

Онищук С.А., Супрунов В.В., Асламазова Г.А., Найда А.А.

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кубанский Государственный университет

В настоящее время в медицине используется большое количество установок и приборов, выдающих множество числовой информации о состоянии той или иной системы организма человека. Система – совокупность взаимосвязанных элементов, объединенных единством цели и функциональной целостностью. При выделении системы из среды наиболее целесообразно представить ее в виде модели. Модель – объект-заменитель, который в определенных условиях может заменить объект-оригинал. Воспроизводит определенные свойства и характеристики оригинала [1].

Кроветворная система — это система органов организма, которая отвечает за постоянство состава крови. Так как в организме непрерывно разрушаются форменные элементы (эритроциты, лейкоциты и тромбоциты), то главной функцией кроветворных органов является постоянное пополнение клеточных элементов крови — гемопоэз. Кроветворная система, которой наделен человек, реагирует на изменение среды, что проявляется в количественных и качественных тенденциях. Гемограмма (клинический анализ крови), по сути, является отражением хода пролиферации и дифференцировки клеток крови. Ее анализ может дать интегральную информацию о функциональной системе гемопоэза и о здоровье в целом. Математическое моделирование динамики показателей гемограммы при лечении онкозаболеваний кроветворной системы является важной задачей в современной медицине.

Лечение таких заболеваний крови, как хронический миелолейкоз (ХМЛ) острый лейкоз, сублейкемический миелоз, множественная миелома и эритремия, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является длительным процессом. Постоянно берется у пациентов общий анализ крови, и, если проследить их

динамику, изменения многих показателей крови меняются скачкообразно и являются сложным объектом для исследования. Однако тенденцию динамики показателей крови можно выявить, а также проанализировать процесс лечения, как отдельного пациента, так и общие тенденции динамики лечения болезни [2].

В данное время появляются новые методики лечения онкологических заболеваний. Для диагностики онкозаболеваний помимо анализа гемограммы к пациенту применяется стандартный набор процедур, зачастую достаточно болезненных. Это стерильная пункция грудины, трепанобиопсия, биопсия лимфоузла или опухоли, цитогенетическое исследование и т.п. Но если идея вероятностной диагностики верна, то можно определять наличие онкозаболеваний крови с высокой точностью на основании одной гемограммы.

В основе хирургического метода лежит принцип абластики. Абластика - такой способ оперирования, при котором удаляют все опухолевые элементы в пределах здоровой ткани.

Лучевое лечение осуществляется рентгеновскими лучами и гамма-лучами радиоактивных элементов. Достижения современной физики позволили значительно усовершенствовать метод лучевого лечения, оснатив лечебные учреждения аппаратами сверхвысокого напряжения, дающими жесткие лучи высокой проникающей активности (бетатрон, линейные ускорители). Искусственные радиоактивные элементы, заменив дорогостоящий радий, позволили широко внедрить этот наиболее эффективный вид лучевого лечения. Такие аппараты имеют мощный заряд радиоактивного изотопа кобальта. В Израиле уже стали применять новый метод в лечении онкологических заболеваний - однократное облучение рака. Метод лечения заключается в однократном облучении за один сеанс, и проводится он во время операции, когда больной находится под наркозом, и не чувствует никаких болевых и неприятных ощущений [3].

В настоящее время в научно-исследовательских институтах и лабораториях ежегодно изучаются на противоопухолевую активность сотни

веществ синтетического и природного происхождения. Десятки из них передаются в клиники для клинического испытания, и часть из них находят практическое применение. Многие химиотерапевтические препараты помогают онкологам в их борьбе со злокачественными опухолями получать хорошие результаты.

Например, лечение больных множественной миеломой должно быть начато как можно быстрее. Основным методом лечения является химиотерапия. Лечение проводится в специализированном гематологическом стационаре, имеющем необходимый опыт работы и соответствующее оснащение. Размещение должно проводиться в палатах не более чем на 2-х человек с туалетом и душем, специальной системой вентиляции, обеспечивающей высокую чистоту воздуха. При хорошей переносимости дальнейшее лечение может быть продолжено амбулаторно.

Целью лечения множественной миеломы является уничтожение миеломных клеток в организме больного. Кроме химиотерапии используют ряд вспомогательных методов в зависимости от состояния пациента: переливание компонентов крови (эритроцитов) или назначение специальных препаратов (эритропоэтинов), стимулирующих выработку красных кровяных телец костным мозгом; плазмаферез - удаление из организма патологического белка с использованием специальных аппаратов; лекарственные средства, препятствующие разрушению костной ткани и др.

Кроме стандартных методов лечения множественной миеломы существуют новые высокоэффективные терапевтические подходы: высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток и комбинированная химиотерапия с включением новых лекарственных препаратов (талидомид, велкейд и др.) [4].

Биотерапия включает применение различных природных биологически активных агентов (интерфероны, интерлейкины и т. д.), проведение иммунотерапевтических мероприятий с использованием вакцин, активированных лимфоцитов, иммуномодулирующих фармакологических

препаратов и т. д. Это - новая перспективная область медицины, развитие которой тесно связано с совершенствованием тестирования иммунологических реакций у человека, получением рекомбинантных и принципиально новых фармацевтических препаратов, а также с достижениями экспериментальной иммунологии. Введены в практику Т-активин, леакадин, реаферон. Предстоит накопление научных сведений и более значительного практического опыта для выяснения роли биотерапевтических воздействий в общей системе современного лечения больных со злокачественными опухолями.

Лечение острого лейкоза современными методами терапии позволяет получить ремиссии у 65-85% больных. Острые лейкозы развиваются в результате соматических мутаций, приводящих к структурным изменениям в геноме клетки-предшественницы миело- или лимфопоэза. Субстрат острого лейкоза, как правило, составляют бластные клетки, не способные к дифференцировке. В результате их деления в костном мозге создается клон патологических клеток. Но при полноценной оценке характера болезни с помощью современных методов диагностики и методически правильного, последовательно проводимого, упорного, длительного программного лечения можно ожидать положительные результаты.

Была исследована динамика показателей крови при лечении хронического миелолейкоза (острый лейкоз, сублейкемический миелоз, ХЛЛ, ХМЛ, МДС, эритремия, апластическая анемия) математическими и статистическими методами, а также была исследована возможность установления закономерностей изменения показателей крови в процессе лечения заболеваний крови.

Применялись методы системного анализа, математической статистики, статистического и математического моделирования. Методами математической статистики можно рассчитать коэффициенты корреляции и промоделировать динамику показателей крови [5-20].

При разработке комплексного подхода к интегральной оценке состояния кроветворной системы возможно лечение онкозаболеваний на основе

моделирования ее работы. При решении применялись методы системного анализа, математической статистики и многомерного статистического анализа, статистического и математического моделирования, компьютерные технологии и программирование.

Предлагается модель в виде хаотической колебательной системы с отрицательной обратной связью, где роль генератора играет костный мозг, а регуляторами гемопоза является целый набор ингибиторов пролиферативной активности стволовых кроветворных клеток [21].

Биологические системы относятся к открытым в термодинамическом отношении. Эти системы в процессе функционирования проходят через ряд неравновесных состояний, что, в свою очередь, сопровождается изменением термодинамических переменных. Поддержание неравновесных состояний в открытых системах возможно лишь за счет создания в них потоков вещества и энергии, и параметры таких систем являются функциями времени. Изменение энтропии открытой системы может происходить за счет обмена с внешней средой и за счет роста энтропии в самой системе вследствие внутренних необратимых процессов.

При неизменных внешних условиях в частично равновесной открытой системе в стационарном состоянии, близком к термодинамическому равновесию, скорость прироста энтропии за счет внутренних необратимых процессов достигает отличного от нуля постоянного минимального положительного значения. Этот принцип минимума прироста энтропии, или теорема Пригожина, представляет собой количественный критерий для определения общего направления самопроизвольных изменений в открытой системе вблизи равновесия.

Если система находится в стационарном состоянии, то она не может самопроизвольно выйти из него за счет внутренних необратимых изменений. При отклонении от стационарного состояния в системе должны произойти внутренние процессы, возвращающие ее к стационарному состоянию, что соответствует принципу Ле-Шателье - устойчивости равновесных состояний.

Поэтому любое отклонение от устойчивого состояния вызовет увеличение скорости продуцирования энтропии.

Если систему кроветворения рассматривать как хаотическую колебательную систему с отрицательной обратной связью, за счет чего поддерживается в стабильном состоянии морфологические и стереохимические параметры, то динамика совокупности ретикулоцитарных и эритроцитарных показателей отдельной гемограммы может быть рассмотрена как ансамбль траекторий в фазовом пространстве. Поскольку человеческий организм, как открытая биосистема, несомненно, относится к диссипативным динамическим системам, показатели крови колеблются в очень узком интервале значений, и ансамбль этих траекторий представляет собой аттрактор.

При проведении химиотерапии относительно стабильная работа кроветворной системы нарушается. Перестраивает свою работу таким образом, чтобы привести ее в новое стабильное состояние путем изменения состава крови. Показатели крови меняются, но по разным механизмам. В данной работе выдвигается два механизма: с кризом и экспоненциальный.

В первом случае показатели крови меняются в наиболее щадящем для организма режиме, а именно с постоянным ускорением изменения показателей. При этом скорость изменения показателя изменяется линейно, а сам показатель по квадратичной зависимости. Реальные биологические системы сложны и отличаются друг от друга, поэтому в действительности степень изменения показателя может несколько отличаться от квадратичной. Далее из возможностей организма биосистема определяет уровень, на который должен выйти данный показатель. Скорость изменения показателя зависит от разности между данным значением и стационарным уровнем. Сам показатель меняется по экспоненте. Поскольку оба процесса идут независимо друг от друга, зависимости перемножаются, и мы получаем S -функцию.

Второй экспоненциальный механизм и ускорение, и скорость, и динамику показателя изменяет по экспоненциальному закону. В этом случае без криза показатель плавно выходит на новый стабильный уровень.

В ходе проведения химиотерапии относительная стабильность работы кроветворной системы нарушается. При этом показатели крови могут изменяться в наиболее щадящем для организма режиме, то есть с постоянным ускорением изменения показателей (скорость изменения показателя меняется линейно, а сам показатель – по квадратичной зависимости) или экспоненциально (показатель плавно выходит на новый стабильный уровень) [22].

В частности, было проведено исследование динамики показателей крови при лечении хронического миелолейкоза, включая, острый лейкоз, сублейкемический миелоз, ХЛЛ, ХМЛ, МДС, эритремию, апластическую анемию. Математически и статистически на основе большого объёма данных, полученных пациентов с заболеваниями крови, были установлены некоторые закономерности изменения показателей крови в процессе лечения.

Был проведён мониторинг динамики таких показателей крови, как: *RBC* (содержание эритроцитов), *MCV* (средний объём эритроцита), *RET%* (относительное количество ретикулоцитов), *HCT* (гематокрит), *PLT* (содержание тромбоцитов), *MPV* (средний объём тромбоцитов), *WBC* (содержание лейкоцитов), *HGB* (концентрация гемоглобина), *MCH* (среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците), *MCHC* (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), *СОЭ* (скорость оседания эритроцитов), *LYM%* (относительное содержание лимфоцитов) [2].

Типичным объектом исследования была выбрана женщина 40 лет с верифицированным диагнозом ХМЛ. В ходе всего периода наблюдения проводилась монокимиотерапия гидроксикарбамидом, а в последнее время гливекком. Полученные результаты анализов крови были обработаны математическими методами и сведены в таблицу. Представлен ход изменения таких показателей, как концентрация лейкоцитов *WBC* (белые кровяные тельца, которые защищают организм от внешних и внутренних патогенных агентов) и средний объём эритроцитов *MCV* (красные кровяные тельца, функцией которых является перенос кислорода из лёгких к тканям тела и транспорт

диоксида углерода (CO₂) в обратном направлении) на протяжении почти трех лет (рис. 1). На графике видно, что в течение двух месяцев после начала лечения концентрация лейкоцитов резко упала, что является свидетельством успешного лечения. *WBC* за весь период наблюдения оставалась на низком уровне, за исключением двух-трех локальных выбросов, произошедших в период временной отмены химиопрепаратов [23].

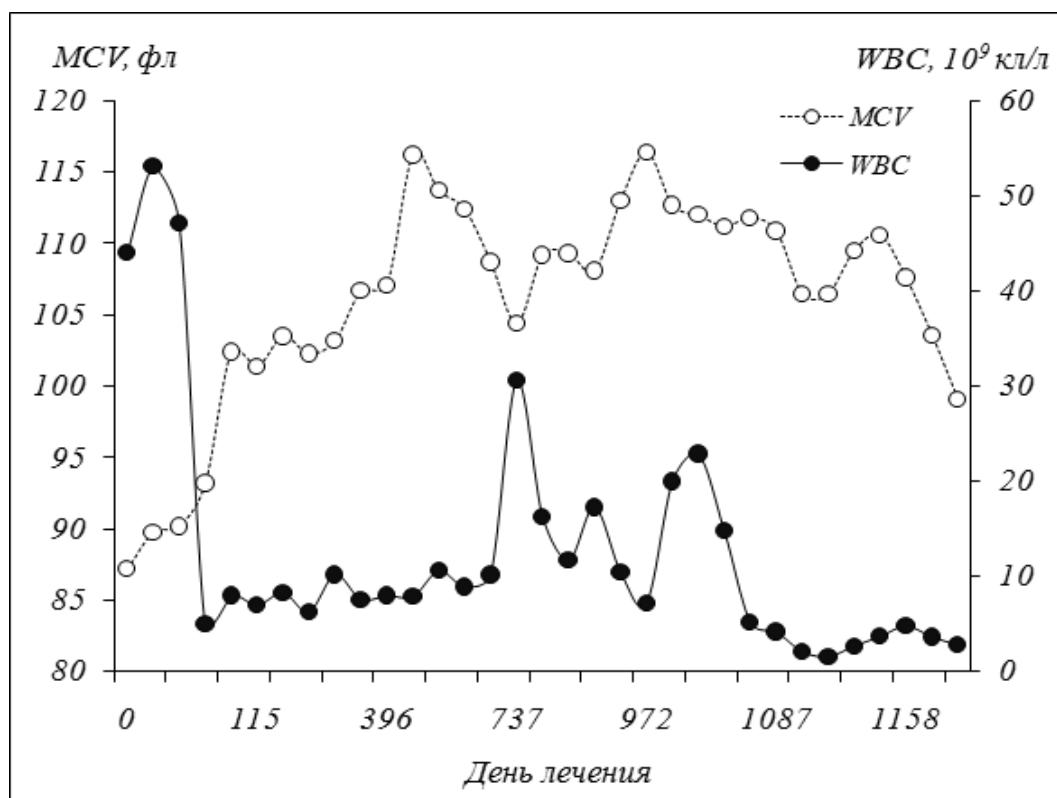


Рис. 1. Динамика концентрации лейкоцитов *WBC* и среднего объема эритроцитов *MCV* в процессе лечения ХМЛ.

Анализ данных показал высокий положительный коэффициент корреляции ($r=0.68$) между концентрацией эритроцитов *RBC* и концентрацией тромбоцитов *PLT*, что, кстати, не характерно для здоровых людей. Эта связь обусловлена, возможно, прогрессированием опухоли. Динамика этих показателей сходна при лечении ХМЛ (рис. 2). Это следует связать с тем, что хронический миелолейкоз ставит организм в условия, когда производство эритроцитов и тромбоцитов близки по своим возможностям в конкретной ситуации лечения.

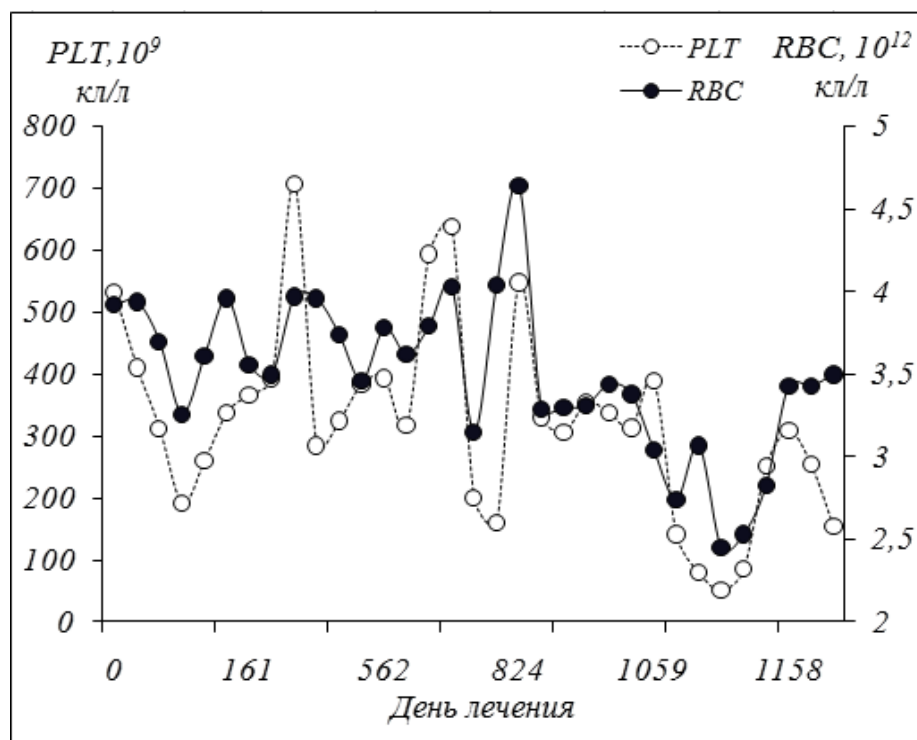


Рис. 2. Динамика концентрации тромбоцитов PLT и концентрации эритроцитов RBC в процессе лечения ХМЛ.

Для изучения динамики показателей крови при лечении онкологических заболеваний по показателям общего анализа крови, полученные с помощью гематологического анализатора, были использованы данные анализов различных пациентов с онкологическими заболеваниями крови. В частности, были исследованы анализы крови у пациентов с хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) и эритропенией 2-ой степени.

Спад концентрации эритроцитов с довольно сильным колебанием значений при лечении ХЛЛ показан на графике (рис. 3). Здесь в качестве ведущей функции может выступать экспонента. Так как в начале наблюдений содержания эритроцитов увеличивается, а затем под действием лекарственных препаратов показатель уменьшается и на 500-й день выходит на стабилизационный уровень [24].

Таким образом, из исследования видно, что лечение имело определённый успех, так как для хронического лимфолейкоза основной характеристикой является аномально высокое содержание В-лимфоцитов, а наиболее часто

встречающимся признаком для эритремии является превышение нормы содержания гемоглобина в крови.

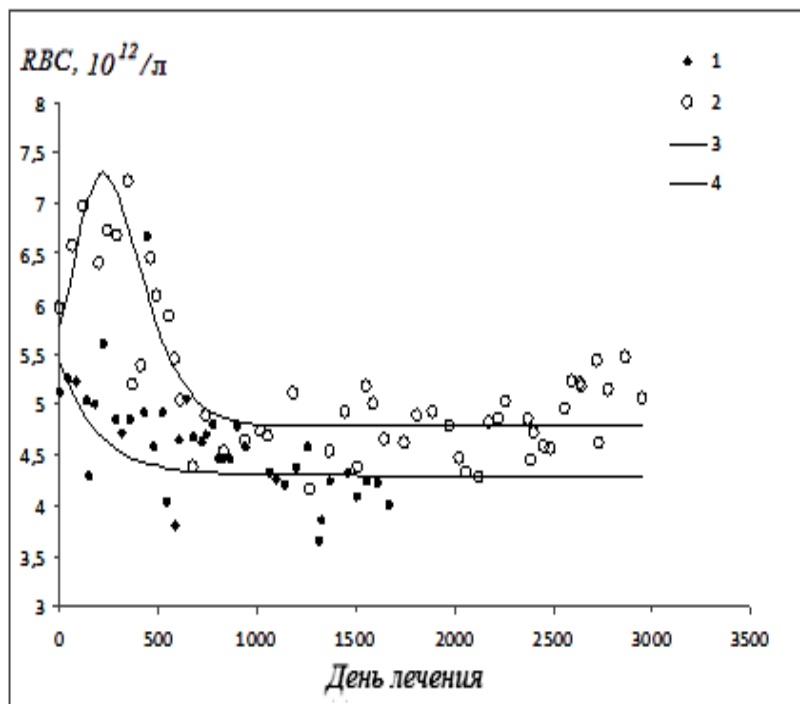


Рис. 3. Хронический лимфолейкоз (1) и эритремия 2-ой степени (2), аппроксимируемые экспонентой (3) и S-функцией (4).

Также имеются наблюдения состава крови при лечении множественной лимфомы, а именно наблюдения за динамикой эритроцитов. В случае множественной лимфомы содержание эритроцитов в крови пациента меняется сложным образом (рис. 4). При этом можно выделить ведущую S-функцию с параметрами $a=1$; $b= 200$; $c= 1,56$; $Sst= 4,7$; $u=0,76$ и вычисленной $H=2,2$. При этом основная масса точек лежит в области между двумя другими S-функциями с параметрами $a=2,51$; $b= 220$; $c= 1,3$; $Sst= 5,2$; $u=0,85$; $H=2,4$ и с параметрами $a=0$; $b= 195$; $c= 1,8$; $Sst= 4,2$; $u=0,68$; $H=2,15$.

Таким образом, при модулировании несущей функции синусоидой было выявлено, что с увеличением частоты все точки, в конце концов, лягут на синусоиду. При этом ведущая S-функция была взята с теми параметрами, что и на рис. 3, синусоида в соответствии с формулой 1.

$$y = A \sin(\omega t + \varphi_0), \tag{1}$$

где $A=0,9$; $\omega=0,04$; $\varphi_0=100$.

В данном случае модель выглядит упрощенной, так как не берутся во внимание отдельные колебания с учетом нарастания показателя крови под действием лекарственных препаратов и экспоненциальное убывание. Однако появляется возможность оценить колебательные процессы при лечении множественной миеломы [25].

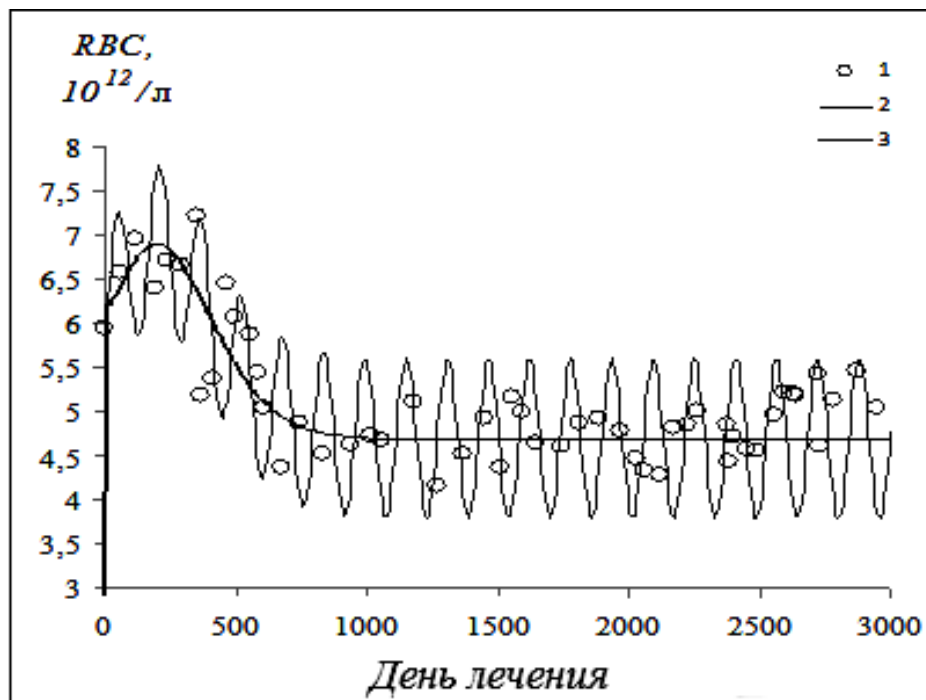


Рис. 4. Колебания RBC: измеренные показатели (1), колебания (2) и ведущая функция(3).

Также были исследованы показатели крови мужчины 23 лет с верифицированным диагнозом «острый лейкоз», взятые с помощью гематологического анализатора и ручного анализа мазков. В ходе всего периода наблюдения за больным проводилась монокимиотерапия с сочетанием цитарабина и антрациклинов с включением на одном из этапов лечения высоких доз цитарабина. Результаты анализов крови были сведены в таблицу и обработаны математическими методами.

Исходя из полученных данных, было выявлено скачкообразное изменение показателей лейкоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов при лечении, что, однако, характерно для данного процесса. В качестве типичного примера подобных скачков можно привести изменение концентрации лейкоцитов *WBC* представленное на рис. 5.

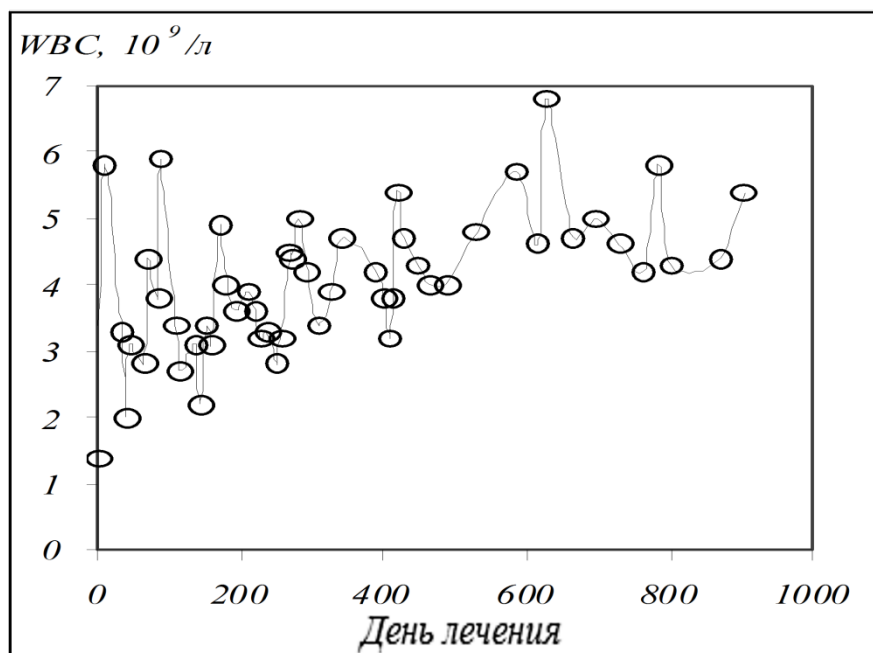


Рис. 5. Изменение содержания лейкоцитов в процессе лечения острого лейкоза.

Динамика тромбоцитов представлена на графике (рис.6). Можно заметить что, в начале лечения показатель крови возрастает довольно быстро, достигая максимального значения $360 \cdot 10^9$ кл/л. Далее идёт снижение абсолютного содержания тромбоцитов до $150 \cdot 10^9$ кл/л. В последствии *RBC* колеблется с меньшей амплитудой, чем в начале лечения [26].

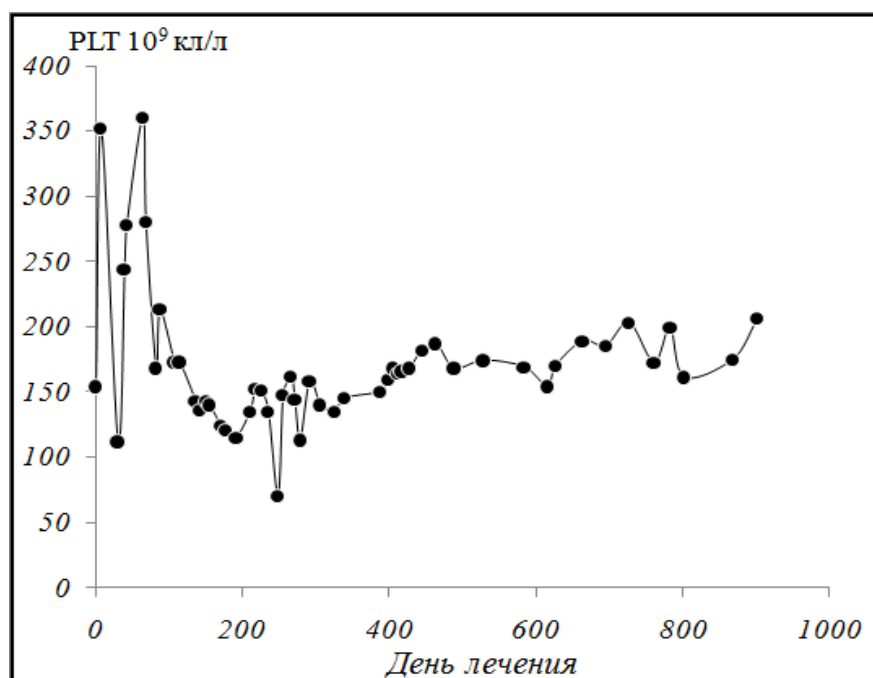


Рис. 6. Изменение концентрации тромбоцитов в процессе лечения острого лейкоза.

Было установлено, что показатели лейкоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов в процессе лечения менялись скачкообразно, что характерно для данного процесса. Типичный пример – изменение концентрации лейкоцитов (рис. 7).

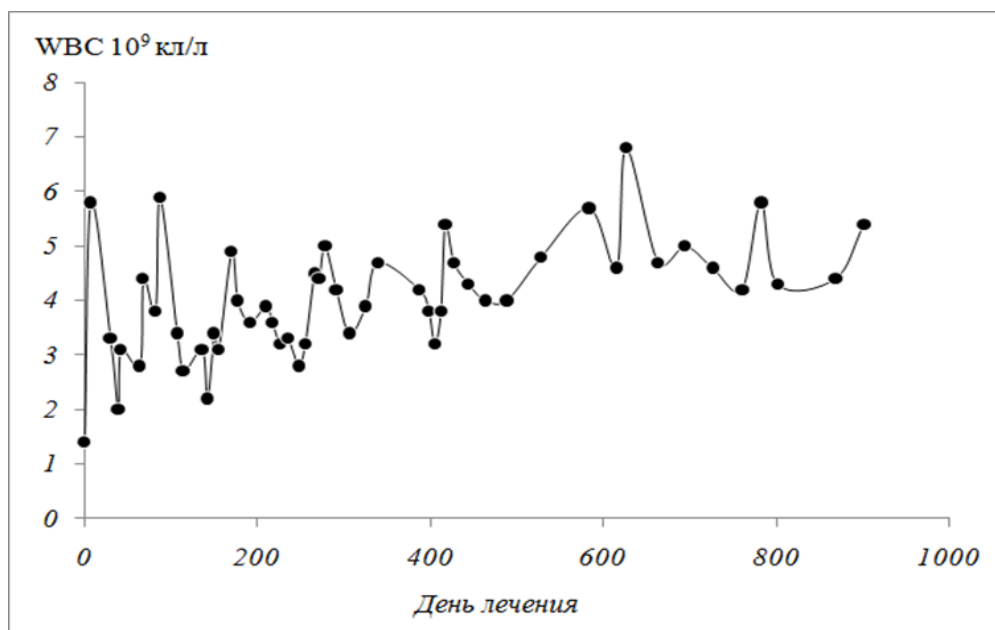


Рис. 7. Изменение концентрации лейкоцитов в процессе лечения острого лейкоза.

В то же время эритроцитарный ряд вел себя сравнительно монотоннее. Ход изменения концентрации эритроцитов *RBC* наблюдался на протяжении почти трех лет (рис. 8). Из данного графика видно, что в первые шесть месяцев после начала лечения эритроцитов резко возросла, что можно считать свидетельством успешного лечения. За время лечения *RBC* вышла на некоторый стабильный уровень чуть больше $5 \cdot 10^{12} \text{ л}^{-1}$.

Но следует отметить, что при лечении не всех подобных заболеваний *RBC* ведет себя одинаково. Для сравнения на том же графике (рис. 8) продемонстрировано изменение *RBC* в процессе лечения сублейкемического миелоза у женщины 52 лет. Из данного графика видно, что в течение первого этапа лечения за полгода происходит снижение концентрации эритроцитов, а затем происходит рост до некоторого стабилизационного уровня. Данное явление можно связать с тем, что в начальный период лечения этого заболевания производится угнетение эритропоэза с последующим восстановлением [27].

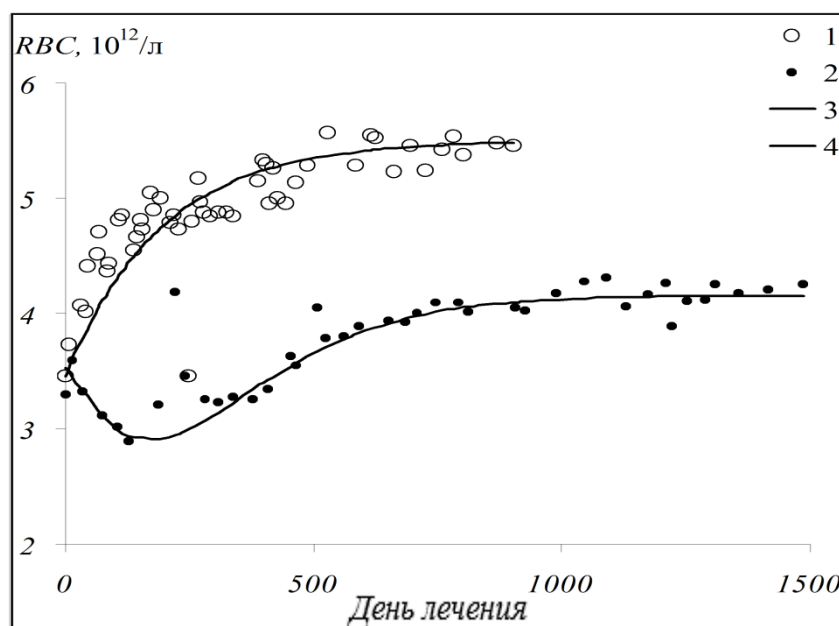


Рис. 8. Измерение содержания эритроцитов в процессе лечения: 1- строго лейкоза, 2 – сублейкемического миелоидного лейкоза, 3, 4 – математические модели.

Одним из успешно зарекомендовавших себя при диагностировании анемий методом является вероятностная диагностика [28]. С ее помощью можно уверенно различать такие болезни как, например, латентный дефицит железа (ЛДЖ), железодефицитную анемию (ЖДА), анемию хронических заболеваний (АХЗ) или V_{12} -дефицитную анемию (ВДА) даже по четырем показателям крови.

Основой данной диагностики является идея о том, что любое заболевание в той или иной степени влияет на состав крови. Для этого предварительно обрабатываются гемограммы пациентов с верифицированным диагнозом, вычисляется вероятность исследуемых заболеваний для каждого значения одного отдельного показателя, а затем вычисляется вероятность того или иного заболевания по нескольким показателям. Также для диагностики онкозаболеваний помимо анализа гемограммы к пациенту применяется стандартный набор процедур таких процедур как: стерильная пункция грудины, трепанобиопсия, биопсия лимфоузла или опухоли, цитогенетическое исследование и т.п. Однако, если идея вероятностной диагностики верна, то есть вероятность того, что можно будет с высокой точностью определять

наличие онкозаболеваний крови у пациента на основании одной лишь гемограммы.

Для подтверждения этого предположения была проведена диагностика группы здоровых людей (без заболеваний крови), а также группы пациентов с установленным диагнозом миелодиспластический синдром (МДС), хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) и лимфома. Результаты исследуемых групп были сопоставлены с полученными ранее по ЛДЖ, ЖДА, АХЗ и ВДА (рис. 9).

В конечном итоге было установлено, что отличие онкозаболевания от анемий состоит в повышенном содержании лейкоцитов, а также их различие между собой по многим показателям крови. Причем, по показателю крови между собой различаются как онкозаболевания, так и онкозаболевания от анемий.

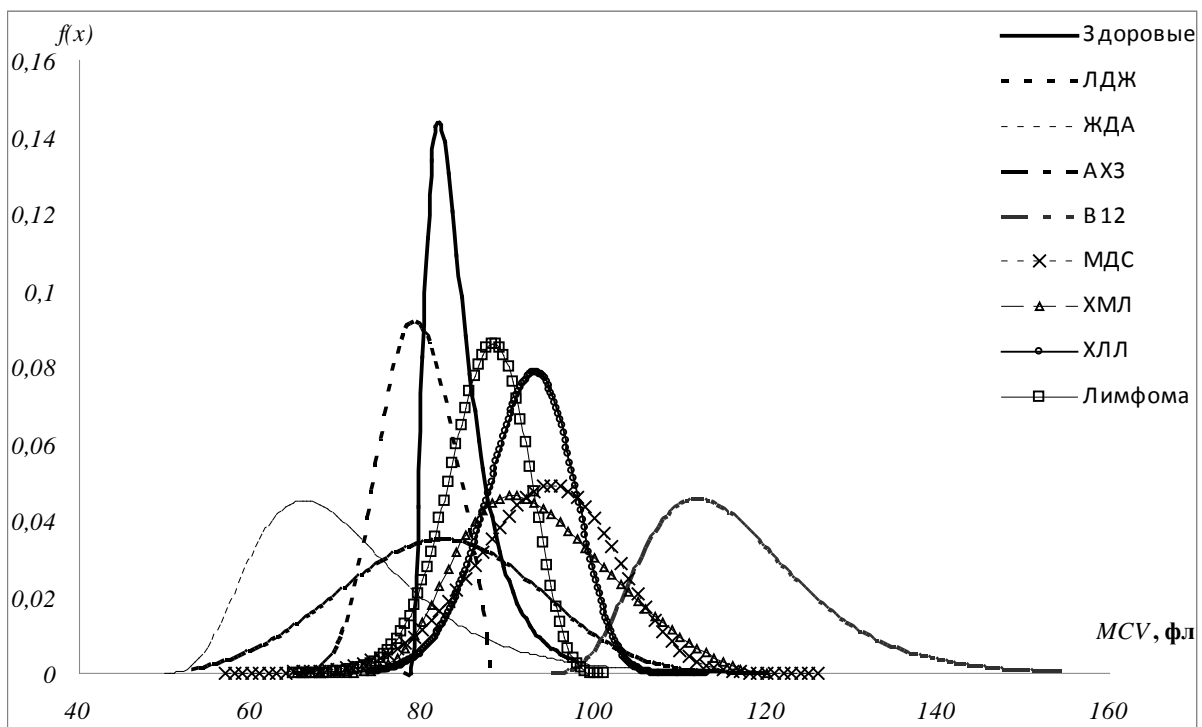


Рис. 9. Распределение среднего объема эритроцитов (MCV).

Стоит отметить, что методом вероятностной диагностики удалось устанавливать правильный диагноз в 90% случаев. Однако имеется возможность улучшения этого показателя за счет увеличения числа выборки,

уточнения формы распределений, а также использования большего количества показателей [29].

Благодаря выделению тех или иных гормонов происходит изменение химического состава крови, и в зависимости от этого изменяются самым существенным образом все процессы в организме, в том числе и нервные. Следовательно, в прямой зависимости от химического состава крови стоят все наиболее важные жизненные процессы организма, а железы внутренней секреции являются в первую очередь регуляторами этого химизма крови.

Таким образом, исследуя динамику количества эритроцитов при лечении онкозаболеваний, можно установить зависимость от химического состава крови всех наиболее важных жизненных процессов организма и работу желез внутренней секреции [24].

Также в данной работе была предпринята попытка моделирования гематологических реакций на основе кинетических и термодинамических представлений, лежащих в основе описания скоростей реакций, методы исследования стационарных состояний и колебательных режимов в биологической кинетике. Последовательно представлены математические основы стехиометрического анализа и анализа иерархии времен метаболических процессов в клетке. Теоретически и на примерах изложены основы теории контроля метаболизма, позволяющей оценивать чувствительность [25].

По результатам исследования динамики анализов крови большого числа заболеваний кроветворения можно сделать вывод, что, используя экспоненциальную или S-функцию, можно продемонстрировать динамику основной массы показателей крови, а также установить характер изменения таких показателей крови как: WBC, PLT, RBC, MCV, MPV, HGB, RET%, LYM%, СОЭ при лечении острого лейкоза, сублейкемического миелоза, ХМЛ, ХЛЛ, эритремии, МДС и апластической анемии.

На основе полученных данных можно сделать вывод, что изменение показателей крови происходит либо скачкообразно, либо же поддается

описанию некой гладкой математической функцией. Возможность создания такого описания может послужить немаловажным критерием для составления более подробного анализа заболевания и процесса его протекания. А также подобное описание может быть использовано медиками при прогнозировании дальнейшего протекания заболевания и оценки процесса лечения больных.

По данным анализам крови пациентов, собранных за обширный промежуток времени, было сделано математическое описание процесса кроветворения при лечении онкозаболеваний, что позволяет выявить динамику показателей крови и амплитуду колебаний под действием периодичного приёма лекарственных препаратов. Это особенно важно при длительном лечении таких заболеваний крови, как хронический миелолейкоз (ХМЛ) острый лейкоз, сублейкемический миелоз, множественная миелома и эритремия, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ).

Благодаря полученным данным можно выявить тенденцию динамики показателей крови и анализировать процесс лечения, как отдельного пациента, так и общие тенденции динамики лечения для данной болезни.

Литература.

1. Симанков В.С. Компьютерное моделирование. Краснодар, КубГТУ, 2005. 244 с.
2. Онищук С.А., Асламазова Г.А., Найда А.А., Напсо Л.И., Супрунов В.В., Салтанович В.Н. Колебания состава крови при лечении онкозаболеваний. Труды XI Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов «Современное состояние и приоритеты развития фундаментальных наук в регионах». Краснодар: Кубанский государственный университет, 2014. С.
3. «Однократное облучение рака, новый метод в лечении онкологических заболеваний». { <http://dcainfo.ru/8odnokobl.html> }
4. Асламазова Г.А., Напсо Л.И., Супрунов В.В., Онищук С.А., Салтанович В.Н. Колебания состава крови при лечении множественной миеломы.

Труды XI Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов «Современное состояние и приоритеты развития фундаментальных наук в регионах». Краснодар: Кубанский государственный университет, 2014. С.

5. «Клиническая биохимия». В.А. Ткачук. – 2е изд., исправленное и дополненное «Гэотар-Мед». – 2004 г. – 512 стр.
{ <http://studentdoctorprofessor.com.ua/ru/node/651> }
6. «Анатомия человека» М.Г. Привес, Н.К. Лысенков. Санкт Петербург: «Гиппократ», 1999г.; 704стр.
7. «Анатомия человека» М.Г. Привес, Н.К. Лысенков. Санкт Петербург: «Гиппократ», 1999г.;
8. «Биологическая химия» Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. Издательство: Москва «Медицина» 1998г.; 568 стр.
9. Бышевский А. Ш., Терсенов О. А. Биохимия для врача // Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994, 384 с.; Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки // М.: Мир, 1974, 956 с.;
10. Практикум по биохимии // Ростов-на- Дону: Феникс, 1999г. ;Хмельницкий Р. А. Физическая и коллоидная химия // М.: Высш. шк., 1988г.
11. Бышевский А. Ш., Терсенов О. А. Биохимия для врача // Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994г.; Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки // М.: Мир, 1974, 956 с.; Пустовалова Л.М. Практикум по биохимии // Ростов-на Дону: Феникс, 1999г.; Хмельницкий Р. А. Физическая и коллоидная химия // М.: Высш. шк., 1988, 400 с.
12. Mary Louise Turgeon [Clinical Hematology: Theory and Procedures](#). — Lippincott Williams & Wilkins, 2004. — P. 100.
13. McLaren CE, Brittenham GM, Hasselblad V (April 1987). «Statistical and graphical evaluation of erythrocyte volume distributions». Am. J. Physiol.
14. Физиология человека \ под редакцией В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько. Глава 6. Форменные элементы крови.

15. Физиология человека \ под редакцией В.М.Покровского, Г.Ф.Коротько. Глава 6. Форменные элементы крови.
16. Клиническая биохимия. / Под ред. В.А. Ткачука. – 2е изд., испр. и доп. - М.: «Гэотар-Мед». – 2004 г.
17. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М.: МЕДПресс-информ, 2004г. – 920 с.
18. Painter P.C., Cope J.Y., Smith J.L Reference information for the clinical laboratory. In. Burtis C.A., Ashwood E.R., eds. Tietz textbook of clinical chemistry. Philadelphia: WB Saunders company, 1999. -1803 pp.
19. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия./Пер.с англ.-М.-СПб.: «издательство БИНОМ»-«Невский диалект», 2000г.;
20. Erich Sackmann. Biological Membranes Architecture and Function: Handbook of Biological Physics / ed. R. Lipowsky and E. Sackmann. — [Elsevier](#), 1995. — Т. 1.
21. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Лабораторная гематология. М-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2006. 224 с.
22. Ворушилина В.Н., Онищук С.А. Математическое моделирование динамики показателей гемограммы при лечении онкозаболеваний кроветворной системы. Труды VII Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов «Современное состояние и приоритеты развития фундаментальных наук в регионах». Т.1. Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. С.95-97.
23. Шардаков В.И., Иммуный и цитокиновый статус у больных хроническим лимфолейкозом, получающих терапию алемтузумабом / Шардаков В.И., Загоскина Т.П., Иовдий А.В., Назарова Е.Л., Хоробрых М.Н. //Медицинская иммунология. 2010.-N 4.-С.447-452.
24. Найда А.А., Супрунов В.В., Онищук С.А. Динамика количества эритроцитов при лечении онкозаболеваний. Сборник научных трудов SWorld. В.3(36). Т.30. Одесса: КУПРИЕНКО СВ, 2014. С.48-49.

25. Асламазова Г.А., Супрунов В.В., Онищук С.А. Моделирование колебаний состава крови при лечении онкозаболеваний. Сборник научных трудов SWorld. В.3(36). Т.30. Одесса: КУПРИЕНКО СВ, 2014. С.45-47.
26. Ворушилина В.Н., Напсо Л.И, Онищук С.А. Исследование динамики показателей крови при лечении злокачественных опухолей системы кроветворения. Материалы VIII научно-практической конференция молодых ученых и студентов юга России «Медицинская наука и здравоохранение». Анапа, 2010. С.61-64.
27. Волкова М.А. Клиническая онкогематология / Волкова М.А.// – М.: Медицина, 2001. – 572с.
28. Барановская И. Б., Онищук С. А. Способ вероятностной диагностики анемий различного генеза // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. -№ 9. – С. 22.
29. Онищук С.А., Ворушилина В.Н., Салтанович И.М. Вероятностная диагностика анемических и онкологических заболеваний системы кроветворения. Медицинские приборы и технологии: Международный сборник научных статей. Вып.4. Тула: Изд-во ТулГУ, 2011. С.209-212.