \dots, n$ , построить функциональную зависимость заданной структуры наилучшую, в некотором смысле.

В качестве критерия близости искомой функции к экспериментальным значениям может быть использован минимум суммы квадрата отклонений теоретической кривой от всех экспериментальных точек

$$J = \sum_{i=1}^n (y_i - f(x_i, a_0, a_1, \dots, a_m))^2 = \min,$$

где  $n$  – число экспериментальных точек,  $f(x_i, a_0, a_1, \dots, a_m)$  – функция заданной структуры,  $(x_i, y_i)$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  – экспериментальные характеристики процесса гликолиза:  $x_i$  – показатели глюкозы,  $y_i$  – содержания лактата. Определению подлежат неизвестные параметры  $a_0, a_1, \dots, a_m$ , выбор конкретных значений которых определяет число  $J = \min$ .

Так как критерий близости функции к экспериментальным точкам  $y_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) зависит от  $a_0, a_1, \dots, a_m$ , т.е.  $J = J(a_0, a_1, \dots, a_m)$ , то для её минимизации следует воспользоваться необходимым условием существования экстремума функции  $m + 1$  переменных, т.е.

$$\frac{\partial J}{\partial a_j} = 2 \sum_{i=1}^n (y_i - f(x_i, a_0, a_1, \dots, a_m)) = 0,$$

$$\frac{\partial f(x_i, a_0, a_1, \dots, a_m)}{\partial a_j} = 0, \quad j = 0, 1, 2, \dots, m.$$

В результате получаем систему из  $m$  уравнений относительно неизвестных параметров  $a_0, a_1, \dots, a_m$  искомой функции, в которые будут входить все экспериментальные значения  $y_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ).

При выборе аппроксимирующей функции придерживались следующих требований:

- 1) функция  $y = f(x, a_0, a_1, \dots, a_m)$  должна принадлежать классу гладких функций;
- 2) должна строиться из элементарных функций, по возможности алгебраических.

В работе использовались:

- полиномиальная  $y = a_0 x^m + a_1 x^{m-1} + \dots + a_m$ ,  $m = 1, 2, 3$ ;
- дробно-линейная  $y = \frac{x}{a_0 x + a_1}$ ;
- степенная  $y = a_0 x^{a_1}$ ;
- логарифмическая  $y = a_0 \ln(x) + a_1$ ;
- экспоненциальная  $y = a_0 e^{a_1 x}$ .

По программе MS Excel подбирались корреляционные тренды для каждого массива экспериментальных данных  $x_i \rightarrow y_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ). Коэффициенты функций регрессии в каждом рассматриваемом опыте находились методом наименьших квадратов. Мерой приближения регрессионной модели к экспериментальным показателям служил коэффициент детерминации  $R^2$ . После математической обработки результатов исследования из всех рассматриваемых функций (полиномиальная, степенная, экспоненциальная, логарифмическая) была выбрана полиномиальная

$$y = a_0 x^m + a_1 x^{m-1} + \dots + a_m, \quad m = 1, 2, 3.$$

Согласно статистическим исследованиям значимости ( $t$  – критерий Стьюдента,  $F$  – критерия Фишера-Снедекора, равенства квадрата коэффициента корреляции и коэффициента детерминации  $r^2 = R^2$ ), установлено, что линейная  $y = a_0 x + a_1$  аппроксимация хорошо объединяет экспериментальные показатели [ГЛ]( $x$ )  $\rightarrow$  [ЛК]( $y$ ) в крови интактных животных, животных-опухоленосителей и животных после терапии нанопрепаратами.

В табл. 4 представлены расчетные значения коэффициентов  $a_0, a_1$ , коэффициентов  $r_{xy}, R^2$ .

Таблица 4

Значение коэффициентов линейной аппроксимации  $y = a_0x + a_1$ , коэффициентов корреляции  $r_{xy}$  и детерминации  $R^2$  зависимости глюкозы( $x$ ) и лактата( $y$ ) в крови лабораторных животных

Условия эксперимента	$a_0$	$a_1$	$r_{xy}$	$R^2$	$r_{xy}^2$
Интактные	0,7708	1,0231	0,9687	0,9386	0,9386
Контрольная группа (1 сутки)	2,7857	-1,9	0,9286	0,8622	0,8622
Контрольная группа (14 сутки)	1,2051	1,2077	0,9383	0,8804	0,8804
Контрольная группа (28 сутки)	1,5422	0,1444	0,8828	0,7794	0,7794
Хитозан-наночастицы золота (1 сутки)	0,7459	2,7426	0,7837	0,6143	0,6143
Хитозан-наночастицы золота (14 сутки)	0,7581	1,3903	0,9683	0,9376	0,9376
Хитозан-наночастицы золота (28 сутки)	1,3296	-0,3186	0,7055	0,4978	0,4978
Хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд (1 сутки)	0,9916	1,6357	0,7999	0,6398	0,6398
Хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд (14 сутки)	0,7281	4,5599	0,9711	0,943	0,9430
Хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд (28 сутки)	0,7123	0,4151	0,7435	0,5529	0,5529

Согласно представленным данным, близкое к 1.0 значение коэффициентов корреляции  $r_{xy}$  и равенство  $r_{xy}^2 = R^2$  отражает высокую либо очень тесную форму линейной связи зависимых показателей, которая не меняется от развития опухолевого процесса, однако параметры  $a_0$ ,  $a_1$  являются зависимыми величинами от сроков контроля глюкозы и лактата в разных группах лабораторных животных (1-е, 14-е, 28 сутки). Соответствие линейной функции поставленной задаче (подбору кривой) подтверждено расчетом значений лактата ( $\bar{y}_p$ ) по экспериментально установленному содержанию глюкозы ( $\bar{x}$ ), и сравнением аналитически полученных  $\bar{y}_p$  с экспериментально полученными  $\bar{y}$ . Низкое значение относительной ошибки расчета ( $\max \Delta_{\text{отн}} = 2,5\%$ ) свидетельствует, что функциональная зависимость линейной структуры  $y = a_0x + a_1$  наилучшим образом объединяет большое количество экспериментальных точек  $\{x_i, y_i\}$  в разных условиях эксперимента. Результаты расчета представлены в табл. 5.

Таблица 5

Экспериментальные и расчетные содержания лактата в крови лабораторных животных до и после лечения опухолевого процесса нанопрепаратами

Условия эксперимента	Лактат $\bar{y} \pm \Delta y$	Глюкоза $\bar{x} \pm \Delta x$	Лактат $\bar{y}$	Относительная ошибка $\Delta_{\text{отн}} \%$
Интактные	4,54±0,6	4,72±0,69	4,65	2,5
Контрольная группа (1 сутки)	7,2±2,28	3,28±0,76	7,2	0
Контрольная группа (14 сутки)	5,67±1,99	3,7±1,55	5,67	0,007
Контрольная группа (28 сутки)	4,74±1,42	2,98±0,81	4,7	0,003
Хитозан-наночастицы золота (1 сутки)	5,95±1,36	4,3±1,44	5,94	0,0005
Хитозан-наночастицы золота (14 сутки)	3,87±0,46	3,27±0,59	3,866	0
Хитозан-наночастицы золота (28 сутки)	4,92±1,11	3,94±0,59	4,92	0
Хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд (1 сутки)	5,86±0,96	4,26±0,78	5,85	0,001
Хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд (14 сутки)	6,22±0,5	2,28±0,66	6,22	0
Хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд (28 сутки)	2,43±0,87	2,83±0,91	2,433	0

Таким образом, статистическая обработка и анализ экспериментальных показателей глюкозы и лактата в крови животных-опухоленосителей до и после лечения хитозан-наночастицами золота и хитозан-наночастицами золота-пчелиный яд показали:

1) между глюкозой и лактатом существует очень тесная корреляционная зависимость, которая не слабеет при развитии опухолевого процесса;

2) форма количественной зависимости лактата ( $y$ ) от глюкозы ( $x$ ) хорошо аппроксимируется линейной функцией  $y = a_0x + a_1$ , объединяющей большое количество точек  $\{x_i, y_i\}$  в разных экспериментальных условиях;

3) из представленных нанопрепаратов хитозан-наночастицы золота обладает более сильной противоопухолевой активностью в сравнении с хитозан-наночастицы золота-пчелиный яд, так как в течение месяца быстрее восстанавливает содержание показателей гликолиза жизнедеятельности организма.

Дальнейшее применение методов математического анализа в исследовании количественных отношений глюкозы и лактата в крови животных-опухоленосителей при терапии наноструктурированными препаратами предусматривает построение моделей множественной регрессии, позволяющих расчетным способом прогнозировать развитие опухолевого процесса в зависимости от длительности лечения.

### Список сокращений

- [ГЛ]<sub>N</sub> – концентрация глюкозы в крови интактных животных  
 [ГЛ]<sub>Э</sub> – концентрация глюкозы в крови животных-опухоленосителей после лечения хитозан-наночастицами золота или хитозан-наночастицами золота-пчелиный яд  
 [ГЛ]<sub>К</sub> – концентрация глюкозы в крови животных-опухоленосителей без лечения  
 [ЛК]<sub>N</sub> – концентрация лактата в крови интактных животных  
 [ЛК]<sub>Э</sub> – концентрация лактата в крови животных-опухоленосителей после лечения хитозан-наночастицами золота или хитозан-наночастицами золота-пчелиный яд  
 [ЛК]<sub>К</sub> – концентрация лактата в крови животных-опухоленосителей без лечения

### Библиографический список

1. **Алясова, А.В.** Влияние низких терапевтических концентраций озонированного физиологического раствора на терапевтический патоморфоз опухоли в эксперименте / А.В. Алясова [и др.] // Современные технологии в медицине. 2011. №3. С. 5–7.
2. **Гланц, С.** Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
3. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. – Страсбург, 18 марта, 1986.
4. **Колобов, А.В.** Математическая модель роста опухоли с учетом дихотомии миграции и пролиферации / А.В. Колобов [и др.] // Компьютерные исследования и моделирование. 2009. Т. 1. № 4. С. 415–422.
5. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. – М., 1993.
6. Теория вероятностей и математическая статистика. Математические модели: учеб. пособие / В.Д. Мятлев [и др.]. – М.: Академия. 2009. – 320 с.
7. **Молчанов, А.М.** Математическое моделирование в биологии / А.М. Молчанов, А.А. Ляпунов, Г.П. Багриновская // Материалы I школы по математическому моделированию сложных биологических систем. – М.: Книга по Требованию. 2013. – 138 с.
8. **Мюррей, Дж.Д.** Математическая биология. Том II. Пространственные модели и их приложения в биомедицине / Дж.Д. Мюррей. – М., – Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», Ижевский институт компьютерных исследований. 2011. – 1104 с.
9. Патологическая физиология и биохимия. – М.: Экзамен. 2005. – 480 с.
10. Математические модели в биологии: учеб. пособие / Т.Ю. Плюснина [и др.]. – 2-е изд. доп. – М.: Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика». 2014. – 136 с.

11. Правила лабораторной практики в Российской Федерации. Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. – М., 2003.
12. Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных. Приказ МЗ № 755 от 12.03.1977). – М., 1977.
13. **Ризниченко, Г.Ю.** Лекции по математическим моделям в биологии / Г.Ю. Ризниченко. – М., – Ижевск: Изд. РХД, 2011. – 560 с.
14. **Сидняев, Н.И.** Теория планирования эксперимента и анализ статистических данных: учеб. пособие / Н.И. Сидняев. – М.: Юрайт. 2011. С. 7–148.
15. **Хлебцов, Б.Н.** Плазмонно-резонансные наночастицы для биомедицинских приложений: автореф дисс. ... д-ра физ.-мат. наук / Б.Н. Хлебцов. – Саратов. 2010. – 48 с.
16. **Якимович, Н.О.** Синтез и свойства полимерных нанокompозитов на основе метакрилатов и хитозана, содержащих наночастицы золота, и органонеорганических композитов на основе поли(титаноксида): автореф. дисс. канд. хим. наук / Якимович Н.О. – Н.Новгород. 2008. – 28 с.

*Дата поступления  
в редакцию 25.06.2015*

**A.N. Moshkova<sup>1</sup>, A.S. Koryagin<sup>2</sup>, E.I. Erlykina<sup>3</sup>, N.V. Mohnina<sup>1</sup>, YA.U. Kozlova<sup>1</sup>,  
U.I. Tsarapkina<sup>1</sup>, U.D. Eremina<sup>2</sup>, V.N. Dydyikina<sup>2</sup>**

## **STATISTICAL ANALYSIS OF QUANTITATIVE RELATIONS OF BLOOD GLUCOSE AND LACTATE IN TUMOR-BEARING ANIMALS WITH THE TERAPIA OF NANOSTRUCTURED PREPARATIONS**

Nizhny Novgorod state technical university n.a. R.E. Alexeev<sup>1</sup>,  
Nizhny Novgorod state university n.a. N.I. Lobashevsky<sup>2</sup>,  
Nizhny Novgorod state medical academy<sup>3</sup>

**The aim of the study:** To evaluate antitumor efficacy of nanostructured drugs in laboratory animals with inoculated alveolar liver cancer. To develop a method of treatment of malignant tumors on the example of the dependent relationships between the concentrations of glucose and lactate in the blood of diseased animals. To identify regularities of changes in the nature of these parameters by means of statistical analysis to predict the development of cancer.

**Methodology:** We used a statistical analysis of the experimental parameters of glucose and lactate in the blood of rats at different stages of tumor before and after treatment by nanopreparations. The estimation and prediction of antitumor activity of chitosan-gold nanoparticles and chitosan-gold nanoparticles-bee venom, and comparison of the results with intact animals and a group of tumor-bearing animals without treatment were conducted.

**Results and field of application:** The correlation of glucose and lactate concentration changes with a period of treatment and the kind of injected drug has been revealed. On the basis of mathematical analysis of experimental parameters the effectiveness of the treatment of malignancies by certain nanopreparations was suggested and expected period of treatment was set.

**Conclusion:** Mathematical analysis of the quantitative relationship between the experimental data of blood glucose and lactate level in animals at inhibition of malignant tumors growth by nanopreparations established a certain direction in their change, which can be taken into account in the development of the optimal method of treatment of cancer.

*Key words:* tumor process, glucose, lactate, chitosan-gold nanoparticles, chitosan-gold nanoparticles-bee venom, statistical analysis.