



## Ежемесячный научный журнал Том 2 №94 / 2023

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Макаровский Денис Анатольевич**

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

**Чукмаев Александр Иванович**

<https://orcid.org/0000-0002-4271-0305>

Доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права. Астана, Казахстан

### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Штерензон Вера Анатольевна**

AuthorID: 660374

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт новых материалов и технологий (Екатеринбург), кандидат технических наук

**Синьковский Антон Владимирович**

AuthorID: 806157

Московский государственный технологический университет "Станкин", кафедра информационной безопасности (Москва), кандидат технических наук

**Штерензон Владимир Александрович**

AuthorID: 762704

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт фундаментального образования, Кафедра теоретической механики (Екатеринбург), кандидат технических наук

**Зыков Сергей Арленович**

AuthorID: 9574

Институт физики металлов им. М.Н. Михеева УрО РАН, Отдел теоретической и математической физики, Лаборатория теории нелинейных явлений (Екатеринбург), кандидат физ-мат. наук

**Дронсейко Виталий Витальевич**

AuthorID: 1051220

Московский автомобильно-дорожный государственный технический университет (МАДИ), Кафедра "Организация и

безопасность движения" (Москва), кандидат технических наук

**Садовская Валентина Степановна**

AuthorID: 427133

Доктор педагогических наук, профессор, Заслуженный работник культуры РФ, академик Международной академии Высшей школы, почетный профессор Европейского Института PR (Париж), член Европейского издательского и экспертного совета IEERP.

**Ремизов Вячеслав Александрович**

AuthorID: 560445

Доктор культурологии, кандидат философских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, академик Международной Академии информатизации, член Союза писателей РФ, лауреат государственной литературной премии им. Мамина-Сибиряка.

**Измайлова Марина Алексеевна**

AuthorID: 330964

Доктор экономических наук, профессор Департамента корпоративных финансов и корпоративного управления Финансового университета при Правительстве Российской Федерации.

**Гайдар Карина Марленовна**

AuthorID: 293512

Доктор психологических наук, доцент. Член Российского психологического общества.

**Слободчиков Илья Михайлович**

AuthorID: 573434

Профессор, доктор психологических наук, кандидат педагогических наук. Член-корреспондент Российской академии естественных наук.

**Подольская Татьяна Афанасьевна**

AuthorID: 410791

Профессор факультета психологии Гуманитарно-прогностического института. Доктор психологических наук. Профессор.

**Пряжникова Елена Юрьевна**

AuthorID: 416259

Преподаватель, профессор кафедры теории и практика управления факультета государственного и муниципального управления, профессор кафедры психологии и педагогики дистанционного обучения факультета дистанционного обучения ФБОУ ВО МГППУ

**Набойченко Евгения Сергеевна**

AuthorID: 391572

Доктор психологических наук, кандидат педагогических наук, профессор. Главный внештатный специалист по медицинской психологии Министерства здравоохранения Свердловской области.

**Козлова Наталья Владимировна**

AuthorID: 193376

Профессор на кафедре гражданского права юридического факультета МГУ

**Крушельницкая Ольга Борисовна**

AuthorID: 357563

кандидат психологических наук, доцент, заведующая кафедрой теоретических основ социальной психологии. Московский государственный областной университет.

**Артамонова Алла Анатольевна**

AuthorID: 681244

кандидат психологических наук, Российский государственный социальный университет, филиал Российского государственного социального университета в г. Тольятти.

**Таранова Ольга Владимировна**

AuthorID: 1065577

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Уральский гуманитарный институт, Департамент гуманитарного образования студентов инженерно-технических направлений, Кафедра управление персоналом и психологии (Екатеринбург)

**Ряшина Вера Викторовна**

AuthorID: 425693

Институт изучения детства, семьи и воспитания РАО, лаборатория профессионального развития педагогов (Москва)

**Гусова Альбина Дударбековна**

AuthorID: 596021

Заведующая кафедрой психологии. Доцент кафедры психологии, кандидат психологических наук Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, психолого-педагогический факультет (Владикавказ).

**Минаев Валерий Владимирович**

AuthorID: 493205

Российский государственный гуманитарный университет, кафедра мировой политики и международных отношений (общеевропейская) (Москва), доктор экономических наук

**Попков Сергей Юрьевич**

AuthorID: 750081

Всероссийский научно-исследовательский институт труда, Научно-исследовательский институт труда и социального страхования (Москва), доктор экономических наук

**Тимофеев Станислав Владимирович**

AuthorID: 450767

Российский государственный гуманитарный университет, юридический факультет, кафедра финансового права (Москва), доктор юридических наук

**Васильев Кирилл Андреевич**

AuthorID: 1095059

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Инженерно-строительный институт (Санкт-Петербург), кандидат экономических наук

**Солянкина Любовь Николаевна**

AuthorID: 652471

Российский государственный гуманитарный университет (Москва), кандидат экономических наук

**Карпенко Юрий Дмитриевич**

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория экологической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

**Малаховский Владимир Владимирович**

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей, кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

**Ильясов Олег Рашитович**

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

**Косс Виктор Викторович**

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодёжи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

**Калинина Марина Анатольевна**

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

**Сырочкина Мария Александровна**

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

**Шукшина Людмила Викторовна**

AuthorID: 484309

Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, Головной вуз: РЭУ им. Г.В. Плеханова, Центр гуманитарной подготовки, Кафедра психологии (Москва), доктор философских наук

**Оленев Святослав Михайлович**

AuthorID: 400037

Московская государственная академия хореографии, кафедра гуманитарных, социально-экономических дисциплин и

менеджмента исполнительских искусств (Москва), доктор философских наук.

**Терентий Ливиу Михайлович**

AuthorID: 449829

Московская международная академия, ректорат (Москва), доктор филологических наук

**Шкаренков Павел Петрович**

AuthorID: 482473

Российский государственный гуманитарный университет (Москва), доктор исторических наук

**Шалагина Елена Владимировна**

AuthorID: 476878

Уральский государственный педагогический университет, кафедра теоретической и прикладной социологии (Екатеринбург), кандидат социологических наук

**Франц Светлана Викторовна**

AuthorID: 462855

Московская государственная академия хореографии, научно-методический отдел (Москва), кандидат философских наук

**Франц Валерия Андреевна**

AuthorID: 767545

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт государственного управления и предпринимательства (Екатеринбург), кандидат философских наук

**Глазунов Николай Геннадьевич**

AuthorID: 297931

Самарский государственный социально-педагогический университет, кафедра философии, истории и теории мировой культуры (Москва), кандидат философских наук

**Романова Илона Евгеньевна**

AuthorID: 422218

Гуманитарный университет, факультет социальной психологии (Екатеринбург), кандидат философских наук

**Ответственный редактор**  
Чукмаев Александр Иванович  
Доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права.  
(Астана, Казахстан)

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Адрес редакции:

198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая,  
д. 44, к. 1, литера А

**Адрес электронной почты:** [info@national-science.ru](mailto:info@national-science.ru)

**Адрес веб-сайта:** <http://national-science.ru/>

Учредитель и издатель ООО «Логика+»

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии 620144, г. Екатеринбург,  
улица Народной Воли, 2, оф. 44

**Художник:** Венерская Виктория Александровна

**Верстка:** Коржев Арсений Петрович

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций.

# СОДЕРЖАНИЕ

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

*Бердюгин К.А., Бердюгина О.В., Бастрон А.Ю., Шлыков И.Л.*  
УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МИГРАЦИИ ШТАНГИ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОГО ПОГРУЖНОГО  
УСТРОЙСТВА ИЗ МЕТАЛЛА С ТЕРМОМЕХАНИЧЕСКОЙ ПАМЯТЬЮ ..... 6

*Брюховецкий А.С., Шаталов П.А., Гривцова Л.Ю.*  
КЛОНАЛЬНОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ КАК ОСНОВНАЯ СИСТЕМООБРАЗУЮЩАЯ ПРИЧИНА И  
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ МОЛЕКУЛЯРНО – БИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕ-РАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ  
СОЗДАНИЯ НОВЫХ СТРАТЕГИЙ ИХ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ..... 9

*Чебураков Б.Ю.*  
АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ СТОПЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ..... 39

## ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

*Богданова Г.А.*  
АНАЛИЗ ПРИЧИН ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОЖАРОВ В ЗДАНИЯХ С СИСТЕМАМИ НАВЕСНЫХ ВЕНТИЛИРУЕМЫХ  
ФАСАДОВ..... 43

*Бондарчук В.В., Кравченко Н.М.*  
МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМ ИСКУССТВЕННОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА ..48

## ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ НАУКИ

*Зимин Б.А., Хитрина А.В*  
ВЛИЯНИЕ МЕЖИОННОГО КУЛОНОВСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ДИНАМИКУ КОЛЕБАНИЙ ИОННЫХ  
КРИСТАЛЛОВ ПРИ ИМПУЛЬСНОМ НАГРУЖЕНИИ ..... 53

# МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 13058

## УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ МИГРАЦИИ ШТАНГИ ТРАНСПЕДИКУЛЯРНОГО ПОГРУЖНОГО УСТРОЙСТВА ИЗ МЕТАЛЛА С ТЕРМОМЕХАНИЧЕСКОЙ ПАМЯТЬЮ

**Бердюгин К.А.**

*ГАУЗ СО «ЦСВМП «Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина»,  
620014, Екатеринбург, пер. Банковский 7*

**Бердюгина О.В.**

*ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН,  
620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106*

**Бастрон А.Ю.**

*ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина»,  
454048, Челябинск, ул. Доватора, 23*

**Шлыков И.Л.**

*ГАУЗ СО «ЦСВМП «Уральский институт травматологии и ортопедии имени В.Д. Чаклина»,  
620014, Екатеринбург, пер. Банковский 7*

## DEVICE FOR PREVENTION OF MIGRATION OF THE ROD OF A TRANSPEDICULAR IMMERSION DEVICE MADE OF METAL WITH THERMOMECHANICAL MEMORY

**K.A. Berdiugin**

*Ural Institute of Traumatology and Orthopedics named after V.D. Chaklina,  
Ekaterinburg, Bankovsky str. 7*

**O.V. Berdiugin**

*Institute of Immunology and Physiology RAS,  
Ekaterinburg, Pervomaiskaya str. 106*

**A.U. Bastron**

*Clinical Hospital "RZD-Medicine",  
Chelyabinsk, Dovatora str. 23*

**I.L. Shlykov**

*Ural Institute of Traumatology and Orthopedics named after V.D. Chaklina,  
Ekaterinburg, Bankovsky str. 7*

### АННОТАЦИЯ

Устройство относится к медицине, а именно к погружным фиксирующим устройствам для транспедикулярной фиксации позвоночника. Штанга изготовлена из сплава никелида титана марки ТН-10 с температурным интервалом восстановления формы +10 – +25 градусов С. Проксимальная и дистальные части штанги выполнены в виде буквы «V» латинского алфавита длиной 15 мм, начальный угол 10-15°. Перед установкой штанги раздвоенную часть сжимают плоскогубцами до контакта половин между собой, охлаждают конструкцию. Сжатый конец штанги укладывают в паз канала для штанги в головке винта, после чего закручивают гайку, фиксирующую штангу в головке винта. Через 5 – 10 минут за счет согревания конструкции раздвоенная часть раскрывается до исходного положения. Повышается стабильность фиксации измененного позвоночного двигательного сегмента в условиях применения транспедикулярного погружного устройства.

### ABSTRACT

The device relates to medicine, namely to submersible fixation devices for transpedicular fixation of the spine. The rod is made of titanium nickelide alloy grade TN-10 with a temperature range of shape restoration of +10 – +25 degrees C. The proximal and distal parts of the rod are made in the form of the letter "V" of the Latin alphabet, 15 mm long, the initial angle is 10-15°. Before installing the rod, the forked part is compressed with pliers until the halves come into contact with each other, and the structure is cooled. The compressed end of the rod is placed in the groove of the rod channel in the screw head, after which the nut is tightened to secure the rod in the screw head. After 5 - 10 minutes, due to the heating of the structure, the forked part opens to its original position. The stability of fixation of the altered spinal motion segment increases when using a transpedicular submersible device.

**Ключевые слова:** штанга, транспедикулярное погружное устройство

**Keywords:** rod, transpedicular immersion device

**Введение** Исходя из опыта применения этих погружного остеосинтеза позвоночника является устройств, одной из основных сложностей стабильная фиксация штанги транспедикулярного

погружного устройства, при ее нестабильности снижается качество репозиции и фиксации костных фрагментов.

Наиболее близким к предлагаемой полезной модели является устройство для репозиции и фиксации грудно-пояснично-крестцового отделов позвоночника (Заявка РФ 95113858). Это устройство для чрескостного остеосинтеза позвоночника, содержащее винты с головками, имеющие боковые пазы, наружную резьбу, центральные резьбовые отверстия и краевые прорезы, штанги и фиксирующие гайки.

Недостатком данной конструкции является возможность перемещения штанги, соединяющей транспедикулярные винты в вертикальной плоскости, что приводит к развитию нестабильности фиксатора. На рисунке 1 представлена рентгенограмма, где видна транспедикулярная конструкция с перемещенным внутри головок винтов стержнем-штангой. Данное состояние возможно если недостаточно закручены гайки, фиксирующие штангу в винте; наличие раскачивающих усилий, вследствие несоблюдения послеоперационного сохранительного режима;

отсутствия внешней иммобилизации. При этом развивающаяся нестабильность фиксатора становится причиной повторной операции для имплантирования новой или удаления старой конструкции.

**Целью** работы стало исключение вертикальных смещений штанги, соединяющей транспедикулярные винты, что повышает стабильность фиксации измененного позвоночного двигательного сегмента в условиях остеосинтеза погружной конструкцией.

**Материал и методы исследования** Для решения поставленной задачи предлагается штанга для транспедикулярного погружного устройства, изготовленная из сплава никелида титана марки ТН-10 с температурным интервалом восстановления формы  $+10 - +25$  градусов С, имеет раздвоенные проксимальную и дистальную части в виде буквы «V» латинского алфавита, длиной 15 мм и начальный угол  $10-15^\circ$ .

На Фиг. 2 представлены схема и образец штанги с раздвоенной проксимальной и дистальной частями.

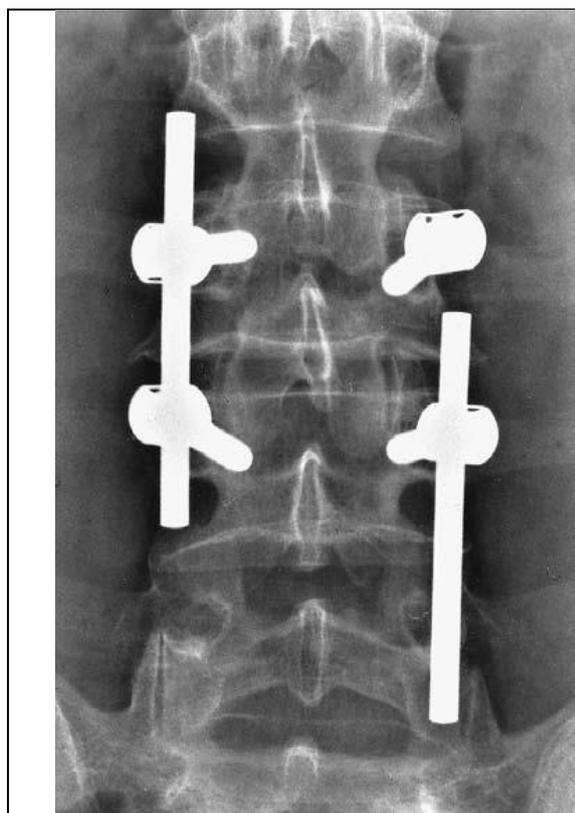


Рис. 1 Транспедикулярная конструкция с перемещенным внутри головок винтов стержнем-штангой.



Рис. 2 Образец штанги с раздвоенной проксимальной и дистальной частями.

Раздвоенный конец штанги – это изначальное состояние, после охлаждения происходит сближение раздвоенных частей до полного контакта.

Штанга выполнена из сплава никелида титана марки ТН-10 с температурным интервалом восстановления формы  $+10 - +25$  градусов С.

Проксимальная и дистальная части штанги раздвоены в виде буквы «V» латинского алфавита длиной 15 мм, начальный угол  $10-15^\circ$ .

**Результаты исследования и их обсуждение** Для подтверждения достижения технического результата был проведен эксперимент на препаратах человеческого позвоночника.

Техника оперативного приема: вмешательство выполняют в положении препарата на животе. Разрез кожи производят по средней линии над остистыми отростками на 1-2 позвонка выше и ниже поврежденного. Скелетируют остистые отростки и дужки до основания поперечных отростков и определяют стандартные точки введения винтов. Например, в грудном отделе точки введения находились на пересечении вертикальной линии, проходившей через середину выпуклой части суставного отростка и горизонтальной линии, проведенной через середину верхней трети основания поперечного отростка.

Перед установкой винтов готовят зону их введения – для этого кусачками удаляют кортикальный слой дуги до губчатой кости над местом введения винта. Входную точку для введения винта намечают с помощью шила квадратного сечения, которое поступательными движениями молотком вводят по ходу дужки на глубину до 3 см. Подходящий по размеру винт

устанавливают в отвертку. Конец винта вводят в канал и внедряют вращательными движениями. После проведения контролируемой distraction и устранения всех видов смещений позвонков и восстановления формы тела позвонка винты соединяют штангами в положении максимальной адаптации к форме позвоночника. Подходящую по размеру штангу захватывают зажимом, производят охлаждение конструкции (жидким азотом, хлорэтилом, углекислотой, аэрозолями «Frisco-spray», «Endo Frost-New») после чего ее раздвоенную часть сжимают плоскогубцами до контакта половин между собой. Сжатый конец штанги укладывают в паз канала для штанги в головке винта, после чего закручивают гайку, фиксирующую штангу в головке винта. На рисунке 3 представлен образец – винт с установленной штангой и зафиксированной гайкой. На рисунке 4 представлены образцы штанг в прямом и изогнутом состоянии, адаптированном к положению позвоночного сегмента) со сближенными раздвоенными частями концов.

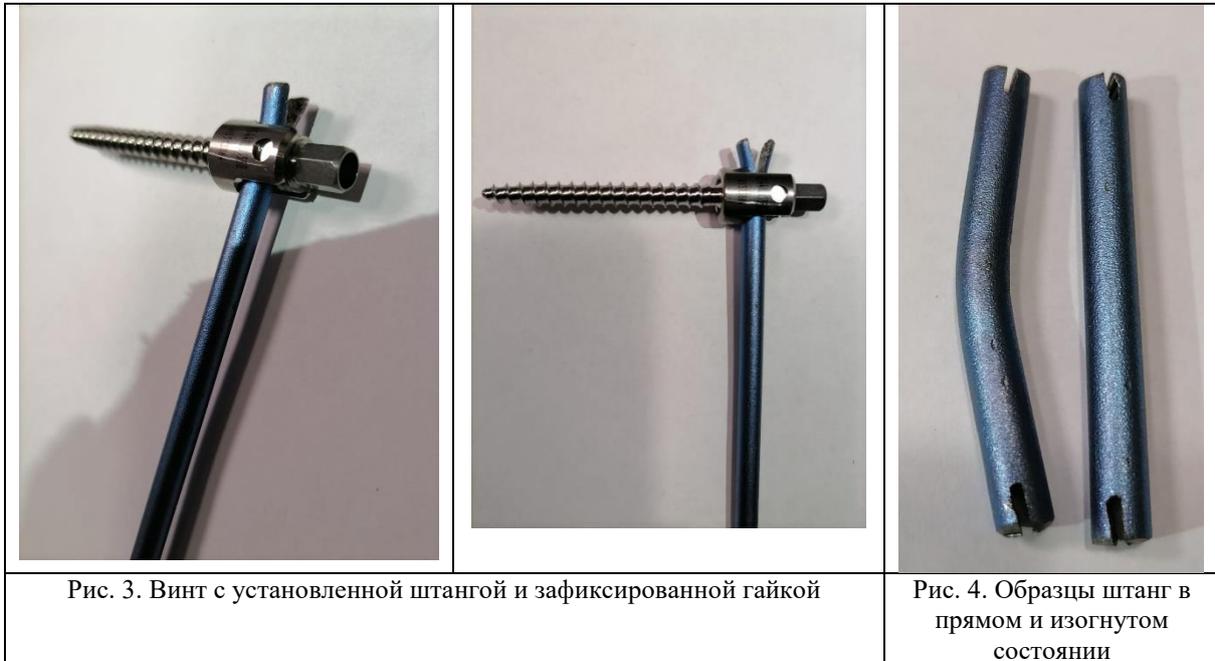


Рис. 3. Винт с установленной штангой и зафиксированной гайкой

Рис. 4. Образцы штанг в прямом и изогнутом состоянии

После установки штанги, приблизительно через 5 – 10 минут за счет согревания конструкции происходит раскрытие раздвоенной части до исходного положения. После чего манипуляции с комплексом – винт-штанга практически невозможны и, соответственно, будет достигнута стабильная фиксация позвонка. Поэтому необходимо устанавливать штангу в правильном положении одномоментно, без перспектив на возможную коррекцию ее положения в дальнейшем.

При эксперименте после стабилизации конструкции давалось distractionное усилие за нижние конечности и надплечья препарата человеческого позвоночника, производилось встряхивание туловища, попытка перемещения штанги с помощью рычага. Вертикального

смещения штанги не последовало. Эксперимент показал, что применение штанги, предлагаемой конструкции сохраняет стабильность даже в случаях недостаточного усилия на закручивание гаек, фиксирующих штангу в винте и при наличии раскачивающих усилий.

Испытания проводились со штангами с различными начальными углами раздвоения проксимальной и дистальной части. Углы в 10° и 15° являются оптимальными, при которых вертикальных смещений штанги не наблюдалось, сохранялась стабильность фиксации измененного позвоночного двигательного сегмента.

**Заключение** Таким образом, использование штанги, предлагаемой конструкции позволяет достичь повышения стабильности фиксации измененного позвоночного двигательного сегмента

в условиях применения транспедикулярного погружного устройства, путем вертикальных смещений штанги, соединяющей резьбовые транспедикулярные винты, что позволяет исключить развитие нестабильности конструкции и повторной операции.

**КЛОНАЛЬНОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ КАК ОСНОВНАЯ СИСТЕМООБРАЗУЮЩАЯ ПРИЧИНА И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ МОЛЕКУЛЯРНО – БИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕ-РАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ СТРАТЕГИЙ ИХ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ**

*Брюховецкий<sup>1</sup> А.С., Шаталов П.А.<sup>2</sup>, Гривцова Л.Ю.<sup>3</sup>*

*АО Клинический госпиталь «НейроВита» (г. Москва), <sup>2</sup> МНИИО им А.П.Герцена - филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (г. Москва), <sup>3</sup> МНРЦ им Ф.Цыба - филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (г. Обнинск, Калужской области)*

**“CLONAL HEMATOPOIESIS AS THE MAIN SYSTEM-FORMING CAUSE AND FUNDAMENTAL MOLECULAR - BIOLOGICAL MECHANISM OF THE APPEARANCE AND PROGRESSION OF NEURODEGENERATIVE DISEASES IN HUMANS AND A PROMISING TARGET FOR NEW STRATEGIES OF THEIR TREATMENT AND PREVENTION”**

*A.S. Bryukhovetskiy<sup>1</sup>, Shatalov P.A.<sup>2</sup>, Gritsova L.Yu.<sup>3</sup>*

*1-JSC Clinical Hospital "NeuroVita" (Moscow), 2 - MNIIO named after A.P. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow), 3 - Moscow Scientific Research Center named after F. Tsyb - branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow)*

*.Obninsk, Kaluga region*

[DOI: 10.31618/nas.2413-5291.2023.2.94.801](https://doi.org/10.31618/nas.2413-5291.2023.2.94.801)

**АБСТРАКТ**

Целью работы стало обнаружение неизвестного ранее научного факта существования клонального кроветворения при возникновении и прогрессировании нейро-дегенеративных болезней (НДБ) человека и проверка научной гипотезы о том, что НДБ инициируются и пролонгируются геномно-протеомным повреждением и формированием патоспецифических клонов собственных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга (КМ). Изучены 25 больных с различными НДБ [болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), рассеянный склероз (РС) и др.], которым был произведен геномный анализ ДНК, выделенной из ГСК КМ и ДНК выделенной из лимфоцитов периферической крови (ПК) методом секвенирования нового поколения (NGS). Было выполнено целевое парноконцевое секвенирование экзона 22 000 генов с целью поиска генетических полиморфизмов, специфичных для НДБ и выявление дополнительных соматических мутаций (ДСМ) в генах клональности и генах стволовости. Всем пациентам с НДБ было проведено протеомное картирование и профилирование мембранных белков ГСК методом многоцветной проточной цитофлюориметрии, результаты сопоставлялись с собственными данными протеомного картирования и профилирования ГСК у 54 здоровых доноров КМ и 62 больных БАС. У всех пациентов с прогрессированием НДБ были выявлены грубые повреждения молекулярной структуры мембранных белков ГСК и различные мутации генов клональности, что свидетельствует о наличии у них клонального гемопоэза (КГ). При этом, сравнение выявленных ДСМ (нуклеотидных замен ДНК) в генах клональности в ГСК КМ и в лимфоцитах ПК практически были не отличимы у всех пациентов, что свидетельствует о моноклональности или олигоклональности кроветворения при прогрессировании НДБ. Было выявлено 123 ДСМ из которых 114 мутаций составили нуклеотидные замены генов клональности и 9 мутаций генов стволовости. Если общее количество ДСМ генов клональности принять за 100%, то у больных с НДБ было выявлено 18 типов мутаций гена клональности AKT1 (16,5%), 16 типов мутаций гена ASXL1 (14,67%), 20 типов мутаций гена CBL (18,3%), 17 типов мутаций гена JAK2 (15,6%), 12 типов мутаций гена PTEN (11%), 1 тип мутаций гена RRM1D (0,9%), 10 типов мутаций гена TET2 (9,2%), 12 типов мутаций гена TP53 (11%), 2 типа мутаций гена DNMT3A (1,8%), 3 типа мутаций гена DNMT3B (2,75%) и 1 тип мутаций гена DNMT1 (0,9%). При этом мутаций генов стволовости отмечено немного: 6 типов мутаций гена NANOG и 3 типа мутаций гена MTOR. Было показано, что ДСМ при НДБ структурно отличаются от ДСМ при старении, что говорит о молекулярно-генетическом различии этих возрастзависимых болезней. Блокирование клонального гемопоэза может стать новой стратегией лечения и остановки прогрессирования и профилактики НДБ.

**ABSTRACT**

The goal of the work is to detect clonal hematopoiesis in human neurodegenerative diseases (NDD) and to test the hypothesis that NDDs are initiated and supported by genomic-proteomic damage and pathology-specific clones of hematopoietic stem cells (HSCs) of bone marrow (BM). The DNA isolated from BM HSCs and DNA isolated from peripheral blood (PB) lymphocytes of 25 patients with various NDDs [Alzheimer's disease (AD),

Parkinson's disease (PD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), multiple sclerosis (MS), etc.] is analyzed by next generation sequencing (NGS). Targeted paired-end exome sequencing of 22,000 genes is performed to search for NDD specific genetic polymorphisms and identify additional somatic mutations (ASMs) in clonality genes and stemness genes. The HSC membrane proteins of the patients with NDDs are proteomically mapped and profiled using multicolor flow cytometry; the results are compared with our data of proteomic mapping and HSC profiling of 54 healthy BM donors and 62 ALS patients. All patients with progressing NDDs show gross damage in the molecular structure of the membrane proteins of HSCs and various mutations of clonality genes, which indicates the presence of clonal hematopoiesis (CH). At the same time, the identified ASMs (DNA nucleotide substitutions) in clonality genes in BM HSCs and in PB lymphocytes are practically indistinguishable in all patients, which indicates monoclonality or oligoclonality of hematopoiesis during the progression of NDD. 123 ASM are identified, of which 114 mutations are nucleotide substitutions of clonality genes and 9 mutations of stemness genes. If the total number of ASM of clonality genes is taken as 100%, then the patients with NDDs show 18 types of mutations of the AKT1 gene clonality gene (16.5%), 16 types of mutations of the ASXL1 gene (14.67%), 20 types of mutations of the CBL gene (18.3%), 17 types of JAK2 gene mutations (15.6%), 12 types of PTEN gene mutations (11%), 1 type of PPM1D gene mutation (0.9%), 10 types of TET2 gene mutations (9.2%), 12 types of TP53 gene mutations (11%), 2 types of DNMT3A gene mutations (1.8%), 3 types of DNMT3b gene mutations (2.75%) and 1 type of DNMT1 gene mutation (0.9%). Simultaneously, the mutations of stemness genes were few: 6 types of mutations of the NANOG gene and 3 types of mutations of the MTOR gene. The ASMs in NDD are shown to be structurally different from ASMs in aging, suggesting a molecular genetic difference between these age-related diseases. Blocking clonal hematopoiesis may be a new strategy for NDD treatment, arrest of NDD progression and prevention of NDD onset.

**Ключевые слова:** нейродегенеративные болезни, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, клональное кроветворение, герминогенные и соматические мутации, гемопоэтическая стволовая клетка

**Key words:** neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, clonal hematopoiesis, germ cell and somatic mutations, hematopoietic stem cell

### Введение

В 21-м веке нейродегенеративные болезни (НДБ) человека остаются одной из глобальных нерешенных проблем мирового здравоохранения и основной причиной постоянного увеличения числа людей в мире с прогрессирующим слабоумием и неизлечимыми фатальными дегенеративно-атрофическими болезнями центральной нервной системы (ЦНС) (Hurd M.D., Martorell P., Delavande A. et al. 2013; WHO; Bryukhovetskiy A.S. et al., 2020; Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023). В настоящее время известно достаточно большое количество НДБ, которые поражают ЦНС, вызывают нарушение межнейронных связей, нарушают сенсорные, моторные и когнитивные процессы, включая зрение, слух, движение, речь и речевые обороты, память и другие функции высшей нервной деятельности (Роewe W., Serpi K., Tanner C.M. et al., 2017). Это нарушение нейронных связей ученые объясняют отложением нейроспецифических (бета-амилоида, тау-белков, телец Леви, а-синуклеина, FUS-белков, SOD1-белков и т.д.) белков внутри нейрона и в его микроокружении, прогрессирующей деградацией синапсов и аксонов, что в конечном итоге приводит к гибели нейронов (Mullin S., Schapira A.H., 2015; Bryukhovetskiy A.S., Grivtsova L.Yu., 2020). К нейродегенеративным заболеваниям относят болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Хантингтона (БХ), мультисистемную атрофию (МСА), деменцию с тельцами Леви, рассеянный склероз (РС) и еще более 20 нозологий. По прогнозам, по мере старения населения число случаев нейродегенерации и деменции во всем мире к 2050 году резко возрастет, что представляет

значительную угрозу для глобальных систем охраны здоровья в мире в целом, и для министерств здравоохранения отдельных стран, в частности (Power M.C., Mormino E., Soldan A. et al., 2018; Брюховецкий А.С., Хонъюнг Х., Лин Ч., 2018). Хотя НДБ очень сложны и могут быть этиологически различными, выявление общих черт в механизмах заболевания и патологиях может привести к более глубокому пониманию запускающих событий при нейродегенерации и создать возможности для новых паннейродегенеративных терапевтических направлений (Wareham L.K., Liddelow S.A., Temple S. et al., 2022).

При наборе в поисковике Google запроса о механизмах этиопатогенеза нейродегенеративных болезней (НДБ) на более чем 42 700 сайтах имеется подробная специализированная информация о известных механизмах этих болезней, что свидетельствует о большом интересе исследователей и ученых к этой проблеме и очень большом количестве нерешенных проблем в этой области. Результатом отсутствия системных знаний в этой области неврологии является неспособность современной медицины понять их причину, невозможность излечить эти болезни или даже приостановить прогрессирование этих смертельных заболеваний (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023). Лейбмотивом большинства имеющихся в сети Интернет публикаций и статей в специализированных научных журналах является констатация отсутствия объективных научных фактов о начале возникновения этих болезней и причинах прогрессирования этих заболеваний. Не один из известных молекулярно-биологических маркеров НДБ не способен диагностировать эти

болезни на доклинической стадии. Диагностировать большинство НДБ можно только тогда, когда погибло более 50-90% нейронов головного и/или спинного мозга. Мы показали, что по мембранной поверхности аутологичной ГСК можно диагностировать НДБ еще на доклинической фазе их развития (Bryukhovetskiy A.S. et al., 2020).

Научный скандал, разразившийся в 2022 году после разоблачительной публикации журнала Science (J. Science Vol., 377, ISSUE 6604 22 Jul. 2022), в которой было заявлено, что теория и патогенез развития болезни Альцгеймера и других НДБ основаны на фальшивых данных, представленных профессором Sylvain Lesne в 2006 году в J.Nature, привел к дискредитации большого количества научных исследований, посвященных изучению механизмов НДБ. Обнаружение в статье самого престижного в мире научного журнала «Nature» фальсификации данных «смогло ввести в заблуждение целую отрасль научных исследований» в мире на десятилетия. Более того, эти данные «цитировались... тысячи раз» во всех мировых научных журналах, как главная причина болезни и привели к необоснованной трате огромных денежных средств на научные исследования для подтверждения фальсифицированных результатов (Piller Ch., 2022). В итоге, много лет существующие научные представления о том, что начало БА обусловлено накоплением бета-амилоида в нейронах, как фундаментальной первопричины этой болезни, подверглись жесточайшей критике в J. Science (2022) из-за грубой подтасовки и подделки научных фактов и фотографий. Соответственно, факты о накоплении патоспецифических белков в нейронах и нервной ткани при других НДБ, как первопричина их возникновения, стали сомнительны и не однозначны.

Но далеко не все мировые ученые фальсифицируют и подтасовывают полученные результаты и не всё так трагично в области исследования НДБ. При всем многообразии современной научной литературы последнего времени, посвященной патогенетическим механизмам нейродегенерации, по нашему мнению, следует отдать предпочтение одной из самых фундаментальных и очень системных научно-исследовательских работ последних лет (Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al., 2022), выполненной научным консорциумом, состоящим из 21 американского исследователя из нескольких университетов США, в которой достаточно наукоёмко и многосторонне проанализированы основные базовые механизмы нейродегенерации у человека и показаны ее нерешенные проблемы и основные пробелы наших знаний в этой области. Достоверность представленных в данной работе результатов точно не вызывает сомнения. Несомненно, выявление, систематизация и обобщение молекулярных общих черт улучшит понимание нейродегенеративных

событий, которые затем могут быть использованы при разработке комплексной терапии нейродегенеративных механизмов при различных заболеваниях. По мнению Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al. (2022), для достижения широко применимой и эффективной стратегии терапии НДБ остаются значительные пробелы в наших знаниях, которые можно сформулировать рядом фундаментальных научных положений: (i) неизвестны общие молекулярные события на ранних стадиях прогрессирующего заболевания, т. е. неизвестны запускающие события, которые перевешивают чашу весов в каскаде усиления, приводящем к нейродегенерации, (ii) не определены события в прогрессировании, которые катализируют уже существующие нейродегенеративные события, (iii) не понятно какие типы клеток задействованы, (iv) не определены общие патологические конечные точки, т. е. как мы можем поддержать - отслеживание этих событий для предотвращения или замены пораженной ткани и, наконец, (v) нет определения того, какие события являются про-дегенеративными, а какие репаративными или даже прорегенеративными. В конце статьи мы попытаемся дать ответ на ряд этих фундаментальных вопросов нейронауки.

Мы считаем, что эти американские исследователи, подойдя так близко к пониманию системных фундаментальных механизмов нейродегенерации, не заметили самого главного молекулярно-биологического события, являющегося как «стартером», так и «мотором» этого негативного молекулярно-биологического процесса, описанного ими как «клиническая ось нейродегенерации», который постоянно поддерживает высокую активацию всех короткоживущих ИКК в организме у больного с НДБ и который поддерживают высокую активность нейровоспаления в клетках нервной ткани и обеспечивает прогрессирование дегенерации и атрофии нейронов. Этим «двигателем» системообразующего патологического нейродегенеративного процесса, по нашему мнению, является клональный гемопоэз (КГ) или патологическое моно- или олигоклональное кроветворение. Мы полагаем, что нейродегенеративные болезни это сначала (на старте) геномно - постгеномное заболевание аутологичной ГСК и ее потомков, то есть заболевание крови, а только потом (на финише) оно становится заболеванием ЦНС.

**Целью настоящей работы** стало установление и доказательство наличия неизвестного ранее научного факта существования клонального кроветворения при возникновении и прогрессировании нейродегенеративных болезней (НДБ) человека и проверка научной гипотезы о том, что НДБ инициируются и пролонгируются геномно-протеомным повреждением и формированием патоспецифических клонов собственных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга (КМ), а неврологические

проявления НДБ головного мозга (ГМ) и спинного мозга (СМ) человека это не причина этих болезней, а следствие и исход иммуноопосредованных болезней крови, которые инициируются и пролонгируются геномным повреждением собственных ГСК КМ пациентов и иммуноагрессивностью их потомков к клеткам нервной ткани в виде формирования патологической моно- или олигоклональности гемопоэза.

**Материал и методы исследования.** Проверка была осуществлена путем проведения картирования и профилирования мембранных белков ГСК и полноэкзомного секвенирования 22 000 генов и диагностики дополнительных соматических мутаций (ДСМ) генов клональности в ДНК аутологичных ГСК костного мозга и лимфоцитах периферической крови (ПК) пациентов с НДБ и определением роли и места клонального гемопоэза в инициации и прогрессировании этих болезней и оценке клонального гемопоэза как возможной терапевтической мишени для перспективного лечения данных фатальных заболеваний.

В исследование были взяты 25 (двадцать пять) больных с различными нейродегенеративными заболеваниями находящиеся на лечении в Клиническом госпитале «НейроВита» в 2022-м и 2023 году: 10 пациентов с БАС, 3 пациента с болезнью Альцгеймера, 4 пациента с болезнью Паркинсона и 3 пациента с системным нейродегенеративным заболеванием, 5 пациентов с рассеянным склерозом. Всем пациентам в асептических условиях проводилась пункция костного мозга из заднего гребня подвздошной кости (справа или слева) и осуществлялась эксфузия 2 мл костного мозга и из полученного биоптата КМ в дальнейшем на клеточном сортере CliniMax (Германия) на магнитных шариках с антителами к CD34 осуществлялось экстракция аутологичных ГСК, которые в дальнейшем направлялись на генетическое исследование в генетическую лабораторию МНИИО им. П.А.Герцена- Филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (Россия, Москва).

Всем 25 пациентам был произведен анализ ДНК из ГСК костного мозга и анализ ДНК из лимфоцитов ПК методом секвенирования нового поколения (NGS). Целевое парноконцевое секвенирование проводилось на приборе MGISEQ-G400 с использованием мультиплексной панели MGIEasy Exome Capture V5 с частотой покрытия  $x=100$  с целью поиска дополнительных соматических мутаций (ДСМ) в генах клонального гемопоэза ( AKT, ASXL1, CBL, mTOR DNMT1, DNMT 3a, DNMT 3b, JAK2, MYD88, Pi3-K, PPM1D, PTEN, SF3B1, TET, TP53) и в генах стволовости ГСК и лимфоцитов ( panog, Oct- 4, SOx2) . Биоинформатическая обработка данных проводилась с использованием программ для демультиплексирования, картирования (BOWTIE2 v 2.2.5 ), определения вариантов (GATK 3.8-0) и аннотирования (SNPEff 4.3T Annovar 2017J) и

других инструментов. Оценка риска патогенности выполнялась согласно рекомендациям ACMG (SF v2.0)/МГНЦ, включающая критерии : низкой популяционной частоты (частота варианта 1000genomes и/или EXAC <0, 01), повреждающий эффект (nonsens, framesift), наличие информации о варианте в локус специфических базах данных и др.

Картирование мембранных белков аутологичных ГСК КМ (иммуно ГСК) у 25 пациентов с НДБ осуществлялось на проточном мультицветном цитофлюориметре Facs Canto II (Becton Dickinson, USA) с использованием стандартных антител . Пакет для статистического анализа биоинформационных исследований БИОСКРИН -2019 и стандартный пакет Exel (Windows 2017). Материалы групп сравнения (Контрольная группа №1- 54 здоровых донора и контрольной группы №2 - 62 больных с БАС) подготовлены и статистически обработаны д.б.н. к.м.н. Гривцовой Л.Ю. и проф. д.м.н. Тупицыным Н.Н., проф. д.м.н. Брюховецким А.С. На мобилизованных гемопоэтических стволовых клетках периферической крови в 86 образцах, полученных от 62 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, и в 61 образце, полученном от 54 здоровых доноров, в популяции CD34<sup>+</sup>-клеток была оценена экспрессия антигенов HLA-DR, CD38, CD117, CD13, CD33, CD56, CD19, CD45, CD10, CD71, CD7 и др. Анализ результатов показал различия в количестве субпопуляций ГСК у больных БАС в сопоставлении с донорами и позволил ввести понятие специфического для БАС иммунофенотипического нейроспецифического профиля мембранных антигенов патологического клона ГСК, который верифицирует нейроспецифическую иммунную недостаточность на уровне клеток- предшественниц костного мозга и дает возможность молекулярно-биологически диагностировать семейные и спорадические варианты БАС до клинической манифестации болезни.

Для сравнения результатов геномного и протеомного исследования биоматериала опытной группы был использован криоконсервированный нами ранее в Банке костного мозг ФГБУ НМИЦ онкологии им Н.Н.Блохина Минздрава России биоматериал костного мозга и лейкоконцентрата периферической крови с содержанием не менее 1-1,5% ГСК, полученных путем мобилизации их в кровь гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ). Были сформированы две контрольные группы сравнения для протеомных исследований ГСК. Для контрольной группы № 1 был использован криоконсервированный лейкоконцентрат мобилизованных мононуклеаров периферической крови (с содержанием ГСК не менее 1%) 54 здоровых доноров. Для контрольной группы № 2 был использован криоконсервированный лейкоконцентрат, содержащий ГСК полученный от 62 больных БАС, находящихся на лечении в АО Клинический госпиталь НейроВита с 2002 по 2023 год.

**Результаты**

В результате проведенного целевого парноконцевого секвенирования ДНК ГСК костного мозга и ДНК лимфоцитов ПК у всех обследованных 25-ти пациентов с НДБ были выявлены различные мутации генов клональности, что свидетельствует о наличии клонального гемопоэза у всех этих пациентов. При этом сравнение выявленных ДСМ ( нуклеотидных замен ДНК) в генах клональности в ГСК КМ и в лимфоцитах ПК практически были не отличимыми у всех пациентов, что свидетельствует о моноклональности гемопоэза (доминирование клеток-потомков одного патологического клона ГСК) или олигоклональности кроветворения (доминирование нескольких клонов ГСК).

Доминирование патологического клона (клонов) ГСК у больных с НДБ отмечалось как в лимфоцитах периферической крови, так и в ГСК костного мозга. Лишь в одном случае был подтвержден факт наследственного НДБ. Для иллюстрации этого факта приводим генетические данные выявленных мутаций генов клональности ГСК костного мозга больной Ф-вой Е.В., 55 лет с болезнью Паркинсона (Таблица 1). У данной больной нейродегенеративное заболевание носит наследственный характер: в 41 экзоне гена LRRK2 был выявлен патогенный полиморфизм (NM\_198578.4):c.6055G>A (p.Gly2019Ser) rs34637584. Данный вариант является патогенным полиморфизмом и ассоциирован с наследственным развитием болезни Паркинсона.

Таблица №1

**Список дополнительных соматических мутаций генов клональности гемопоэтических стволовых клеток костного мозга больной Ф-вой Е.В., 55 лет с болезнью Паркинсона**

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*22A>G	NM_015338.6	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*90T>C	NM_015338.6	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4: p.Ser1253=	NM_015338.6	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENSP00000364839.4:p.Pro 815=	NM_015338.6	Доброкачественный вариант
DNMT1	ENST00000676610.1_1:exon20:c.A1734G:p.Thr 594T	NM-001130823.3	Доброкачественный вариант
DNMT1	ENST00000676610.1_1:exon20:c.A1734G:p.Pro463=	NM-001130823.3	Доброкачественный вариант
DNMT3b	ENST00000456297.6_1:exon12:c.T1386C:p.Cys524=	NM_006892.4	Доброкачественный вариант
DNMT3b	ENST00000624081.1_1:exon2:c.A139G:p.Tyr 558=	NM_006892.4	Доброкачественный вариант
DNMT3A	ENST00000624081.1_1:exon2:c.A139G:p.Pro9=	NM_006893.4	Доброкачественный вариант
DNMT3A	ENST00000624081.1_1:exon2:c.A139G:p.Leu422=	NM_006893.4	Доброкачественный вариант
JAK2	ENSP00000371067.3:p.His163=	<b>NM_004972.4</b>	Доброкачественный вариант
JAK2	ENSP00000371067.3:p.Leu830=	NM_004972.4	Доброкачественный вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon33:c.G4731A:p.Asn999=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon19:c.C2997T:p.Asp479=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon10:c.T1437C:p.Leu2303=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon10:c.T1437C:p.Ser1891=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon10:c.T1437C:p.Ala1577=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.-653C>G	NM_000314.8	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326 G >C	NM_000314.8	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1516 T>C	NM_000314.8	Доброкачественный вариант

PTEN	NM_001304717: 89623901: c.*2175 C>T	NM_000314.8	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.-366_363del	NM_000314.8	Доброкачественный вариант
SF3B1	ENSP00000442788.1:p.Gly877= ENST00000540549.1:c.5284A>G	NM_12433,4	Вариант неопределенного значения
SF3B1	ENST00000540549.1:p.Val 1219=	NM_12433,4	Доброкачественный вариант
SF3B1	ENST00000540549.1:p.Lys141=	NM_12433,4	Доброкачественный вариант
TP53	ENSP00000269305.4:p.Pro72Arg	NM_000546,6	Вариант неопределенного значения
TP53	ENST00000269305.4:c.72+38C>G	NM_000546,6	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.376 -91G>A	NM_000546,6	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.*826 G>A	NM_000546,6	Доброкачественный вариант

Абсолютно аналогичные мутации генов клональности как в ГСК КМ больной Ф-вой Е.В.. 55 лет с болезнью Паркинсона были выявлены в лимфоцитах ПК, что свидетельствует о моноклональности ее кроветворения.

А при протеомном картировании мембранных белков ГСК данной больной (таблица 2) подтверждено молекулярно-биологическое повреждение доминирующего клона ГСК костного мозга.

Таблица 2

#### Субпопуляции стволовых гемопоэтических клеток костного мозга

Фамилия и.о. : Ф-кова Е.В. Материал: номер пробы 23219 Дата: 22. 06. 2022 года

Субпопуляция	Процент клеток Ф-вой И.Б.	Доноры
CD34 (общее кол-во)	0,9	0.4-0,9
В пределах CD34+ клеток		
CD38	76	65,0
CD2	7	12
CD13	17,4	90,3
CD 61	1,8	10,6
CD19	10,5	2,5
CD123	11,2	76,0
CD33	27,6	67,6
CD81	99,08	64,0
CD56	4,9	28,7
CD10	10,5	0,9
CD7	2	2,5
CD71	88,82	78,7
CD117	71,6	67,6
CD133	78,53	90,0
CD45RO	3,1	90,0
HLA-DR	99,0	92,9
CD90	57,99	42,0
CD28	100,0	100,0
CD44	0	1.0

Биоинформационный анализ результатов картирования и профилирования белковых маркеров клеточной поверхности доминирующего клона ГСК пациентки Ф-вой Е.В. указывает на статистически достоверное снижение мембранного маркера CD13 до 17,4 НСИ (нормализованной сигнальной интенсивности) при норме 88,9-90,3 НСИ, отчетливое угнетение экспрессии CD33 до

27,6 НСИ и маркера CD45 RO до 0 ед НСИ, CD 56 и CD123 до критических цифр. Отмечено практически полное отсутствие мегакариоцитарных предшественников (Cd61+CD41a+CD34+) Обращает внимание значительное снижение концентрации CD2. Данный профиль мембранных белков ГСК пациентки Ф-вой Е.В. представляет собой достоверный специфический

нейродегенеративный профиль протеомного повреждения ГСК по 22 точкам сравнения ГСК пациента с аналогичными профилями больных нейродегенерацией и здоровых доноров и убедительно свидетельствует о протеом-основанной нейродегенеративной иммунной недостаточности костного мозга в организме пациентки, но в состоянии декомпенсации. У пациентки в настоящее время отмечено приближение профиля маркеров мембранной поверхности ГСК к профилю больных с НДБ и характеризуется 6-ю нейроспецифическими характерными изменениями маркеров мембранной поверхности ГСК больной. Это свидетельствует о нейроспецифическом протеомном органическом повреждении молекулярной белковой структуры всей ГСК и изменении внутриклеточной сигнальной трансдукции ГСК у пациентки Ф-вой Е.В. У больной имеются фундаментальные молекулярно-биологические основания для диагностики перенесенного системного

воспалительного и аутоиммунных заболеваний органов и систем, что объясняет наличие у больной высоких титров антител к перенесенной цитомегаловирусной инфекции и васкулита.

На данном примере больной Ф-вой Е.В., 55 лет мы показали возможности протеомики ГСК и полногеномного секвенирования экзозома человека в выявлении специфичных патоморфизмов НДБ и явлений моноклонального гемопоэза, что полностью подтверждается результатами протеомных исследований мембранных белков иммунома ГСК.

При болезни Альцгеймера (БА) мы также у всех пациентов опытной группы диагностировали наличие клонального гемопоэза, хотя не выявили не одного случая наследственного заболевания. Все случаи БА в нашей выборке имели спорадический характер. Для иллюстрации представим геномные и протеомные исследования больного М-ва В.И., 72 лет с диагностированной в Германии БА (Таблица 3,4).

Таблица №3

**Список дополнительных соматических мутаций генов клоальности гемопоэтических стволовых клеток костного мозга больного М-ва В.И., 72 лет с болезнью Альцгеймера**

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности
AKT1	ENST00000554581.1:c.1173-89C>T	rs149990267	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.287+30A>G	rs2494735	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+106_1260+110del	rs55839843	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+98G>A	rs2498800	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+23A>G	rs2494732	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.726G>A	rs1130233	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.288-92A>G	rs2498797	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+110G>C	rs12590657	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+106_1260+107insC		Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.140+26A>G	rs2295454	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.471+89A>G	rs3818190	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.3759T>C	rs4911231	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*22A>G	rs2295764	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*90T>C	rs2295763	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C:exon13;p.L815P	rs6058694	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.719-100C>T	rs2295765	Непатогенная мутация

ASXL1	ENST00000375687.4:c.*394A>G	rs2295762	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*548G>C	rs41289852	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.*4931T>C	rs2510145	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.1514-88G>A	rs7869668	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.2886+71G>A	rs10974955	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.2490G>A	rs2230724	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.3060-72A>G	rs10815163	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.489C>T	rs2230722	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.80-96A>G	rs1903858	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-511G>A	rs12573787	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.1026+32T>G	rs555895	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.802-3_802-2insT	rs34003473	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.5284A>G:exon11:p.I1762V	rs2454206	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.672+62A>G	rs1625895	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.376-91G>A	rs2909430	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.215C>G:exon4:p.P72R	rs1042522	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.74+38C>G	rs1642785	Непатогенная мутация

Таблица №4

**Список дополнительных соматических мутаций генов клональности лимфоцитов периферической крови больного М-ва В.И., 72 лет с болезнью Альцгеймера**

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности
AKT1	ENST00000554581.1:c.1173-89C>T	rs149990267	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.287+30A>G	rs2494735	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+106_1260+110del	rs55839843	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+98G>A	rs2498800	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+23A>G	rs2494732	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.726G>A	rs1130233	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.288-92A>G	rs2498797	Непатогенная мутация

ASXL1	ENST00000375687.4:c.140+26A>G	rs2295454	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.471+89A>G	rs3818190	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.3759T>C	rs4911231	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*22A>G	rs2295764	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*90T>C	rs2295763	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C:exon13:p.L815P	rs6058694	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.719-100C>T	rs2295765	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*394A>G	rs2295762	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*548G>C	rs41289852	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.-95_-94insGGC	rs57028199	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.*4931T>C	rs2510145	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.1514-88G>A	rs7869668	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.2886+71G>A	rs10974955	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.2490G>A	rs2230724	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.3060-72A>G	rs10815163	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.489C>T	rs2230722	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.80-96A>G	rs1903858	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-511G>A	rs12573787	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.1026+32T>G	rs555895	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.802-3_802-2insT	rs34003473	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.-46-39_-46-38insTAGA	rs58201766	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.4183-53_4183-52del	rs149641287	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.5284A>G:exon11:p.I1762V	rs2454206	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.86C>G:exon3:p.P29R	rs12498609	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.672+62A>G	rs1625895	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.376-91G>A	rs2909430	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.215C>G:exon4:p.P72R	rs1042522	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.74+38C>G	rs1642785	Непатогенная мутация

В данном случае пациента М-ва В.И., 72 лет с болезнью Альцгеймера имеют незначительные различия мутаций генов клоальности (*TET2* и *AKT1*) в ДНК ГСК костного мозга и ДНК лейкоцитов, что свидетельствует о олигоклоальности гемопоэза. В исследуемом образце обнаружены мутации в генах, вовлеченных в процесс спорадического клоального гемопоэза. В образце ДНК ГСК костного мозга выявлено одиннадцать мутаций гена *AKT1*, являющегося внутриклеточным ферментом, одним из трёх членов семейства протеинкиназ В. Киназа *AKT1* является ключевым ферментом сигнального пути *PI3K/AKT* и вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток. *AKT1* выступает в роли онкогена при многих злокачественных заболеваниях. Обнаружено девять мутаций гена *ASXL1*. Мутации в этом гене нарушают способность к самообновлению гемопоэтических стволовых клеток. Обнаружена одна мутация гена *CBL*, кодирующего белок *CBL*, который представляет собой убиквитин-протеиновую лигазу *E3*, участвующую в передаче клеточных сигналов и убиквитинировании белка. Известно, что мутации в данном гене вовлечены в ряд раковых заболеваний человека, особенно в острый миелоидный лейкоз. Обнаружены пять мутаций гена *JAK2*. Мутации в данном гене часто встречаются в миелопролиферативных новообразованиях, где могут являться единственной драйверной мутацией. Известно, что мутации в гене *JAK2* снижают способность к самообновлению отдельных ГСК, но дают преимущество потомкам данных клеток по сравнению с другими клонами. Обнаружены пять мутаций гена *PTEN*, которые могут быть ассоциированы с заболеванием, называемым синдромом Коудена. Синдром Коудена повышает риск развития определенных видов рака (рак молочной железы; рак матки (эндометрия); рак щитовидной железы; колоректальный рак (рак толстой и прямой кишки) и образование полипов в

толстой кишке; рак почек). Мутации гена *PTEN* также увеличивают риск развития других типов рака. Обнаружены две мутации в гене *TET2*. Клоальный гемопоэз, ассоциированный с мутациями в этом гене, резко увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Мутации *TET2* в гемопоэтических стволовых клетках, способствуют самообновлению ГСК, давая им конкурентное преимущество в плане экспансии по сравнению с другими клонами. Таким образом, мутации в гене *TET2* играют важную роль в развитии как миелоидных, так и лимфоидных злокачественных новообразований. Обнаружены четыре мутации в гене *TP53*, кодирующем белок *p53*. *p53* является фактором транскрипции, который регулирует большое количество генов в ответ на различные клеточные повреждения, включая активацию онкогена, повреждение ДНК и воспаление. Эти факторы активируют *p53* посредством посттрансляционных модификаций, которые приводят к увеличению уровня экспрессии белка *p53* и трансактивационной активности. Активированный *p53* индуцирует остановку роста, апоптоз, репарацию ДНК и дифференцировку в поврежденных клетках для подавления клеточной трансформации. *p53* является критическим регулятором поведения ГСК, поддерживает состояние покоя ГСК и регулирует их ответ на повреждение ДНК. *p53* активирует транскрипцию генов-мишеней, опосредуя репарацию повреждений ДНК, остановку роста или апоптоз. *TP53* входит в первую пятерку среди генов, имеющих мутации при клоальном гемопоэзе. Известно, что распространение клонов с мутациями *TP53* ассоциировано с развитием гематологических новообразований у пожилых людей.

Клоальность ГСК выявленная у пациента М-ва В.И., 72 лет с болезнью Альцгеймера на генетическом уровне нашла свое полное подтверждение на уровне протеомного исследования ГСК данного пациента (Таблица 5).

Таблица 5

**Результаты картирования и профилирования маркеров клеточной поверхности ГСК Субпопуляции стволовых гемопоэтических клеток больного М-кова В. И. Материал: пунктат костного мозга, № исследования 24491 Дата: 24 мая 2023 года**

Субпопуляция	Процент клеток	Доноры
CD34 (общее кол-во от ядросодержащих клеток)	1,1	0,8-1,3 (костный мозг)
В пределах CD34+ клеток*		
CD38	74,6	65,0
CD2	1,9	12,0
CD13	79,3	90,3
CD61	6,9	10,6
CD41	8,6	нд
CD19	9,9	2,5
CD33	75,6	67,6
CD56	0,1	28,7
CD10	7,2	1,1
CD7	2,9	2,5
CD117	80,2	67,6

CD123		↓ 16,6	76,0
CD44	↑	8,9	1,0
HLA-DR		↓ 81,3	92,9
CD90		↓ 42,1	42
CD45		↓ 79,1	90
CD133		↓ 66,3	90,1

\* сопоставлены мобилизованные ГСК доноров ( лейкоконцентрат) и ГСК костного мозга пациента

Биоинформационный анализ результатов картирования и профилирования белковых маркеров клеточной поверхности ГСК пациента М-кова В.И., 72 лет указывает на статистически значимое молекулярно-биологические изменение на уровне отдельных звеньев кроветворения. Профиль ГСК костного мозга пациента М-кова В.И. достоверно отличается от профиля мобилизованных периферических ГСК доноров по 14 исследуемым параметрам. Выявлено увеличение пропорции CD38+ ГСК, увеличение количества В-лимфоидных предшественников (CD19+CD10+), присутствие которых в целом типично для костного мозга (гематогаоны), также отмечено увеличение пропорции CD177+ миелоидных предшественников и стволовых клеток с экспрессией антигена главного комплекса гистосовместимости (HLA-DR). Параллельно выявлено существенное снижение числа предшественников NK-клеток (врожденный иммунитет и возможно ранние предикторы клеток нейрональной природы) и числа CD123+ ГСК.

Данный профиль мембранных белков ГСК пациента М-кова В. И. представляет собой достоверный патологический профиль протеомного повреждения ГСК по 14 точкам

сравнения ГСК здоровых доноров и достаточно убедительно свидетельствует о фенотипе протеом-основанной нейроспецифической иммунной недостаточности в организме пациента, в первую очередь серьезного нарушения функций иммунной системы на уровне миелоидной линии и клеток врожденного иммунитета, а возможно и на уровне нейрональных предшественников.

Данный патологический профиль отличается по 8 основным показателям от проанализированных ранее профилей ГСК больных нейродегенеративными заболеваниями. Полученные данные свидетельствуют о присутствии глубоких нарушений в системе кроветворения на уровне ГСК, могущих приводить к неправильному функционированию иммунной системы и дефектам на уровне клеток миелоидной, лимфоидной дифференцировки и клеток врожденного иммунитета.

Аналогичные результаты грубого молекулярно-биологического повреждения доминирующего клона (клонов ) ГСК мы получили у всех 10 обследованных больных с БАС. Вот типичный пример клональности гемопоэза у пациента А. Аль К-и 35 лет с БАС (Таблица 6 ).

Таблица №6

**Список дополнительных соматических мутаций в генах клональности лимфоцитов периферической крови больного А. Аль К-и, 35 лет с болезнью моторного нейрона**

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности
AKT1	ENST00000554581.1:c.703-30del		Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1173-31C>G	rs61761201	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C:exon13:p.L815P	rs6058694	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.-103_-95del	rs57028199	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.869+44_869+45insT	rs3842642	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.*366_*365insGG	rs397958007	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.*2698G>A	rs1207361567	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.195+84C>G	rs1592364794	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.747+74del	rs373788107	Непатогенная мутация

JAK2	ENST00000381652.3:c.-108-61A>G	rs2274471	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.*1119G>T	rs12000101	Непатогенная мутация
PPM1D	ENST00000305921.3:c.*68T>C	rs370221881	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.802-3_802-2insT	rs34003473	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-798A>G	rs577569375	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-366del	rs71022512	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.253+109_253+110insTCTTA	rs1799734	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1457_*1459del	rs5786797	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1458_*1459del	rs5786797	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.80-96A>G	rs1903858	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.1026+32T>G	rs555895	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1516T>C	rs701848	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.3035C>T:exon3:p.P1012L	rs587778707	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.86C>G:exon3:p.P29R	rs12498609	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.-46-39_-46-38insTAGATAGA	rs58201766	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.3954+26C>A	rs369415952	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.2771A>G:exon3:p.H924R	rs34485921	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.215C>G:exon4:p.P72R	rs1042522	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.672+62A>G	rs1625895	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.376-91G>A	rs2909430	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.74+38C>G	rs1642785	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.993+409_993+410insTT	rs34308401	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.673-71_673-70insA	rs752774596	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.96+41_97-54del	rs59758982	Непатогенная мутация

Таблица 7

**Результаты картирования и профилирования маркеров клеточной поверхности ГСК  
Субпопуляции стволовых гемопоэтических клеток Ф.И.О.: Ахмед Аль К-и**

Субпопуляция	Процент клеток	Доноры
CD34 (общее кол-во от ядросодержащих клеток)	0,4	0,4-0,9
В пределах CD34+ клеток		
CD38	↓ 50,0	65,0
CD2	↓ 3,0	12,0
CD13	↓ 78,1	90,3
CD61	↑ 11,0	10,6
CD41	10,3	нд
CD19	↓ 0,5	2,5
CD123	↓ 1,0	76,0
CD33	↓ 39,5	67,6
CD81	нд	64,0
CD56	↓ 1,3	28,7
CD10	↓ 1,7	
CD7	3,6	2,5
CD71	нд	78,7
CD117	↓ 10,2	67,6
CD44	↑ 37,0	1,0
HLA-DR	↑ 93,2	92,9
CD90	↓ 1,7	42
CD45	↓ 92,0	95
CD133	73,6	90,0

Биоинформационный анализ результатов картирования и профилирования белковых маркеров клеточной поверхности ГСК пациента А.Аль К-и показывает значительное качественное и количественное отличие субпопуляционного состава стволовых клеток от состава донорских ГСК и от профилей ЗНО. В сравнении с донорами выявлено снижение количества субпопуляций миелоидно-коммитированных предшественников (CD33, CD117, CD38, CD123). Среди ГСК существенно снижено количество CD56+ клеток, что опосредованно может указывать на серьезные нарушения на уровне врожденного звена иммунитета. Выявлено увеличение количества CD44+ стволовых клеток. Полученные данные свидетельствуют о присутствии глубоких нарушений в системе кроветворения до уровня ГСК, могущих приводить к неправильному функционированию иммунной системы и дефициту клеток миелоидной дифференцировки.

Данный профиль мембранных белков ГСК пациента А.Аль К-и представляет собой достоверный патологический профиль протеомного повреждения ГСК по 19 точкам сравнения ГСК пациентов со злокачественными новообразованиями и здоровых доноров и достаточно убедительно свидетельствует о фенотипе протеом-основанной иммунной недостаточности в организме пациента, в первую очередь серьезного нарушения функций иммунной системы на уровне миелоидной линии и клеток врожденного иммунитета. Данный патологический профиль практически совпал по 15 основным показателям с проанализированными ранее профилями ГСК 64 больных с БАС.

Поскольку больных с БАС было статистически достаточное количество (10 пациентов) мы проанализировали все варианты ДСМ которые отмечались у данных пациентов. Эти данные были сведены нами в таблицу №8.

Таблица № 8

**Общий список дополнительных соматических мутаций (ДСМ), выявляемых в генах клоальности аутологичных ГСК при БАС**

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности	Количество пациентов в этой мутацией
AKT1	ENST00000554581.1:c.1251C>T:exon11:p.Y417Y	rs139297659	Доброкачественный вариант	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+93C>T	rs150861537	Доброкачественный вариант	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.288-92A>G	rs2498797	Доброкачественный вариант	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.287+30A>G	rs2494735	Доброкачественный вариант	4
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Доброкачественный вариант	4
AKT1	ENST00000554581.1:c.703-30del		Непатогенная мутация	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+106_1260+110del	rs55839843	Доброкачественный вариант	3
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+98G>A	rs2498800	Доброкачественный вариант	3
AKT1	ENST00000554581.1:c.288-92A>G	rs2498797	Доброкачественный вариант	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+23A>G	rs2494732	Доброкачественный вариант	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.726G>A	rs1130233	Доброкачественный вариант	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+69G>C	rs3803304	Доброкачественный вариант	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Доброкачественный вариант	10
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+23A>G	rs2494732	Непатогенная мутация	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.1173-31C>G	rs61761201	Непатогенная мутация	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.1173-89C>T	rs149990267	Непатогенная мутация	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.175+18C>T	rs3730358	Непатогенная мутация	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.567+35G>A	rs3730346	Доброкачественный вариант	1
ASXL1	ENST00000375687.4:c.-26A>G		Доброкачественный вариант	3
ASXL1	ENST00000375687.4:c.57+41T>G	rs1569227911	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.57+36C>G		Непатогенная мутация	1
ASXL1	ENST00000375687.4:c.140+26A>G	rs2295454	Непатогенная мутация	1
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C(p.Leu815Pro)	rs6058694	Доброкачественный вариант	5
ASXL1	ENST00000375687.4:c.719-100C>T	rs2295765	Доброкачественный вариант	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.471+89A>G	rs3818190	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.1085+95A>G	rs56016114	Непатогенная мутация	1

ASXL1	ENST00000375687.4:c.159C>T	rs751085375	Непатогенная мутация	1
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*90T>C	rs2295763	Непатогенная мутация	3
ASXL1	ENST00000375687.4:c.3759T>C	rs4911231	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*22A>G	rs2295764	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C:exon13:p.L815P	rs6058694	Непатогенная мутация	4
ASXL1	ENST00000375687.4:c.719-100C>T	rs2295765	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*394A>G	rs2295762	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*1239G>A	rs112187626	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.747+74del	rs373788107	Непатогенная мутация	2
CBL	ENST00000264033.4:c.-103_-95del	rs57028199	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*2698G>A	rs1207361567	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*7978A>G	rs2511836	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.747+74_747+75insT	rs373788107	Доброкачественный вариант	1
CBL	ENST00000264033.4:c.869+44_869+45insT	rs3842642	Непатогенная мутация	2
CBL	ENST00000264033.4:c.748-67_748-66insT	rs367590251	Доброкачественный вариант	2
CBL	ENST00000264033.4:c.*6610G>C		Доброкачественный вариант	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*7655A>C	rs1361522685	Доброкачественный вариант	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*366_*365insGG	rs397958007	Непатогенная мутация	3
CBL	ENST00000264033.4:c.*4864_*4863insT	rs572265582	Непатогенная мутация	2
CBL	ENST00000264033.4:c.*559_*560insCAA	rs3833768	Вариант неопределенного значения	2
CBL	ENST00000264033.4:c.1432-61G>T	rs2298650	Доброкачественный вариант	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*7580_*7581del	rs376134331	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.2251+50G>C	rs2509660	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.2592C>T	rs1893177	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*4931T>C	rs2510145	Непатогенная мутация	2
CBL	ENST00000264033.4:c.*5907T>C	rs2511844	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*7559C>G	rs1052121	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.195+84C>G	rs1592364794	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.-197T>C	rs2274472	Доброкачественный вариант	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.1514-88G>A	rs7869668	Непатогенная мутация	2

JAK2	ENST00000381652.3:c.*1329_*1330del	rs139964957	Доброкачественный вариант	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.3059+61_3059+63del	rs3831163	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.1514-88G>A	rs7869668	Непатогенная мутация	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.2886+71G>A	rs10974955	Непатогенная мутация	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.2490G>A	rs2230724	Непатогенная мутация	4
JAK2	ENST00000381652.3:c.-108-61A>G	rs2274471	Непатогенная мутация	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.3060-72A>G	rs10815163	Непатогенная мутация	3
JAK2	ENST00000381652.3:c.489C>T	rs2230722	Непатогенная мутация	4
JAK2	ENST00000381652.3:c.*1185A>C	rs567730823	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.3059+23A>T	rs2274649	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.-197T>C	rs2274472	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.*1119G>T	rs12000101	Непатогенная мутация	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.614+79C>T	rs7872649	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.1929T>C	rs2230728	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.3291+96T>G	rs12005968	Непатогенная мутация	1
PTEN	ENST00000371953.3:c.802-3_802-2insT	rs34003473	Вариант неопределенного значения	4
PTEN	ENST00000371953.3:c.-457T>G	rs904599717	Доброкачественный вариант	1
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1516T>C	rs701848	Доброкачественный вариант	4
PTEN	ENST00000371953.3:c.-366del	rs71022512	Доброкачественный вариант	5
PTEN	ENST00000371953.3:c.253+109_253+110ins TCTTA	rs1799734	Непатогенная мутация	2
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1457_*1459del	rs5786797	Непатогенная мутация	4
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Доброкачественный вариант	5
PTEN	ENST00000371953.3:c.-798A>G	rs577569375	Непатогенная мутация	1
PTEN	ENST00000371953.3:c.1026+32T>G	rs555895	Непатогенная мутация	3
PTEN	ENST00000371953.3:c.80-96A>G.	rs1903858	Непатогенная мутация	3
PTEN	ENST00000371953.3:c.-653C>G		Доброкачественный вариант	1
PTEN	NM_001304717: 89623901: c.G194C p.C65S		Доброкачественный вариант	1
PPM1D	ENST00000305921.3:c.*68T>C	rs370221881	Непатогенная мутация	1
TET2	ENST00000540549.1:c.3954+26C>A	rs369415952	Непатогенная мутация	1
TET2	ENST00000540549.1:c.5162T>G(p.Leu1721Tр)	rs34402524	Вариант неопределенного значения	1

TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Доброкачественный вариант	5
TET2	ENST00000540549.1:c.3035C>T:exon3:p.P1012L	rs587778707	Непатогенная мутация	1
TET2	ENST00000540549.1:c.-46-46_-46-39del	rs58201766	Непатогенная мутация	2
TET2	ENST00000540549.1:c.-46-39_-46-38insTAGATAGA	rs58201766	Непатогенная мутация	2
TET2	ENSP00000442788.1:p.Ile1762Val ENST00000540549.1:c.5284A>G	rs2454206	Вариант неопределенного значения	1
TET2	ENST00000540549.1:c.86C>G:exon3:p.P29R	rs12498609	Непатогенная мутация	1
TET2	ENST00000540549.1:c.2771A>G:exon3:p.H924R	rs34485921	Непатогенная мутация	1
TET2	ENST00000540549.1:c.5284A>G:exon11:p.I1762V	rs2454206	Непатогенная мутация	1
TP53	ENST00000269305.4:c.993+409_993+410insTT	rs34308401	Доброкачественный вариант	1
TP53	ENST00000269305.4:c.376-91G>A	rs2909430	Доброкачественный вариант	3
TP53	ENST00000269305.4:c.96+41_97-54del	rs59758982	Доброкачественный вариант	1
TP53	ENST00000269305.4:c.993+352C>T	rs77697176	Доброкачественный вариант	1
TP53	ENST00000269305.4:c.672+62A>G	rs1625895	Доброкачественный вариант	3
TP53	ENST00000269305.4:c.215C>G p.Pro72Arg	rs1042522	Доброкачественный вариант	2
TP53	ENST00000269305.4:c.74+38C>G	rs1642785	Доброкачественный вариант	3
TP53	ENST00000269305.4:c.673-71_673-70insA	rs752774596	Доброкачественный вариант	2
TP53	ENST00000269305.4:c.215C>G:exon4:p.P72R	rs1042522	Вариант неопределенного значения	3
TP53	ENST00000269305.4:c.993+409_993+410insTT	rs34308401	Доброкачественный вариант	5
TP53	ENST00000269305.4:c.673-71del	rs752774596	Доброкачественный вариант	2
TP53	ENST00000269305.4:c.96+41_97-54del	rs59758982	Непатогенная мутация	3
DNMT1	ENST00000676610.1_1:exon20:c.A1734G:p.T578T		Доброкачественный вариант	1
DNMT3b	ENST00000456297.6_1:exon12:c.T1284C:p.C428C		Доброкачественный вариант	1
DNMT3b	ENST00000456297.6_1:exon12:c.T1386C:p.Y462Y		Доброкачественный вариант	1
DNMT3b	ENST00000624081.1_1:exon2:c.A139G:p.R47G		Доброкачественный вариант	1
DNMT3A	ENST00000624081.1_1:exon2:c.A139G:p.Leu422=		Доброкачественный вариант	1
DNMT3A	ENST00000624081.1_1:exon2:c.A139G:p.Pro9=		Доброкачественный вариант	1
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon33:c.G4731A:p.A1577A		Доброкачественный вариант	1
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon19:c.C2997T:p.N999N		Доброкачественный вариант	1
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon10:c.T1437C:p.D479D		Доброкачественный вариант	1
NANOG	ENST00000229307.9_1:exon2:c.T165C:p.P55P		Доброкачественный вариант	1

NANOG	ENST00000229307.9_1:exon2:c.G246T:p.K82 N		Доброкачественный вариант	1
NANOG	ENST00000229307.9_1:exon2:c.G276A:p.P92 P		Доброкачественный вариант	1
NANOG	ENST00000229307.9_1:exon2:c.C363T:p.S12 IS		Доброкачественный вариант	1
NANOG	ENST00000229307.9_1:exon4:c.T531C:p.L17 7L		Доброкачественный вариант	1
NANOG	ENST00000528386.4_1:exon1:c.A47C:p.E16 A		Доброкачественный вариант	1

При полногеномном секвенировании ДНК аутологических ГСК у пациентов с нейродегенеративными болезнями мы выявили 123 ДСМ из которых 114 мутаций составили нуклеотидные замены генов клоальности и 9 мутаций генов стволовости. Если общее количество ДСМ генов клоальности принять за 100%, то у больных с НДБ было выявлено 18 типов мутаций гена клоальности AKT1 (16,5%), 16 типов мутаций гена клоальности ASXL1 (14,67%), 20 типов мутаций гена клоальности CBL (18,3%), 17 типов мутаций гена клоальности JAK2 (15,6%), 12 типов мутаций гена клоальности PTEN (11%), 1 тип мутаций гена PPM1D (0,9%), 10 типов мутаций гена TET2 (9,2%), 12 типов мутаций гена TP53 (11%), 2 типа мутаций гена DNMT3A (1,8%), 3 типа мутаций гена DNMT36 (2,75%), 1 тип мутаций гена DNMT1 (0,9%). При этом мутаций генов стволовости отмечено немного: 6 типов мутаций гена NANOG и 3 типа мутаций гена MTOR. На рисунке 3 представлена диаграмма процентного распределения мутаций генов клоальности при нейродегенеративных заболеваниях человека.

В настоящее время к нейродегенеративным заболеваниям относят пациентов с рассеянным

склерозом. Это связано с тем, что при этом заболевании выявляются положительные маркеры нейродегенерации. Мы своими исследованиями подтверждаем научный факт наличия клоального гемопоэза у больных с РС. Для иллюстрации демонстрируем моноклоальность гемопоэза у больного Чуп-ин Е.В., 55 лет, страдающего рассеянным склерозом (таблица 9). У данного пациента при полногеномном секвенировании кроветворных стволовых клеток костного мозга и исследовании ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической крови, согласно рекомендациям ACMG (SF v2.0)/МГНЦ, выявлена мутация в гетерозиготном состоянии в гене GATA2 в 20 экзоне - нуклеотидная замена, приводящая к аминокислотной замене в составе белка (missense\_variant:

ENST00000341105.2:c.526A>C:exon3:p.T176P; rs1553770978). Данная мутация классифицируется как патогенная и ассоциирована с дефицитом дендритных клеток, моноцитов, В-лимфоцитов и естественных киллерных лимфоцитов: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1553770978#clinical\\_significance](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1553770978#clinical_significance).

Таблица №9

**Список дополнительных соматических мутаций в генах клоальности лимфоцитов периферической крови больного Чуп-ин Е.В., 37 лет с диагнозом рассеянный склероз**

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности
AKT1	ENST00000554581.1:c.287+30A>G	rs2494735	Доброкачественный вариант
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Доброкачественный вариант
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+106_1260+110del	rs55839843	Доброкачественный вариант
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+98G>A	rs2498800	Доброкачественный вариант
AKT1	ENST00000554581.1:c.288-92A>G	rs2498797	Доброкачественный вариант
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+23A>G	rs2494732	Доброкачественный вариант
AKT1	ENST00000554581.1:c.726G>A	rs1130233	Доброкачественный вариант
AKT1	ENST00000554581.1:c.567+35G>A	rs3730346	Доброкачественный вариант
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Доброкачественный вариант
AKT1	ENST00000554581.1:c.435+57T>G		Доброкачественный вариант

ASXL1	ENST00000375687.4:c.472-22T>C	rs4911230	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.-100G>T		Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.471+89A>G	rs3818190	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*394A>G	rs2295762	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C(p.Leu815Pro)	rs6058694	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*90T>C	rs2295763	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.140+26A>G	rs2295454	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*22A>G	rs2295764	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.719-100C>T	rs2295765	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.3759T>C p.Ser1253=	rs4911231	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.*559_*560insCAA	rs3833768	Вариант неопределенного значения
CBL	ENST00000264033.4:c.*2045A>G	rs1047417	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.*4931T>C	rs2510145	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.*7559C>G	rs1052121	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.*8149A>G	rs11243	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.870-48G>C	rs2511854	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.1095+19G>T	rs2510152	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.*4864_*4863insT	rs572265582	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.*7655A>C	rs1361522685	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.747+74del	rs373788107	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.869+44_869+45insT	rs3842642	Доброкачественный вариант
CBL	ENST00000264033.4:c.*366_*365insGG	rs397958007	Доброкачественный вариант
JAK2	ENST00000381652.3:c.-197T>C	rs2274472	Доброкачественный вариант
JAK2	ENST00000381652.3:c.3059+61_3059+63del	rs3831163	Доброкачественный вариант
JAK2	ENST00000381652.3:c.1514-88G>A	rs7869668	Доброкачественный вариант
JAK2	ENST00000381652.3:c.3188G>A(p.Arg106His)	rs41316003	Доброкачественный вариант
JAK2	ENST00000381652.3:c.489C>T	rs2230722	Доброкачественный вариант
JAK2	ENST00000381652.3:c.2490G>A	rs2230724	Доброкачественный вариант
JAK2	ENST00000381652.3:c.3059+23A>T	rs2274649	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.802-4_802-3del	rs34003473	Вариант неопределенного значения

PTEN	ENST00000371953.3:c.-366_-363del	rs1365232630	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.-366del	rs71022512	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1459del	rs5786797	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Доброкачественный вариант
TET2	ENST00000540549.1:c.5162T>G(p.Leu1721Trp)	rs34402524	Вариант неопределенного значения
TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.993+409_993+410insTT	rs34308401	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.782+92T>G	rs12951053	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.96+41_97-54del	rs59758982	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.782+72C>T	rs12947788	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.376-91G>A	rs2909430	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.672+62A>G	rs1625895	Доброкачественный вариант

В исследуемом образце лимфоцитов крови и ГСК костного мозга Чуп-ина Е.В. обнаружены мутации в генах, вовлеченных в процесс спорадического клонального гемопоэза. Обнаружены десять мутаций гена *ASXL1*. Мутации в этом гене нарушают способность к самообновлению гемопоэтических стволовых клеток. В образце выявлено десять мутаций гена *AKT1*, являющегося внутриклеточным ферментом, одним из трёх членов семейства протеинкиназ В. Киназа *AKT1* является ключевым ферментом сигнального пути PI3K/AKT и вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток. *AKT1* выступает в роли онкогена при многих злокачественных заболеваниях. Обнаружены семь мутаций гена *JAK2*. Мутации в данном гене часто встречаются в миелопролиферативных новообразованиях, где могут являться единственной драйверной мутацией. Известно, что мутации в гене *JAK2* снижают способность к самообновлению отдельных ГСК, но дают преимущество потомкам данных клеток по сравнению с другими клонами. Обнаружены семь мутаций в гене *TP53*, кодирующем белок p53. p53 является фактором транскрипции, который регулирует большое количество генов в ответ на различные клеточные повреждения, включая активацию онкогена, повреждение ДНК и воспаление. Эти факторы активируют p53 посредством посттрансляционных модификаций, которые приводят к увеличению уровня экспрессии белка p53 и трансактивационной активности. Активированный p53 индуцирует остановку роста, апоптоз, репарацию ДНК и дифференцировку в поврежденных клетках для подавления клеточной

трансформации. p53 является критическим регулятором поведения гемопоэтических стволовых клеток, поддерживает состояние покоя ГСК и регулирует их ответ на повреждение ДНК]. p53 активирует транскрипцию генов-мишеней, опосредуя репарацию повреждений ДНК, остановку роста или апоптоз. *TP53* входит в первую пятерку среди генов, имеющих мутации при клональном гемопоэзе. Известно, что распространение клонов с мутациями *TP53* ассоциировано с развитием гематологических новообразований у пожилых людей. Обнаружены пять мутаций гена *PTEN*, которые могут быть ассоциированы с заболеванием, называемым синдромом Коудена. Синдром Коудена повышает риск развития определенных видов рака (рак молочной железы; рак матки (эндометрия); рак щитовидной железы; колоректальный рак (рак толстой и прямой кишки) и образование полипов в толстой кишке; рак почек). Мутации гена *PTEN* также увеличивают риск развития других типов рака. Обнаружены двенадцать мутаций гена *CBL*, кодирующего белок CBL, который представляет собой убиквитин-протеиновую лигазу E3, участвующую в передаче клеточных сигналов и убиквитинировании белка. Известно, что мутации в данном гене вовлечены в ряд раковых заболеваний человека, особенно в острый миелоидный лейкоз. Целесообразно динамическое наблюдение онколога и гематолога. Обнаружены две мутации в гене *TET2*. Клональный гемопоэз, ассоциированный с мутациями в этом гене, резко увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Мутации *TET2* в гемопоэтических стволовых клетках, способствуют самообновлению ГСК, давая им конкурентное преимущество в плане

экспансии по сравнению с другими клонами. Таким образом, мутации в гене *TET2* играют важную роль в развитии как миелоидных, так и лимфоидных злокачественных новообразований. В таблице 10

представлены результаты картирования и профилирования белков иммунома аутологичных ГСК у больного Чупина В.Е. с диагнозом рассеянного склероза.

Таблица 10.

**Результаты картирования и профилирования маркеров клеточной поверхности ГСК Субпопуляции стволовых гемопоэтических клеток Ф.И.О. : Чупин Е.В., 37 лет Рассеянный склероз**

Субпопуляция	Процент клеток	Доноры
CD34 (общее кол-во от ядросодержащих клеток)	0,33	0,4-0,9
В пределах CD34+ клеток		
CD38	80,0	65,0
CD2	3,9	12,0
CD13	87,4	90,3
CD61	1,0	10,6
CD41	12,2	нд
CD19	0,9	2,5
CD123	33,7	76,0
CD33	40,5	67,6
CD81	нд	64,0
CD56	0,3	28,7
CD10	1,7	
CD7	3,0	2,5
CD71	нд	78,7
CD117	73,0	67,6
CD44	49,8	1,0
HLA-DR	97,2	92,9
CD90	4,4	42
CD45	88,0	95
CD133	61,3	90,0

Таким образом, все признаки нейродегенерации у больного с рассеянным склерозом сходны с повреждениями ГСК при других НДБ и эти нарушения имели место у всех других пациентов с РС вошедших в исследование (рисунок 4 , таблица 10)

Анализируя полученные данные мы определили основные драйверные гены клональности, основываясь на частоте встречаемости эти мутаций у пациентов в крови с прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием (Таблица 11).

Таблица 11.

**Частота наибольшей встречаемости (в процентах) мутаций генов клональности у 25 пациентов с нейродегенеративными болезнями**

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности	Встречаемость (%) драйверной мутации
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Патоспецифический вариант	100
AKT1	ENST00000554581.1:c.287+30A>G	rs2494735	Доброкачественный вариант	60
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Доброкачественный вариант	60
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C(p.Leu815Pro)	rs6058694	Часто встречаемый вариант	60
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C:exon13:p.L815P	rs6058694	Непатогенная мутация	40
JAK2	ENST00000381652.3:c.2490G>A	rs2230724	Непатогенная мутация	50
JAK2	ENST00000381652.3:c.489C>T	rs2230722	Непатогенная мутация	50

PTEN	ENST00000371953.3:c.802-3_802-2insT	rs3400347 3	Вариант неопределенного значения	40
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1516T>C	rs701848	Доброкачественный вариант	40
PTEN	ENST00000371953.3:c.-366del	rs7102251 2	Часто встречаемый вариант	60
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1457_*1459del	rs5786797	Непатогенная мутация	40
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Часто встречаемый вариант	60
TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Часто встречаемый вариант	60
TP53	ENST00000269305.4:c.993+409_993+410ins TT	rs3430840 1	Часто встречаемый вариант	60

Мы показали, что мутации гена клоальности АКТ1 в виде нуклеотидной замены ENST00000554581.1:c.46+42T>C в ДНК костного мозга и лимфоцитах периферической крови имели место в 100% наблюдений, что нуждается в дополнительной проверке данной мутации как драйверной при большинстве НДБ.

#### Обсуждение полученных результатов.

На конкретных клинических примерах 25 -ти пациентов с разными НДБ и сравнении их с данными 54 здоровых доноров и 62 больных с БАС, проходивших лечение в нашей клинике мы показали, что при прогрессировании этих заболеваний значительную роль в их патогенезе играет формирование патологического КГ, который в каждом конкретном случае имеет определенный набор ДСМ и определенные драйверные мутации генов клоальности, которые, по нашему мнению, являются запускающим и поддерживающим заболевание молекулярно-биологическим процессом патогенеза. У всех этих пациентов с прогрессированием болезни имеет место молекулярно-биологическое повреждение структуры собственной ГСК. Ранее мы не нашли в доступной нам литературе ссылок на наличие подтвержденного феномена клоальности при различных НДБ человека.

Известно, что КГ обусловлен накоплением дополнительных соматических мутаций (ДСМ) в долгоживущих клетках организма (нервных клетках, тканеспецифических стволовых клетках, мышечных клетках и т.д.) и в первую очередь в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК). Challen G.A. and M.A. Goodell (2020) утверждают, что недавнее открытие широкой распространенности клоального кроветворения изменило представление гематологов, онкологов и других врачей о ГСК. Хотя колебания активности клонов стволовых клеток (СК) давно известны, в целом вклад ГСК в выработку крови считался довольно стабильным при отсутствии явных заболеваний, таких как лейкомия или недостаточность КМ. По сути, КГ является результатом конкуренции

долгоживущих кроветворных СК в КМ (Challen G.A. and Goodell M.A., 2020).

Клоальное кроветворение относится к любому состоянию клоальной экспансии в кроветворной системе. Рак крови, такой как хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) или миелодиспластический синдром (МДС), является типичным примером клоального кроветворения. Однако те же самые мутации, обнаруженные при этих видах рака, также наблюдаются у значительной части здорового пожилого населения. Чтобы отличить наличие этих мутаций в незлокачественных условиях от злокачественного клоального кроветворения, был введен термин *клоальный гематопоз с неопределенным потенциалом* (CHIP) (Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al., 2015). CHIP определяется наличием связанной с раком соматической мутации в крови или костном мозге у лиц без известных гематологических раковых заболеваний или других клоальных состояний, таких как моноклоальная гаммапатия.

Считается, что КГ развивается с возрастом в течение очень длительного периода времени, аналогично марафонскому забегу. Подобные ассоциации пришли по поводу КГ к G.A. Challen and M.A. Goodell (2020), которые для иллюстрации и лучшего понимания проводят аналогию КГ на примере марафона. «В марафоне, который начинается с изначально хорошо подобранных бегунов, небольшое преимущество в выносливости может окупиться, в то время как бегун, который тратит большое количество энергии на ранней стадии, может не продержаться долго. Точно так же бегуны, получившие травмы, выбывают из игры. В долгой гонке, в игру могут вступить многие второстепенные факторы, включая психологию, погоду и местность. Шанс всегда играет определенную роль, и, наконец, вероятность победы также зависит от количества соревнующихся бегунов».

Однако такой подход к КГ не объясняет наличие драйверных мутаций в генах клоальности

у молодых людей при большинстве аутоиммунных, нейродегенеративных и онкологических БЦ, которые мы также обнаружили у наших пациентов ( Брюховецкий А.С.,2023). Поэтому механизм накопления критического количества драматических ДСМ в ГСК необязательно обусловлен только исключительно возрастом. В его основе лежат и другие механизмы формирования КГ. Они подробно обсуждены и исследованы в работе Grant A. Challen and Margaret A. Goodell (2020). Эти исследователи приводят типичное долевое участие генов клональности при старении (Рисунок 5). Сравнивая доли распределения мутаций в генах клональности у пожилых людей и стариков с долей распределения мутаций при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний становится очевидно, что это совсем разные болезни, хотя и те и другие зависят от возраста людей (возрастзависимые).

Различные мутации генов клональности доминируют в инициации, формировании и прогрессировании этих клинических состояний и наше исследование это полностью подтверждает. Прогрессирование системного процесса старения и процесса нейродегенерации на уровне генома представляют собой совсем разные молекулярно-биологические процессы, при их внешней схожести клинических проявлений и возраст-ассоциированности. На уровне протеома это также принципиально различные молекулярно-биологические явления по белковой структуре.

Доминирующими мутациями генов клональности при старении были DNMT3A (48,3%) и TET2 (15,5%), а при нейродегенеративном процессе доминирующими мутациями генов клональности были мутации генов CBL (18,3%), мутации гена AKT1 (16,5%) и мутации гена ASXL1 (14,7%). Но каким образом, выявленный нами КГ при всех НДБ, обеспечивает запуск и прогрессирование НДБ? Установленные нами факты патологической клональности гемопоэза при прогрессировании различных НДБ очень логично укладывается в «запускающее молекулярно-биологическое начало» «клинической оси нейродегенерации», предложенной консорциумом американских ученых (Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al.,2022). Иницирующими и поддерживающими событиями нейродегенерации является формирование патологических клонов ГСК, формирование их доминирования в гемопоэзе и постепенного расширения в системе кроветворения, подавления (ингибирования) других 100 000- 200 000 эмбрионально заложенных практически здоровых клонов ГСК костного мозга и постоянная целенаправленная репродукция и миграция активированных ИКК крови агрессивных к нервной ткани ГМ и СМ и способных бесконечно долго поддерживать системное нейровоспаление в нервной ткани мозга.

По-видимому, именно КГ является основным иницирующим и системообразующим механизмом начального этапа клинической оси нейродегенерации, описанной консорциумом

американских ученых (Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al., 2022). Большой научный коллектив американских исследователей из разных Университетов США, Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al.(2022) определили несколько, так называемых, общих механистических областей сосредоточения, которые могут обеспечить потенциальные паннейродегенеративные терапевтические стратегии. К ним они отнесли: факторы окружающей среды, нейровоспаление, метаболический стресс, нейроваскулярную связь и генетический вклад в развитие заболевания. Казалось бы все верно! Но мы полагаем, что в этих стройных научных построениях имеет место системная фундаментальная методологическая ошибка! Факторы окружающей среды, как основной иницирующий момент болезни не являются звеном патогенеза, это возможный этиологический фактор, но не молекулярный механизм патогенеза НДБ! А в остальном, несомненно, они правы в своих выводах и суждениях. Также, американские исследователи не ответили на самые главные, поставленные ими же самими, вопросы о молекулярно-биологических событиях, запускающих (продегенеративные), катализирующих и поддерживающих нейродегенерацию! Это самые главные аспекты патогенеза этих болезней, так как все выявленные ими различные механистические сосредоточения (генетический вклад, нейровоспаление, метаболический стресс, формирование патологических белков, сосудистое повреждение и т.д.) это не причины болезни, а ее закономерное следствие. Нейродегенерация включает сложные взаимодействия между соседними клетками и их аксональными проекциями; нейроны имеют как проксимальные, так и дистальные области, которые имеют различное клеточное окружение и, в свою очередь, различные механизмы патологии (Mullin S., Schapira A.H.,2015). Кроме того, ЦНС не всегда действует изолированно; периферическая нервная система (ПНС) и периферическая иммунная система, также как и сосудистая система все чаще становятся активными участниками дегенерации ЦНС (Liesz A., 2019). Что же является первопричиной системной нейродегенерации? Давайте еще раз внимательно посмотрим на строгие и научно обоснованные рассуждения консорциума американских ученых! Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al. (2022) четко и строго определили клиническую ось развития нейродегенерации: *активированные иммунные клетки запускают активацию глиальных клеток, астроцитов и микроглии, что приводит к хроническому нейровоспалению, оксидативному стрессу, метаболическим и сосудистым повреждениям, накоплениям патологических белков внутри клетки и в межклеточном пространстве нервной ткани и как следствие - дегенерация нейронов*. А что же вызывает активацию большинства иммунокомпетентных клеток (ИКК) иммунной системы? Почему при длительности жизни активированных ИКК не более

80-120 дней процесс нейродегенерации длится годами и приводит к смерти человека? Что является «костром», который постоянно «подогревает» высокий уровень активации ИКК в каждом их новом поколении? Почему с естественной смертью короткоживущих активированных ИКК болезнь не прекращается? Ответ банален: это наличие КГ при всех НДБ и мы впервые это показали и доказали на наших клинических примерах генетических и протеомных исследований.

Известный американский специалист в области КГ S. Jaiswal (2020) в своем аналитическом обзоре о CHIP показал, что соматические мутации со временем накапливаются во всех клетках организма, что подтвердили и другие исследователи (Welch J.S., Ley T.J., Link D.C., et al., 2012; Alexandrov L.B., Jones P.H., Wedge D.C., et al., 2015; Martincorena I., Campbell P.J., 2015; Blokzijl F., de Ligt J., Jager M., et al., 2016; Hoang M.L., Kinde I., Tomasetti C., et al., 2016). Эти мутации чаще всего представляют собой замены оснований (известные как однонуклеотидные варианты [SNV]), небольшие вставки или делеции (indels) или изменения числа копий больших хромосомных областей (известные как структурные варианты [SV]). По оценкам, ГСК приобретают примерно 20 соматических мутаций в год во всем геноме (Lee-Six H., Øbro N.F., Shepherd M.S., et al., 2018 ; Osorio F.G., Rosendahl Huber A., Oka R., et al., 2018)-и примерно 0,1 мутации в год в экзонах, кодирующих белок (Welch J.S., Ley T.J., Link D.C., et al., 2012), подавляющее большинство из которых являются SNV. В костном мозге только долгоживущие ГСК обладают способностью к самообновлению на протяжении всей жизни организма (Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L., 2001). Поэтому в большинстве случаев только мутации, возникающие в ГСК, сохраняются на протяжении всей жизни человека. Учитывая, что на человека приходится от ~50 000 до ~200 000 ГСК, ожидается, что к 70 годам у людей будет от 350 000 до 1 400 000 кодирующих мутаций в пуле ГСК. Если хотя бы одна из этих мутаций способна обеспечить селективное преимущество в отношении ГСК, в котором она возникает, клональная экспансия в крови должна быть обычным явлением при старении (Jaiswal S., Ebert V.L., 2019) и возникновении других болезней цивилизации (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023), в том числе и при НДБ. Действительно, это явление, называемое клональным гематопозом, тесно связано со старением и показано в нескольких исследованиях у лиц, не отобранных для изучения гематологических нарушений (Xie M., Lu C., Wang J., et al., 2014; Genovese G., Köhler A.K., Handsaker R.E., et al., 2014; Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., et al., 2014; McKerrell T., Park N., Moreno T., et al., 2015; Buscarlet M., Provost S., Zada Y.F., et al., 2017; Acuna-Hidalgo R., Sengul H., Steehouwer M., et al., 2017; Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M., et al., 2017).

В большинстве исследований мутации, используемые для определения клонального кроветворения, аналогичны мутациям, обнаруживаемым при гематологическом раке (Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., et al., 2014; Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M., et al., 2017). Наиболее часто мутирующие гены в клональном кроветворении включают DNMT3A, TET2, ASXL1, JAK2, TP53 и SF3B1, которые также часто мутируют при остром миелоидном лейкозе (Ley T.J., Miller C., Ding L., et al., 2013; Lindsley R.C., Mar B.G., Mazzola E., et al., 2015), миелодиспластическом синдроме (МДС) (Bejar R., Stevenson K., Abdel-Wahab O., et al., 2011; Papaemmanuil E., Gerstung M., Malcovati L., et al., 2013) и миелолифолиферативных новообразованиях (МЛН) (Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J. et al., 2013). Следовательно, неудивительно, что у людей с КГ эти виды рака развиваются с большей скоростью, чем у людей без мутаций (Genovese G., Köhler A.K., Handsaker R.E., et al., 2014; Abelson S., Collord G., Ng S.W.K., et al., 2018; Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., et al., 2014; Desai P., Mencia-Trinchant N., Savenkov O., et al., 2018; Bolton K.L., Ptashkin R.N., Gao T. et al., 2019). Однако мутации, вызывающие клональное кроветворение, также могут быть обнаружены в циркулирующих иммунных клетках, таких как гранулоциты, моноциты и лимфоциты. Это открытие повышает вероятность того, что клональное кроветворение может привести к измененным иммунным ответам, которые потенциально могут влиять на многие болезни цивилизации и старения. Поэтому, центральной задачей авторов этой работы было получение доказательств самого научного факта существования клонального гематопоза при различных нейродегенеративных болезнях и теоретическое обоснование наличия факта патологической клональности гематопоза как фундаментального первопричинного (запускающего) и поддерживающего прогрессирование НДБ, молекулярно-биологического события для возникновения и прогрессирования большинства НДБ у человека.

Без устранения КГ остановить прогрессирование НДБ и профилактировать ее рецидив даже теоретически не возможно. Основываясь на имеющихся собственных данных по КГ при аутоиммунных, онкологических и наследственных заболеваниях описанной в нашей монографии (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023), мы полагаем, что реституционные механизмы саногенеза в поврежденных органах и тканях достаточно жестко завязаны на кроветворение и иммунитет. Именно системообразующая и регуляторная, управляющая роль ГСК формирует реституционный саногенетический механизм восстановления поврежденных органов и тканей. Если в организме эукариот существует поликлональность гематопоза (работают все или большинство существующих

клонов ГСК), то саногенетические механизмы организма работают исправно и четко. Поликлональность кроветворения обеспечивает постоянную замену или ремонт пострадавших специализированных клеток крови и реставрацию специализированных дифференцированных клеток органов и тканей (Jaiswal S.,2020). Чем больше клонов ГСК участвуют в процессе формирования пула всех 36 миллиардов циркулирующих в организме клеток крови, тем меньше шансов возникновения НДБ или нарушений саногенеза. При нормально работающей иммунной системе и поликлональности кроветворения накопление патологических белков в тканях, в том числе и нервной ткани, не возможно по определению.

Много лет в иммунологии, в онкологии и в гематологии существовала догма о том, что ГСК это всего лишь клетки-родоначальницы всех клеток крови и иммунитета (Ширин А.Д., Баранова О.Ю., Френкель М.А. с соавт., 2023). Репродукция новых клеток крови считалась их главной и основной функцией в организме. Других функций у них в организме якобы не было предусмотрено природой в принципе! Считалось, что они способны из одной клетки восстановить весь многомиллиардный клеточный пул крови, но никаких управляющих и регуляторных функций у них нет (Тулицын Н.Н., Чулкова С.В., Шолохова Е.Н. с соавт.,2019). За последние десятилетие накоплено много важных научных фактов о том, что ГСК это не только прародительницы всех клеток крови, но ГСК, образно выражаясь, это главные «композиторы», «дирижеры» и «оранжировщики» в «оркестре всех существующих иммунных реакций», происходящих в организме человека и животных (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А.,2023). Все 230 известных типов клеток организма человека (Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al.,2003) находятся к ним в зависимых и управляемых ими клеточных подсистемах. ГСК являются главными регуляторными и системообразующими структурными элементами организма, формируя в конкретных условиях, необходимое количество требуемых регуляторных, киллерных и цитотоксических клеток крови в ответ на появление в организме патогена (онкогена, вируса, бактерию, простейшего и др.) и обеспечивают основную иммунную память организма (B. de Laval, J. Maurizio, P.K. Kandalla et al., ,2020). ГСК являются самыми медленными клетками в организме человека и животных. Клеточный цикл ГСК в организме человека составляет 360 дней. Клеток с более медленным клеточным циклом в организме человека в норме нет (Белушкина Н.Н., Хомяков Ю.Н.,2009). Как говорил основоположник кибернетики и математической теории систем великий математик Норберт Винер: «Управляющей в любой самой сложной системе является самая медленная фаза» (N.Wiener,1989). Это положение «работает» всегда во всех химических, биохимических, физических и математических системах и сегодня не подлежит обсуждению в математической теории систем

(Колмагоров А.Н.,2023). Поэтому ГСК, в иерархии всех клеток организма, занимает самое верхнее доминирующее положение и все клетки тела находятся к ней в подчиненной зависимости. Аналогией ее работы в живых системах является роль и место пчеломатки в улье пчел или царицы в муравейнике или термитнике. Если пчеломатка решит покинуть улей, то весь рой улетит вместе с ней и его не удержать.

ГСК это теоретически «бессмертные» клетки или точнее самые долгоживущие клетки в организме, как и нейроны головного и спинного мозга. Расчеты выдающегося российского математика профессора Галушкина А.И. (не опубликованы с его смертью) с использованием нейрокомпьютерной сети еще в 2010 году показали, что только нейроны и ГСК из всех клеток организма способны теоретически прожить до 1000 лет. Это полностью согласуется с их миссией в организме: количество нейронов определяет структуру сознания и личности, а количество ГСК определяет существование всей существующей иерархии клеток в организме и возможность сформировать иммунный надзор и контроль, организовать системный защитный иммунный ответ организма (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А.,2023).

Таким образом, наши скромные геномно-протеомные исследования позволяют ответить на значительные пробелы в наших знаниях о механизмах НДБ, сформулированные американскими исследователями (Wareham L.K., Liddelow S.A., Temple S. et al., 2022) по ряду фундаментальных научных положений: (i) клональность кроветворения является общим молекулярно-биологическим событием на ранних стадиях прогрессирования заболевания всех НДБ, т. е. КГ определяет все запускающие события, которые перевешивают чашу весов в каскаде усиления, приводящем к нейродегенерации, (ii) КГ определяет весь спектр событий в прогрессировании болезни, которые катализируют уже существующие нейродегенеративные события, (iii) Главным типом клеток задействованных в прогрессировании НДБ являются аутологичные ГСК, (iv) общими патологическими конечными точками НДБ являются ДСМ генов клональности ГСК и клеток крови, т. е. мониторингом динамики ДСМ ГСК и клеток крови мы можем поддержать - отслеживание этих событий для предотвращения или замены пораженной ткани и, наконец, (v) Именно КГ обеспечивает и поддерживает события, которые являются про-дегенеративными и только после его блокирования и устранения возможен запуск репаративных или даже прорегенеративных процессов восстановления поврежденной нервной ткани при НДБ. При этом, формирование клонального гемопоэза (КГ) при НДБ рассматривается нами как главное молекулярно-биологическое событие, инициирующее и поддерживающее патогенез НДБ, а их неврологические проявления это не причина болезни, а следствие и исход

иммуноопосредованного воздействия активированных иммунокомпетентных клеток (ИКК) крови на клетки нервной ткани мозга, приводящее к прогрессированию механизмов нейровоспаления и нейродегенерации

#### **Заключение**

В данной статье мы впервые на небольшом клиническом материале продемонстрировали наличие научного факта - клонального гемопоэза при НДБ. Мы впервые на практике у пациентов с различными НДБ доказали его фундаментальную основу для возникновения и течения болезни. Именно клональный гемопоэз определяет события инициации и прогрессирования патогенетических механизмов НДБ человека. Впервые научно обосновано предположение о том, что этот установленный научный феномен КГ действительно является определяющим и системообразующим молекулярно-биологическим событием, инициирующим нейродегенерацию и обеспечивающим её прогрессивность. Несомненно эти работы требуют масштабирования и большей выборки больных с НДБ. В процессе жизни человека и животных или стрессового воздействия окружающей среды происходит накопление достаточно большого количества ДСМ в долгоживущих клеточных системах и во всех стволовых клетках. Часть этих ДСМ в таких долгоживущих клетках как ГСК теоретически может становиться драйверными и драматическими и приводить к формированию КГ. В крови формируется один (моноклональность) или несколько десятков доминирующих клонов кроветворения (олигоклональность), которые «выигрывают соревнование» среди других стволовых кроветворных клеток (Jaswal S.,2020). Они получают приоритет в репродукции клеток крови в КМ, регуляторные и управляющие функции, так как их клеточный цикл становится самым большим и самым медленным среди других 100 000 -200 000 клонов ГСК КМ. Постепенно расширяясь в объеме, потомки ГСК и гемопоэтических предшественников доминирующего клона (клонов) кроветворения вытесняют иммунокомпетентные клетки (ИКК) других клонов во всей циркулирующей крови и тканях организма человека и формируют при НДБ их патологическую активность против иммунных клеток нервной ткани мозга (глиальных клеток, астроцитов и микроглии). Бывает, что количество ИКК доминирующего клона (клонов) ГСК в общей циркуляции клеток крови достигает до 70%, а иногда до 90% при разных НДБ. Именно они начинают поддерживать нейровоспаление в нервной ткани головного и спинного мозга и патогенез НДБ. Поэтому, клональный гемопоэз мы рассматриваем как геномно-постгеномное заболевание собственных ГСК, главный фундаментальный инициирующий процесс формирования этиопатогенеза большинства иммуноассоциированных НДБ и одной из центральных терапевтических молекулярно-биологических мишеней в инновационных

стратегиях лечения НДБ. Возможность блокировки клонального гемопоэза может стать главной целью лечения большинства НДБ.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность специалистам отдела иммунологии МРНЦ им .Ф. Цыба -Филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (г.Обнинск, Россия) за подготовку проб ГСК костного мозга на клеточном сепараторе CliniMax™ для полноэкзомного секвенирования 22 000 генов и анализа мутаций генов клональности , а также благодарят сотрудников генетической лаборатории НИИ онкологии им А.П.Герцена-филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (г. Москва, Россия).

**Конфликт интересов.** Конфликта интересов не существует.

**Исследование выполненное** на частные финансовые пожертвования АО Клинический госпиталь «НейроВита» (г. Москва, Россия).

#### **Литература:**

- Брюховецкий А.С., Шурдов М.А. Гемопоэтическая стволовая клетка в патогенезе болезней цивилизации, ее диагностические возможности и биотерапевтический потенциал .-[б.м.]: Издательские решения,2023.- 486 с.
- Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States// N Engl J Med. -2013.-Vol.368.-P.1326–34.
- Bryukhovetskiy A.S., Bryukhovetskiy I.S., Grivzova L.Y. and Sharma H.S. Is the ALS a motor neuron disease or the hematopoietic stem cell disease?// Progress in Brain Research / Neuropharmacology of Neuroprotection, Chapter 8.- ISSN 0079-6123, <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.09.006> © 2020 Elsevier B.V. – P.381-396
- (WHO) WHO. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. -2017.
- Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkman J., Schrag A.E. and Lang A.E. Parkinson disease// Nat Rev Dis Primers. 2017.- Vol.3.-P.17013.
- Mullin S., Schapira A.H. Pathogenic mechanisms of neurodegeneration in Parkinson disease // Neurol Clin. 2015;33:1–17.
- Power M.C., Mormino E., Soldan A., James B.D., Yu L., Armstrong N.M., Bangen K.J., Delano-Wood L., Lamar M., Lim Y.Y., Nudelman K., Zahodne L., Gross A.L., Mungas D., Widaman KF and Schneider J. Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia // Ann Neurol,2018 Vol. 84.-P.10–22.
- Liesz A. The vascular side of Alzheimer's disease// Science. -2019.-Vol.365.-P.223–4.
- Piller Ch. Blots on a field? A neuroscience image sleuth finds signs of fabrication in scores of Alzheimer's articles, threatening a reigning theory of the disease // Science.- Vol. 377.- Issue 6604 .-doi.org/10.1126/science.add9993
- Wareham L.K., Liddel S.A., Temple S., Benowitz , Di Polo A., Wellington C., J.L. Goldberg et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms

- and strategies for new treatments// *Molecular Neurodegeneration*.- Vol. 17, Article N 23 (2022) <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00524-0> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650442/>
- Mitchell E., Chapman M.S., Williams N. et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan // *Nature*.-2022.- Vol. 606, pages343–350 <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04786-y> <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04786-y#auth-Emily-Mitchell>
- Jaiswal S. Clonal hematopoiesis and nonhematologic disorders// *Blood*.- 2020 Oct 1; 136(14): P.1606–1614. doi: 10.1182/blood.2019000989 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736379/>
- Siddhartha Jaiswal<sup>1</sup>, Benjamin L Ebert<sup>2,3</sup> Clonal hematopoiesis in human aging and disease *Science*. 2019 Nov 1;366(6465):eaan4673.-doi: 10.1126/science.aan4673. DOI: 10.1126/science.aan4673 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672865/>
- Kar S.P., Quiros P.M., Gu M. *et al.* Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis// *Nat Genet*.-2022 ,Vol. 54.-P. 1155–1166 . <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01121-z> <https://www.nature.com/articles/s41588-022-01121-z#article-info>
- Tsai F.D. and Lindsley R.C. Clonal hematopoiesis in the inherited bone marrow failure syndromes// *Blood*. 2020 Oct 1.-Vol. 136(14):-P.1615–1622. Prepublished online 2020 Jul <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530647/>
- Fabre M.A., de Almeida J.G, Fiorillo E. et al. The longitudinal dynamics and natural history of clonal haematopoiesis// *Nature*.- 2022 Jun;606(7913):335–342. doi: 10.1038/s41586-022-04785-z. Epub 2022 Jun 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650444/>
- Pan Yu, Gu Z, Lyu Y., Yang Yi, Chung M., Dr. Pan X., and Sa Cai Link between senescence and cell fate: Senescence-associated secretory phenotype (SASP) and its effects on stem cell fate transition//*Rejuvenation Research*.-2022 ,Vol. 25, No. 4 Published Online:4 Jun 2022<https://doi.org/10.1089/rej.2022.0021> 10.1038/s41586-022-04785-z. Epub 2022 Jun 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650444/>
- Piller Ch. Research backing experimental Alzheimer’s drug was first target of suspicion// *J. Science Vol.*, 377, ISSUE 6604 22 Jul. 2022.-P.363
- Welch J.S., Ley T.J., Link D.C. ,Miller C.A. et al. The Origin and Evolution of Mutations in Acute Myeloid Leukemia//*Cell*,-2012,Vol.150.-Issue 2.-P.264-278 DOI :<https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.023>
- Alexandrov L.B., Jones P.H., Wedge D.C., et al. Clock-Like Mutational Signatures Are Present in Human Cancers// *Cancer Discov* .-2016, Vol 6 (1): OF19. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-RW2015-226>
- Ширин А.Д., Баранова О.Ю., Френкель М.А., Мисюрин В.А., Палладина А.Д., Тупицын Н.Н. Современные проблемы диагностики и дифференциальной диагностики миелодиспластических синдромов. Краткий обзор литературы// *Журнал Иммунология гемопоза*.- Том: 21, Номер: 1-2.-2023.- С.34-63
- Тупицын Н.Н., Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Грищенко Н.В., Купрышина Н.А., Чернышева О.А., Колбацкая О.П., Френкель М.А. Стволовые гемопоэтические и опухолевые клетки в костном мозге онкологических больных // *Отчет Минздраву России* .-2019.- № АААА-А16-116122210071-4, 47 с. <https://istina.msu.ru/profile/Tupitsyn/>
- Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. *Molecular biology of the cell*. 4th edn. // *Ann Bot*. 2003 Feb, Vol. 91(3).-P. 401. doi: 10.1093/aob/mcg023
- de Laval B., Maurizio J., Kandalla P.K. et al. C/EBPβ-Dependent Epigenetic Memory Induces Trained Immunity in Hematopoietic Stem Cells// *Cell Stem Cell*.- 2020, May 2020,Vol. 7;26(5) .-P.657-674.e8. doi: 10.1016/j.stem.2020.01.017. Epub 2020 Mar 12.
- Norbert Wiener*. *The Human Use of Human Beings*. — London: Free Association Books, 1989. — ISBN 1-85343-075-7.
- Колмогоров А. Н. Об истории, филологии, кибернетике .-Изд-во МЦНМО, 2023.-272 с.

Рисунки к статье А.С. Брюховецкого, Шаталова П.А., Гривцовой Л.Ю. «КЛОНАЛЬНОЕ КРОВЕТВОРЕНИЕ КАК ОСНОВНАЯ СИСТЕМООБРАЗУЮЩАЯ ПРИЧИНА И ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ МОЛЕКУЛЯРНО – БИОЛОГИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВНАЯ МИШЕНЬ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ СТРАТЕГИЙ ИХ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ»

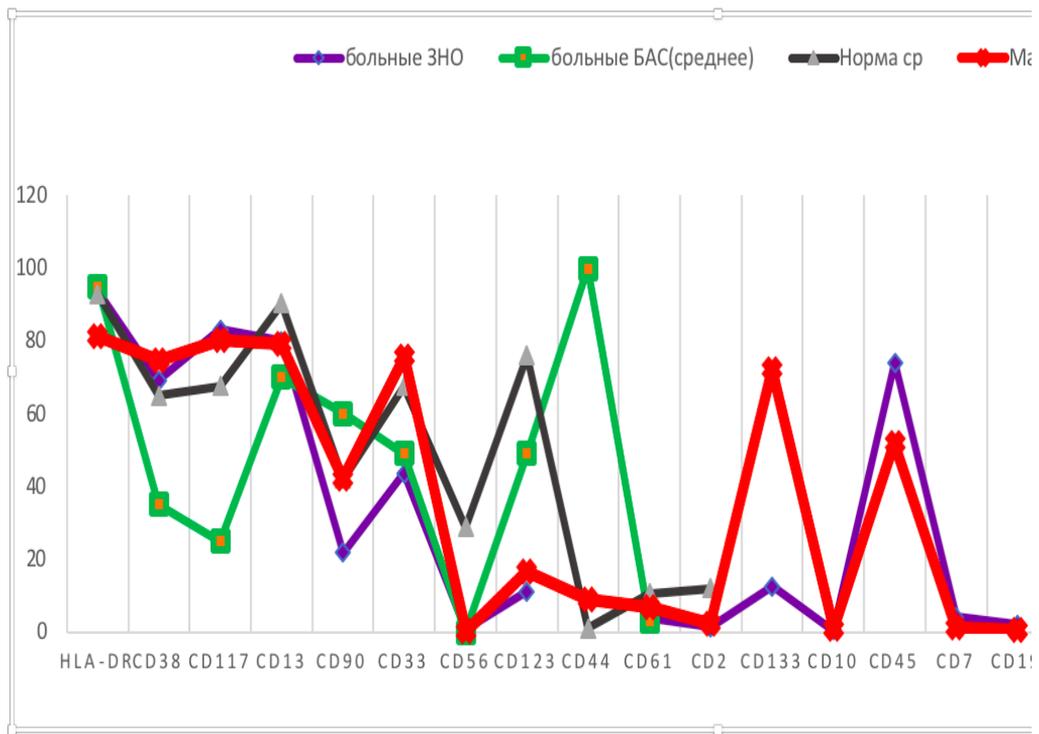


Рисунок 1. Иммунофенотипический профиль мембранных антигенов ГСК (CD34+ CD45-) у различных онкологических больных, больных с нейродегенеративными болезнями, донорами и обследуемым М-вым В.И.

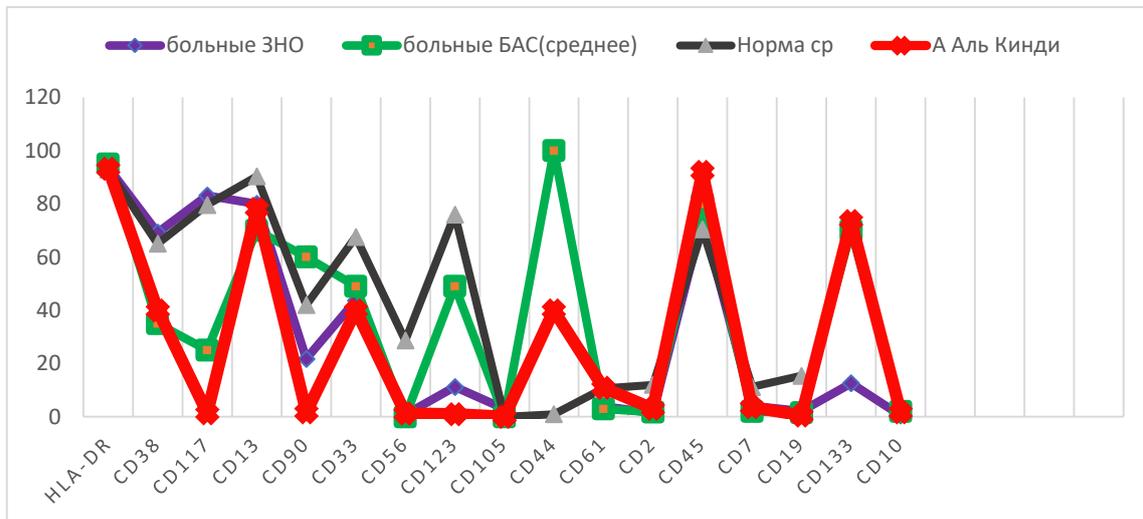


Рисунок 2. Иммунофенотипический профиль мембранных антигенов ГСК (CD34+ CD45+) у различных онкологических больных, больных с нейродегенеративными болезнями и донорами и обследуемым А.Аль К-и, 35 лет

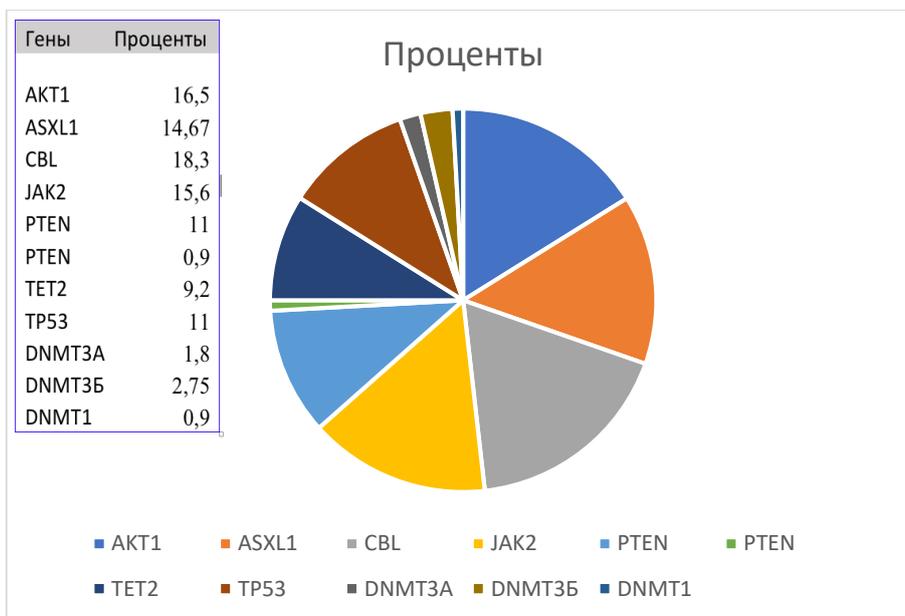


Рисунок 3. Доля распространенных мутаций клонального гемопоэза (КГ) у 10 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом у которых можно идентифицировать драйверные гены. Они варьируются от исследования к исследованию, но указаны общие пропорции.



Рисунок 4. Иммунофенотипический профиль мембранных антигенов ГСК (CD34+ CD45+) у различных онкологических больных, больных с нейродегенеративными болезнями и донорами и обследуемым Чупиным Е.В. , 37 лет с рассеянным склерозом

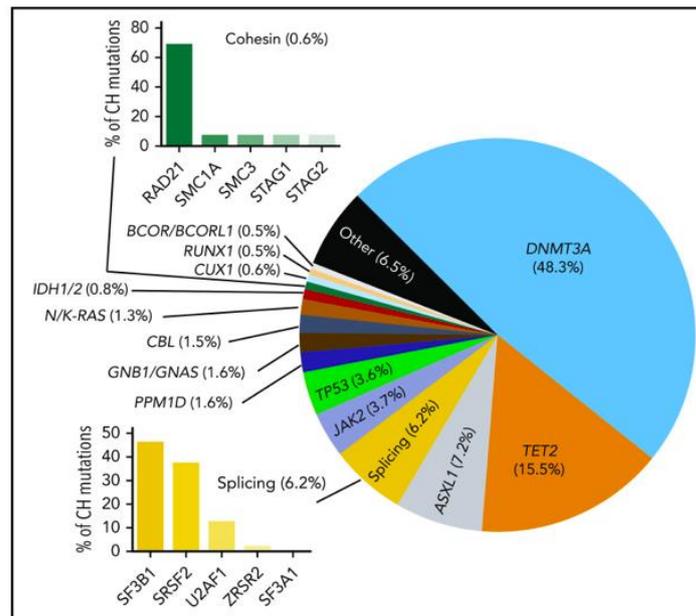


Рисунок 5. Доля распространенных мутаций клонального гемопоэза (CH) у пожилых людей и стариков, у которых можно идентифицировать драйвер. Они варьируются от исследования к исследованию, но указаны общие пропорции (цит. по G.A. Challen and M.A. Goodell, 2020)

#### Сведения об авторах.

**Брюховецкий Андрей Степанович** доктор медицинских наук, профессор, врач-невролог и Генеральный директор АО Клинический госпиталь «НейроВита» г. 121359 г. Москва ул. Маршала Тимошенко дом 7 стр 1; тел. +7(903)797-06-58

Электронная почта: neurovita-as@mail.ru

**Шаталов Петр Алексеевич** кандидат биологических наук Руководитель лаборатории медицинской генетики, Московский НИИ онкологии им А.П.Герцена - филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд д.3 тел. +7 (926) 880-23-94 Электронная почта: shatalov.peter@mail.ru

**Гривцова Людмила Юрьевна** кандидат медицинских наук, доктор биологических наук, Руководитель лаборатории иммунологии Медицинский научный радиологический центр им А.Ф. Цыба - филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России, 249036, г. Обнинск, Калужской области, ул Королева дом 4

Тел. +7 (9126) 818-44-87. Электронная почта:

1. **Bryukhovetskiy Andrey Stepanovich** Doctor of Medical Sciences, Professor, neurologist and General Director of JSC Clinical Hospital "NeuroVita" 121359 Moscow st. Marshal Timoshenko building 7 / 1; tel. +7(903)797-06-58

2. **Shatalov Petr Alekseevich** Candidate of Biological Sciences Head of the laboratory of medical genetics, Moscow Research Institute of Oncology named after A.P. Herzen - branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 125284, Moscow, 2nd Botkinsky proezd, 3 tel. +7 (926) 880-23-94 Email: shatalov.peter@mail.ru

3. **Gritsova Lyudmila Yuryevna** Candidate of Medical Sciences, Doctor of Biological Sciences, Head of the Immunology Laboratory, Medical Scientific Radiological Center named after A.F. Tsyba - branch of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, 249036, Obninsk, Kaluga region, Koroleva street, building 4

Tel. +7 (9126) 818-44-87.

УДК 616.379-008.64

**АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ СТОПЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ****Чебураков Б.Ю.***ГБУЗ «Городская поликлиника №8 города Краснодар» МЗ РФ,  
Россия, 350077, ул. 3-я Целиноградская, дом 1***OUTPATIENT TREATMENT OF TROPHIC FOOT ULCERS IN DIABETES MELLITUS****B.Yu. Cheburakov***SBHI "City Clinic No. 8 of the City of Krasnodar" of the  
Ministry of Health of the Russian Federation,  
Russia, 350077, st. 3rd Tselinogradskaya, building 1***АННОТАЦИЯ**

Рассматривается задача диагностики и лечения трофических язв стопы при сахарном диабете в амбулаторных условиях. Рассмотрены и проанализированы доступные в поликлинике диагностические возможности при диабетической стопе. Предлагается комплексный метод лечения трофических язв стопы при сахарном диабете. Определены сроки терапии каждым компонентом. Описанный в статье метод лечения трофических язв стопы при сахарном диабете может быть полезен как врачам поликлинического звена, так и врачам стационаров. Проведен анализ отдаленных последствий предложенного курса диагностики и лечения.

**ABSTRACT**

The problem of diagnosing and treating trophic foot ulcers in diabetes mellitus on an outpatient basis is considered. The diagnostic options available in the clinic for diabetic foot are reviewed and analyzed. A comprehensive method for the treatment of trophic foot ulcers in diabetes mellitus is proposed. The duration of therapy for each component has been determined. The method of treating trophic foot ulcers in diabetes mellitus described in the article can be useful for both outpatient doctors and hospital doctors. An analysis of the long-term consequences of the proposed course of diagnosis and treatment was carried out.

**Ключевые слова:** диабетическая стопа, трофические язвы, сахарный диабет, диагностика, лечение.

**Keywords:** diabetic foot, trophic ulcers, diabetes mellitus, diagnosis, treatment.

Сахарный диабет (СД) стойко занимает третье место по частоте встречаемости среди населения земного шара после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний и имеет тенденцию к удвоению каждые 10–15 лет [8]. Затраты на лечение осложнений сахарного диабета превалируют в общей стоимости лечения.

Синдром диабетической стопы (ДС) поражает около 8-10% от общего числа пациентов страдающих сахарным диабетом. С учетом более позднего начала заболевания, синдром ДС в 10 раз чаще развивается у лиц при 2 типе СД и нередко отмечается уже в дебюте болезни. По меньшей мере у 47% больных лечение начинается позднее возможного, а следствием этого являются ампутации нижних конечностей (АНН), наличие которых ассоциируется с более агрессивным течением СД, что увеличивает смертность больных в 2 раза и повышает дальнейшую стоимость лечения и реабилитации больных в 3 раза. В 85 % случаев ДС представлена язвами стоп разной тяжести, до 47% госпитализаций больных СД связано с поражениями стопы [6, 7].

Значительную долю среди пациентов сахарным диабетом второго типа составляют люди пожилого возраста. Значительное снижение качества жизни пожилых больных, тяжелейшие осложнения, связанные с поражением сердечно-сосудистой и нервной систем, ранняя инвалидизация и высокая смертность требуют

дальнейшего совершенствования амбулаторнополиклинической помощи [5].

Общие прямые медицинские затраты на лечение СД2, его осложнений и сопутствующих заболеваний на 1 пациента в год составили 105 337 руб. (\$2742), прямые немедицинские затраты – 24 518 руб. (\$638), а непрямые затраты – 149 754 руб. (\$3898). Общая стоимость лечения СД2 в РФ в 2014 г. составила 279 609 руб. (\$7278) на 1 пациента в год. Большую часть затрат (53,5%) составляют потери Внутреннего валового продукта (ВВП) вследствие нетрудоспособности пациентов. Прямые медицинские затраты составляют 37,7% от общей стоимости болезни, из которых 57% приходится на лечение осложнений СД и сопутствующих заболеваний, тогда как на долю сахароснижающей терапии – всего 10% [9].

В европейских странах доля расходов на стационарное лечение в структуре прямых медицинских затрат несколько меньше, чем в РФ, и составляет от 40 до 57% [10, 11], в США – 43% [12], в Израиле – 56% [13]. Поэтому мы видим необходимость в настоящее время перенести лечение трофических язв стопы у пациентов с сахарным диабетом в амбулаторный режим, чтобы снизить экономические затраты на ведение пациентов с сахарным диабетом

Эффективность реабилитации пациентов с диабетической полинейропатией в амбулаторных условиях наиболее выражена через 3 месяца и

составляет около 75%. Для длительного сохранения положительного эффекта и профилактики диабетической стопы рекомендованы повторные курсы через 6 месяцев [4].

Коррекция силденафилом способствовала достоверному повышению уровня регионарного кровотока в ишемизированной мышце голени крыс. Было показано фармакологическая коррекция ишемии скелетной мышцы силденафилом, в том числе при дефиците оксида азота за счет стимуляции неоангиогенеза [1].

Приема силденафила вызывает эндотелий-зависимым вазодилатирующим эффект. Механизм действия силденафила основан на блокаде гидролиза циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), в результате чего концентрация цГМФ растет и происходит активация цГМФ-зависимой протеинкиназы с последующим фосфорилированием ионных каналов. Как следствие, снижается концентрация кальция в гладкомышечных сосудистых клетках, что приводит к их релаксации. Ингибиторы ФДЭ-5 способствуют развитию вазодилатации под действием эндогенного оксида азота (NO), который выделяется из нервных окончаний и эндотелиальных клеток, стимулируя синтез цГМФ с помощью фермента гуанилатциклазы. Расслабление гладкомышечных клеток приводит к расширению артерий, что обеспечивает необходимый приток артериальной крови к тканям. По исследованиям последних лет препараты данной группы путем влияния на метаболический путь оксида азота оказывают выраженный эндотелиопротективный эффект, способны активировать протеинкиназу G и АТФ-зависимые калиевые каналы [2].

Коррекция симвастина и уденафила способствовала достоверному повышению уровня регионарного кровотока в ишемизированной мышце голени за счет стимуляции неоангиогенеза [3].

Наличие трофической язвы на стопе при сахарном диабете, особенно в острую фазу, когда присутствует температура и острая боль в пораженной конечности, необходимо в амбулаторных условиях незамедлительно начать комплексной терапии и параллельное выполнение диагностического исследования состояния нижних конечностей. Врач должен ежедневно два раза в день наблюдать таких пациентов, т.к. особенно в первые дни лечения, высок риск необходимой госпитализации в хирургическое отделение.

Ниже представлены основные методы диагностики и лечения язв стопы у пациентов с сахарным диабетом.

#### **Диагностика:**

Осмотр состояния пораженной нижней конечности, пульсация на артериях ног, размеры язвенной поверхности, выраженность воспалительных явлений, фотофиксация состояния н/конечности.

Допплерография портативными аппаратами - Беспроводной сканер Wi-Fi, ультразвуковой зонд,

цветной линейный выпуклый 192E Доплер с поддержкой ISO Andriod Windows.

Допплерография выполняется при первом осмотре, затем 1 раз в неделю до полного заживления язвы, после этого при динамическом наблюдении 1 раз в 4 месяца

Термография - Инфракрасный тепловизор UNI-T UTI260B UTI260A, фотографический портативный тепловизор, инфракрасный термометр, разрешение 256x192

Термография выполняется с фиксацией снимков и выполняется первые семь дней ежедневно, затем 7 раз через день. После заживления трофической язв н/конечности термография выполняется 1 раз в 2 месяца

Электронейромиография – анализатор электронейромиографический «Синапсис»

ЭНМГ выполняется через 3 дня после начала лечения и затем 1 раз в 3 недели до заживления язвы, после этого при динамическом наблюдении ЭНМГ н/к выполняется 1 раз в 6 месяцев.

#### **Лечение:**

Антибактериальная и противогрибковая терапия. Нами используется следующая схема:

- Антибиотики Амоксиклав 875+125 по 1 табл. утром и вечером 10 дней

- Противогрибковые Флуконазол по 150 мг 1 раз в сутки 8 дней, затем по 150 мг 1 раз в три дня 30 дней или Тербинафин по 250 мг по 1 табл. в день 1 месяц

Нейропротекторы (Антиоксиданты) Тиоктовая кислота по 600 мг по 1 табл. в день постоянно без перерыва во время всего времени наблюдения.

Сахароснижающая терапия для поддержания гликемии на необходимом уровне (Инсулины, ПСПС) по традиционным схемам.

Статины – Аторвастатин в дозе 40 – 80 мг в сутки постоянно без перерыва во время всего времени наблюдения.

Вазоактивные препараты. Мы используем Сильденафил по 50 мг 3 раза в день под контролем АД. При приеме Сильденафила возможно снижение АД, поэтому при необходимости снижение дозы других гипертензивных средств. Мы применяли Сильденафил в дозе 50 мг 3 раза в день длительно (60 – 90 дней) у мужчин и женщин в возрасте от 50 до 85 лет. Значимых побочных эффектов отмечено не было. Отмечено снижение АД и незначительные головные боли.

Для ослабления болевого синдрома мы применяли Мелоксикам по 15 мг 1 раз в день после еды. Срок лечения 20 дней.

Антиагреганты – Клопидогрел по 75 мг 1 раз в день постоянно

Нормализация артериального давления (с учетом комплексного применения Сильденафила и антигипертензивных средств), снижения уровня мочевины (при необходимости), лечение ХСН (при необходимости). Лечение варикозного расширения вен н/конечности до заживления трофических язв н/конечности мы не проводим.

Антикоагулянты – не обходимо отменить Ривароксабан и Апиксабан, т.к. нами отмечено, что при применении препаратов группы B01AF Прямые ингибиторы фактора Ха не происходит заживление трофических язвенных дефектов н/конечностей. Механизм этого действия нуждается в дополнительных исследованиях. Влияние других антикоагулянтов на процесс заживления язв н/конечностей, т.к. нуждается в исследовании. Но с учетом отрицательного влияния на процесс заживления препаратов группы Прямые ингибиторы фактора Ха, мы не использовали в процессе лечения трофических язв н/конечностей антикоагулянты других групп, такие как Варфарин, Гепарин и т.д.

Местное лечение язв н/конечности. Нами был разработан и применялся Гиалуриновый заживляющий гель с Димексидом (50%-ный водный раствор диметилсульфоксида, 5% раствор гиалуриновой кислоты, коллаген гидролизованный (пептид) – 15 %, Витамин С (аскорбиновая кислота) – 2,13 %, Коэнзим Q10 (убихинон) – 1 %, взятых в определенных соотношениях).

В процессе лечения пациентов с применением различных мазевых составов нами было отмечено или отрицательное влияние на процесс заживления трофической язвы н/конечности или отсутствие положительного эффекта, поэтому мы рекомендуем для использования гелевый состав без участия мазевой основы - глицерин и т.д.).

Мы делали пациента обязательно 2 раза в сутки компресс с Гиалуриновым заживляющим гелем: на язвенную поверхность наноситься Гиалуриновый заживляющий гель, затем сверху наносилась Стрейч пленка прозрачная, чтобы заживляющий гель находился на язвенной поверхности. Стреч пленка фиксировалась стерильным бинтом и пациент сохранял во время лечения возможность самостоятельного перемещения. Компресс обязательно наносился 2 раза в сутки до полного закрытия язвы н/конечности. Это время составляло от 3-х недель до 2 месяцев.

При значительных дефектах язвенной поверхности («минус ткань»), особенно под пальцами, между пальцами, после вскрытия флегмон на подошвенной поверхности стопы, через 2 дня после начала лечения на поверхность язвы мы наносили Альфа Цианоакриловый клей. После нанесения клея мы сжимали «минус-дефект» и ожидали фиксацию клея 30-60 секунд), затем сверху наносился заживляющий Гиалуриновый гель. Пленка клея самостоятельно отторгается с поверхности язвы через 12-48 часов во время перевязки, но при этом происходит постепенное уменьшение язвенной поверхности. Во время такой перевязки мы вновь наносили Альфа Цианоакриловый клей.

В процессе местной обработки язвенной поверхности н/конечности с первого приема и до полного заживления мы не используем антисептические растворы (Йодопирон, Повидон-йод, Хлоргексидин ит.д.), т.к. по нашим

наблюдением применение антисептических растворов замедляет заживление трофических язв н/конечности и применение компрессов с Гиалуриновым гелем более эффективно.

Мы также наблюдали положительный эффект при лечении выше приведенной схемы при осложнении трофической язвы остеомиелитом костей пальцев стопы или остеомиелитом костей стопы, только при этом увеличивается время заживления до 3-х месяцев.

В ходе лечения пациентов с трофическими язвами стопы нами применялась лазерное облучение различной интенсивностью и различной частотой излучения, однако значительных терапевтических эффектов при этом не получено. Мы считаем не целесообразным использованием лазерной терапии в комплексном лечении язв н/конечности при сахарном диабете.

Для лечения больных с диабетической нейроостеоартропатии в виде стопы Шарко (при отсутствии трофических язв на стопе) мы используем курс инъекций Этоксисклерола 3%. Больным предварительно проводят курс лечения антибактериальными и противогрибковыми препаратами (Амоксиклав и Флуконазол) в течении 2-3 недель до полного снятия возможных инфекционных явлений на стопе Шарко. Сохраняющийся болевой синдром (за счет деформации стопы, полинейропатии и нейроостеоартропатии не является противопоказанием для проведения курса инъекций Этоксисклерола 3%. В подошвенную поверхность стопы с латеральной стороны в глубину мышц стопы (мышца отводящая мизинец, латеральная часть короткого сгибателя пальцев, квадратная мышца подошвы) вводится 3% раствор Этоксисклерола по 0,2 – 0,3 мл в одну точку введения и суммарно 2,0 мл на день инъекций. Через день повторяют курс инъекций до получения необходимой формы стопы (поднятие продольных и поперечного сводов стопы, устранения поперечного плоскостопия, устранения болевого синдрома в подошве). На курс лечения требуется от 6 до 10 мл 3% Этоксисклерола. В дальнейшем повторный курс Этоксисклерола может быть проведено через 6 – 12 месяцев, но обычно повторный курс не требуется.

Время перевязки одного пациента составляет 20 – 30 минут. Перевязка пораженной стопы выполняется два раза в день ежедневно до полного заживления язв и выполняется врачом, т.к. необходим постоянный контроль состояние язвы для возможной коррекции лечения. То есть врач в амбулаторных условиях может вести 8 – 12 пациентов в день и необходимо учитывать необходимость выполнения перевязок в выходные дни.

В амбулаторных условиях могут также возникнуть сложности с двукратным ежедневным фиксацией приема пациента в системе учета АРМ врач, которой пользуется наша поликлиника, т.к. действующая сейчас норма отражения врачебного приема и оплаты за счет средств ОМС не

предусматривает возможность приема одного пациента, с синдромом диабетической стопы, до 60 раз в течении одного календарного месяца. Именно лечение такой интенсивности необходимо для полного заживления трофических язв стопы, предотвращения ампутации н/конечностей и выхода на инвалидность, чтобы избежать существенно более высоких экономических затрат на пациента на его ведение после ампутации н/конечности.

Все пациенты с Синдромом Диабетической стопы, которых мы наблюдаем, помимо сахароснижающей терапии, на постоянной основе принимают Тиоктовую кислоты в дозе 600 мг 1 раз в день, Клопидогрел по 75 мг 1 раз в день, Аторвастатин в дозе 40 – 80 мг в сутки во время всего времени наблюдения.

У всех наблюдаемых нами пациентов в течении от 3-х недель до 2 месяцев происходило полное заживление трофических язв н/конечности. Максимальный срок до полного заживления язвенных поверхностей н/конечностей был в мужчины 87 лет. Для полного заживления язв стопы у него потребовалось 3 месяца. В дальнейшем мы наблюдаем этого пациента в течении 6 месяцев – он самостоятельно активно перемещается без трости и без ортопедической обуви, рецидива язв стопы не наблюдается.

Мы выполняем динамическое наблюдение пациентов с Синдромом Диабетической Стопы после заживления трофической язвы нижней конечности один раз в 2 месяца постоянно, с проведением необходимых исследований.

Рецидивы трофических язв н/конечности при динамическом наблюдении в течении 6-12 месяцев не наблюдались. В настоящее время мы проводим дальнейшее исследование.

#### Список литературы.

Покровский М. В., Колесник И. М., Ходов С. В., Покровская Т. Г., Должиков А. А. и др. Способ фармакологической коррекции ишемии скелетной мышцы Силденафилом, в том числе при L-NAME-индуцированном дефиците оксиде азот. Патент РФ № 2497203. Патентообладатель ГБОУ ВПО "Курский государственный медицинский университет" МЗ РФ. 2013. Бюл. № 30

Лавриненко К. И., Белоус А. С., Маль Г. С., Артющкова Е. Б., Полякова О. В., Орлова А. Ю., Трубникова Е. В. Способ фармакологической коррекции экспериментальной ишемии скелетной мышцы Сильденафилом и Пентоксифиллином в условиях комбинированной терапии. Патент РФ № 2618621. Патентообладатель ФГБОУ ВПО "Курский государственный университет". 2017. Бюл. № 13

Фейзинов Э. Э. О., Белоус А. С., Суковатых Б. С., Трубникова Е. В. Способ фармакологической коррекции экспериментальной критической ишемии скелетной мышцы комбинацией Симвастатина и Уденафила. Патент РФ 2727891. Патентообладатель ФГБОУ ВПО "Курский государственный университет". 2020 Бюл. № 21.

Алыбаева С. А., Мамбетов М. А. Оценка эффективности комплексной реабилитации пациентов с диабетической полинейропатией в амбулаторных условиях. // Бюллетень науки и практики. – 2023. – Т.9. №3. С. 243 - 249

Дедов И. И., Шестакова М. В., Максимова М. А. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет» (Методические рекомендации). М.: Медиа Сфера, 2002. 88 с.

C Keech A.C. The need for a large-scale trial of fibrate therapy in diabetes: the rationale and design of the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study ISRCTN64783481. // *Cardiovascular Diabetology*. 2004. № 3. P. 9-33.

LeRoith D., Fonseca V., Vinik A. Metabolic memory in diabetes– focus on insulin. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005. № 21. P. 85–90.

Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Эпидемиология и регистр сахарного диабета. // *Сахарный диабет*. 2005. № 2. С. 12-17.

И.И. Дедов, М.Ф. Калашникова, Д.Ю. Белоусов, А.С. Колбин, В.В. Рафальский, А.Е. Чеберда, М.А. Кантемирова, В.Д. Закиев, В.В. Фадеев. Анализ стоимости болезни сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты Российского многоцентрового наблюдательного фармакоэпидемиологического исследования Форсайт-СД2. *Сахарный диабет*. 2017, №6. С. 403-419

Kim TH, Chun KH, Kim HJ, et al. Direct medical costs for patients with type 2 diabetes and related complications: a prospective cohort study based on the korean national diabetes program.// *J Korean Med Sci*. 2012;27(8):876-882. doi: 10.3346/jkms.2012.27.8.876

Porath A, Fund N, Maor Y. Costs of managing patients with diabetes in a large health maintenance organization in Israel: a retrospective cohort study. // *Diabetes Ther.* 2017;8(1):167-176. doi: 10.1007/s13300-016-0212-9

Ng CS, Lee JY, Toh MP, Ko Y. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: A systematic review. // *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):151-163. doi: 10.1016/j.diabres.2014.03.020

Williams R, Van Gaal L, Lucioni C; CODE-2 Advisory Board. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. // *Diabetologia*. 2002;45(7):13-17. doi: 10.1007/s00125-002-0859-9

# ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 699.812+614.841

## АНАЛИЗ ПРИЧИН ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПОЖАРОВ В ЗДАНИЯХ С СИСТЕМАМИ НАВЕСНЫХ ВЕНТИЛИРУЕМЫХ ФАСАДОВ

*Богданова Г.А.*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
«Петербургский государственный университет путей сообщения Императора Александра I»  
Россия, 190031, г. Санкт-Петербург, Московский пр. 9*

## ANALYZING THE CAUSES OF FIRES IN BUILDINGS WITH CURTAIN-TYPE VENTILATED FACADE SYSTEMS

*G. A. Bogdanova*

*Emperor Alexander I St. Petersburg State Transport University,  
St. Petersburg, Russia*

*DOI: 10.31618/nas.2413-5291.2023.2.94.798*

### АННОТАЦИЯ

Сегодня в Российской Федерации активное применение при возведении новых и реконструкции уже существующих зданий находят системы навесных вентилируемых фасадов. Однако, как показывает строительная практика присутствие на рынке по-прежнему большого количества не сертифицированных материалов, применяемых, в том числе и в технологии навесных вентилируемых фасадов, существенным образом влияет на пожарную безопасность данных систем. В данной статье обоснована актуальность затрагиваемых вопросов. На примерах резонансных пожаров проиллюстрированы одни из разрушительных и опасных факторов влияющих на пожарную безопасность наружных ограждающих конструкций здания. Рассмотрены и проанализированы причины возникновения пожара и распространения пламени по поверхности в зданиях с навесными вентилируемыми фасадами.

### ABSTRACT

Today in the Russian Federation the systems of hinged ventilated facades are actively used in the construction of new and reconstruction of existing buildings. However, as construction practice shows the presence in the market is still a large number of uncertified materials used, including in the technology of hinged ventilated facades, significantly affects the fire safety of these systems. This article substantiates the relevance of the issues involved. On examples of resonant fires illustrated one of the destructive and dangerous factors affecting the fire safety of exterior building envelopes. The causes of fire and flame spread on the surface in buildings with hinged ventilated facades are considered and analyzed.

**Ключевые слова:** пожаробезопасность, система навесных вентилируемых фасадов, анализ причин возгорания, резонансные пожары, материалы.

**Keywords:** fire safety, curtain-type ventilated facade system, fire cause analysis, resonance fires, materials.

**Введение.** Навесные фасадные системы (НФС) являют собой относительно новые в практике строительства технические решения наружных многослойных ограждающих конструкций. Они все более завоевывают широкое применение в строительном сегменте за счет экономии энергоресурсов, уменьшения затрат на отопление по средствам минимизации потерь тепла и возможности более длительного безремонтного срока эксплуатации [1, 2]. Данные конструкции включают в себя металлические подконструкции, надежность которых играет существенную роль в системе навесного вентилируемого фасада.

Отличительной особенностью вентилируемых фасадов является последовательность расположения слоёв различных материалов до воздушной прослойки с учетом уменьшения коэффициентов теплопроводности и увеличения коэффициентов паропроницаемости [3].

Тем не менее, при наличии положительных качеств данных систем (универсальность, легкость монтажа, надежность, практичность, звукоизоляция и т.д.) далеко не все из них отвечают требованиям пожарной безопасности (например, использование материалов с низкой устойчивостью к возгоранию, их разрушение при воздействии высоких температур и т.д.) [4, 5].

В этой связи вопросы, связанные с обеспечением пожарной безопасности навесных фасадов по-прежнему остаются актуальными.

Поэтому **целью исследования** является выявление причинно-следственных связей возникновения пожара в зданиях с навесными вентилируемыми фасадами (НВФ) на примерах резонансных пожаров.

**Объектом исследования** являются применяющиеся на сегодняшний день в практике строительства НФС. **Метод исследования** основан на анализе данных о резонансных пожарах,

происходивших за последние десятилетия в разных странах.

Система навесного вентилируемого фасада применяется для наружной отделки при возведении как гражданских зданий различного назначения (жилых, офисных, многофункциональных и т.д.), так и промышленных. Этот вариант ограждающей конструкции считается пожаробезопасным, за счет входящих в него негорючих или трудногоряемых материалов. Однако существуют прецеденты возгораний, произошедшие с данной конструкцией, где причиной пожаров зачастую является ветровлагозащитная мембрана, представляющая собой полимерный материал, группы горючести Г2. Из четырех существующих классов горючести, каждый имеет свои параметры и одним из важных показателей является воспламеняемость от теплового излучения и способность не содействовать распространению пламени. Что касается воспламенения ветрозащитной пленки, то при прямом попадании огня, искр, например, при ремонте кровли или нарушении техники монтажа, происходит моментальное их возгорание, и как следствие достаточно быстрое распространение огня по всему фасаду [6].

Так же существенную роль при возникновении пожара играет человеческий фактор. Зачастую опасность пожара обусловлена несоблюдением специальных противопожарных решений. Причина этого экономия средств на всех этапах строительства объектов. При правильно запроектированной негорючей облицовке на строительную площадку доставляются более дешевые панели с другой группой горючести. Выглядят горючие элементы облицовки идентично.

Несущие подконструкции также имеют несколько вариантов исполнения как негорючих, так и опасных в использовании при чрезвычайной ситуации (например, выполненные из алюминиевых сплавов; углеводородных сталей с защитными покрытиями; коррозионностойкой стали).

Ещё одной причиной является нарушение техники монтажа и открытое воздействие огня на элементы конструкции, группа горючести которых не предусматривает их воздействия. Поэтому не менее важно усиление контроля за исполнением противопожарных решений [7].

Примеры опасности, которую несут в себе горючие компоненты фасадных систем, отражают уже произошедшие в мире пожары [8], некоторые из которых представлены ниже.

*Май 2006 года Астана (Казахстан)* 30-ый этаж здания «Транспорт Тауэр» - мгновенное распространение огня по всей стороне фасада (рис. 1, а). По результатам обследования были установлены основные причины столь быстрого распространения пожара по фасаду здания - нарушения при проектировании и монтаже навесной фасадной системы. Облицовка была выполнена окрашенными кассетами коробчатого типа из алюмокомпозитного горючего материала «Alubond», имеющего группу горючести Г2–Г4.

*Москва (Россия) апрель 2007 года* пожар на фасаде здания «Дукат-Плейс III», облицованного композитными плитами, группа горючести которых – Г4 (сильногорючие). Огонь по фасаду здания с девятого этажа добрался до крыши (рис. 1, б). Причина пожара – короткое замыкание электропроводки.



Рис. 1. а - пожар в многоэтажном здании «Транспорт Тауэр» в Астане (Казахстан) (<https://i.pinimg.com/736x/fb/07/93/fb0793dcd74ec7d9ceabe66b4ec8e81b--fire-safety-transport.jpg>, дата обращения 12.09.2023); б - пожар в здании «Дукат-Плейс III», расположенного на улице Гашека (Москва, Россия) ([https://img0.liveinternet.ru/images/attach/b/2/25/228/25228465\\_IMG\\_2283.jpg](https://img0.liveinternet.ru/images/attach/b/2/25/228/25228465_IMG_2283.jpg), дата обращения 12.09.2023)

*Июль 2007 года Владивосток (Россия).* Возгорание нового административно-жилого комплекса «Атлантис», расположенный возле гостиницы «Владивосток» (рис. 2). Распространение огня наблюдалось с верхних этажей (с наклонной балконной плиты) вниз

подобно лавине. По данным расследования данного инцидента причиной пожара стало нарушение правил проведения работ по укладке горячей битумной мастики при ремонте кровли. Это привело к попаданию горящего битума в воздушный зазор.



Рис. 2. Жилой 19-этажный массив «Атлантис» (Владивосток, Россия)  
([https://ru.fishki.net/picsw/072007/30/pozhar/pozhar\\_09\\_135.jpg](https://ru.fishki.net/picsw/072007/30/pozhar/pozhar_09_135.jpg), дата обращения 12.09.2023)

Август 2009 года, улица Бабушкина Москва (Россия). На 17-м этаже нового высотного здания (рис. 3, а) началось воспламенение, это привело к мгновенному распространению огня по всему фасаду здания, выполненному из алюминиевых композитных панелей, до самой кровли. Проблемой при тушении здания оказались падающие с высоты, горящие фасадные панели. Причиной пожара стало использование в качестве облицовки материала низкого качества и ошибок при монтаже навесной вентилируемой системы.

В 2012 году произошел пожар в многофункциональном комплексе «Сан Сити» в городе Новосибирске (Россия). Предположительной причиной возгорания в здании на 23 этаже стало нарушение требований пожарной безопасности при проведении работ на кровле здания, что привело к возгоранию пароизоляционной мембраны, входящей в систему навесного вентилируемого фасада (рис. 3, б).



Рис. 3. а - высотное здание на улице Ивана Бабушкина (Москва)  
(<https://ru.fishki.net/picsw/082009/07/fire/006.jpg>, дата обращения 12.09.2023);  
б - многофункциональный комплекс «Сан Сити» в Новосибирске  
(<https://i.ytimg.com/vi/AKil8lvsPIM/maxresdefault.jpg>, дата обращения 12.09.2023)

Апрель 2013 года г. Грозный (Россия) – пожар в башне «Олимп» комплекса «Грозный-Сити» (рис. 4, а). Возгорание произошло из-за рабочих, проводивший ремонт при помощи газовой горелки на крыше высотки без соблюдения требований пожарной безопасности. Огонь моментально разошелся по фасаду, горела используемая в системе навесного фасада влагозащитная мембрана. На тот момент здание не было введено в эксплуатацию, поэтому системы пожаротушения не сработали. Пожарные, приехавшие на место пожара, так же оказались бессильны, так как длины

пожарных лестниц не хватило даже до середины высотки, вследствие чего пожар продолжался до тех пор, пока не выгорел весь фасад. В качестве облицовки фасада использовались панели коробчатого типа с окрашенными листами из алюмокомпозитного горючего материала «Alucobond», имеющего Г2-Г4 группу горючести.

Май 2015 года, пожар в 16-этажном жилом доме на проспекте Азадлыг, Баку (Азербайджан). Причиной стало возгорание некачественного вида облицовки высокой группы горючести (рис. 4, б).



Рис. 4. а - многоэтажное здание комплекса «Грозный-Сити» в г. Грозном (Россия) (<http://crozspb.ru/upload/medialibrary/6c5/6c55bee068aebb30d5c6fd4cc2afdb3c.jpg>, дата обращения 12.09.2023); б - пожар в 16-этажном жилом доме на проспекте Азадлыг в Баку (Азербайджан) (<https://cdn.tvc.ru/pictures/o/165/318.jpg>, дата обращения 12.09.2023)

14 июня 2017 года в 24-этажном жилом доме Grenfell Tower в Северном Кенсингтоне, Западный Лондон, вспыхнул пожар, в результате которого погибли 72 человека. Пожар начался из-за неисправного холодильника с морозильной камерой на четвертом этаже. Он быстро распространился по всему зданию, принес огонь и дым на все жилые этажи (рис. 5, а). Это было связано с облицовкой здания, внешней изоляцией и воздушным зазором, между которыми обеспечивался эффект стека. Огонь горел около 60 часов, прежде чем был окончательно потушен.

12 февраля 2005 года пожар в Windsor Tower в Мадриде (Испания), 32-этажной башне, обрешеченной железобетонным каркасом (рис. 5, б). На пике своего развития пожар, который горел почти сутки, полностью охватил верхние десять этажей здания. По предварительной версии, причиной пожара стало короткое замыкание электросети на 21-м этаже. Огонь быстро распространился из-за отсутствия противопожарных упоров между фасадом навесной стены и бетонными плитами перекрытия.



Рис. 5. а - Пожар в здании Grenfell Tower в Лондоне (Англия) ([https://static.tildacdn.com/tild6437-3530-4162-a436-336166633931/Pozhar\\_v\\_Grenfell-ta.jpg](https://static.tildacdn.com/tild6437-3530-4162-a436-336166633931/Pozhar_v_Grenfell-ta.jpg), дата обращения 12.09.2023); б - Последствия пожара в Windsor Tower в Мадриде (Испания) (<https://steel-development.ru/images/events/Мадрид.jpg>, дата обращения 12.09.2023)

9 февраля 2009 года в центральном деловом районе Пекина (Китай) произошёл пожар в телевизионном культурном центре (рис. 6, а). Пожарная служба сообщила, что пожар начался на крыше здания и перекинулся на нижние этажи из-за сильного ветра. Причина была связана с массовым фейерверком в честь китайского Нового года организованного на территории центра.

15 ноября 2010 года в Шанхае (Китай) сгорел 30-этажный жилой дом (рис. 6, б). Огонь

распространился по строительным лесам, которые использовались для ремонта фасада здания и в считанные минуты перекинулся на жилые квартиры. Пламя бушевало на протяжении 4 часов. Спасаясь от дыма и жара, жители дома вылезали на строительные леса и забирались на крышу. Причиной пожара, вероятно, стали искры, вызванные сварочными работами на 20-м этаже. Рабочие рассказывали, что искры от сварки, проводившейся в другом здании, перелетели и вызвали возгорание строительных лесов. Позже

было установлено, что пожар был вызван неправильной эксплуатацией оборудования не имеющими лицензии сварщиками.



Рис. б. а - пожар в телевизионном культурном центре Пекина (Китай);  
б - пожар в жилом доме Шанхая (Китай) [8]

Также было установлено, что повышению пожарной опасности здания способствует его геометрия, поскольку скорость распространения пламени и высота пламени увеличиваются под воздействием геометрической формы здания.

2012 год башня Тамвель (Дубай, ОАЭ). В результате возникшего пожара сгорели две отдельные широкие вертикальные полосы наружной облицовки от земли до уровня крыши. Для облицовки были использованы панели типа АСМ с полиэтиленовым сердечником. Ремонтные работы начались через 3 года.

2012 год 13-этажное здание Саиф Белхаса (Дубай, ОАЭ). Пожар начался на 4-м этаже и быстро распространился на крышу. В качестве облицовки так были применены панели типа АСМ с полиэтиленовым сердечником. Пожаром было уничтожено 9 квартир, 2 пострадали. Обломками повреждено 5 автомобилей.

2012 год Рубе, Франция 18-этажного здания наблюдалось распространение огня вверх от очага возгорания до верхних этажей. Причиной пожара, скорее всего, явилось использование легковоспламеняющейся внешней облицовки.

Lacrosse Building (Мельбурн, Австралия, 2014 год). Начало пожара шестой этаж. Быстро распространяющееся пламя вскоре охватило внешнюю облицовку стен и под воздействием горючих материалов, расположенных внутри быстро распространилось на верхнюю часть здания.

The Address Downtown (Дубай, ОАЭ, 2016 г.). Очаг пожара располагался на 20-м этаже и быстро распространился по фасаду АСР.

Marina Torch (352m) (Дубай, ОАЭ, 2015 и 2017 гг.). Расположение очага возгорания на 52-м этаже. Быстрота распространение пламени по фасаду - сильный ветер.

Апартаменты Marco Polo (36 этажей) Гонолулу (США) 2017 г. Пожар начался на 26-м этаже, и пламя быстро распространился выше. Влияние фасадных материалов до сих пор расследуется. В результате пожара 3 погибших и 12 пострадавших.

2017 год г. Ростов-на-Дону (Россия) пожар в 10-этажном здании гостиницы. Облицовка здания

была выполнена из сильно легковоспламеняющегося материала, содержащего токсичные элементы, что увеличивает опасность быстрого распространения огня. В результате пожара 2 погибших.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Характер распространения огня в условиях пожара в НВФ таков, что при возникновении его в одном помещении, выгорает весь фасад на вышележащих этажах. Способствуют этому не только примененные материалы, но и эффект тяги в вентзаоре, скорость движения воздуха в котором многократно возрастает из-за увеличивающейся разницы температур при пожаре. Если в фасаде были использованы композитные материалы, например, в составе защитных экранов или ветрозащитные пленки, то пожар распространяется и вниз по фасаду. При горении композитных плит дополнительную опасность для здоровья и жизни людей представляют также выделяемые токсические вещества и обрушение этих панелей вниз. Все эти условия обуславливают быстрое распространение огня по фасадам и дополнительную опасность в виде отлетающих плит и токсичных выделений. Стоит отметить, что скорость распространения огня может достигать 8-10 м/с – по вертикали и при этом 1-1,5 м по горизонтали.

**Выводы.** Таким образом, проведенный анализ показывает, что на сегодняшний день применяемые вентилируемые фасадные системы не в полной мере отвечают требованиям пожарной безопасности.

Исходят из конструктивных особенностей навесного вентилируемого фасада, который представляет собой комплексную систему элементов, считать, что причина пожаров скрывается только в одном из составляющих, неправильно. Как правило, причиной пожаров является неправильный подбор материалов и неосторожное обращение с огнем в дальнейшем. Однако исключить применение открытого пламени при возведении зданий и сооружений невозможно по причине выполнения кровельных работ,

сварочных работ на балконах и устройству гидроизоляции на отмостке зданий.

В этой связи для предотвращения воспламенений на фасадах зданий необходимо учитывать уже существующие мероприятия по обеспечению пожарной безопасности применяемых конструкций навесного вентилируемого фасада, а также разрабатывать новые меры, направленные на повышение пожарной безопасности данных систем.

#### Список литературы

1. Меркулов С. И., Полякова Н. В. Навесные вентилируемые фасады: преимущества применения и проблемы пожарной безопасности // Auditorium. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2017. № 1 (13). URL: <http://auditorium.kursksu.ru> (дата обращения: 02.09.2023).

2. Иванова Ж. В. Обеспечение безопасности людей при пожарах в высотных зданиях с применением элементов BIM-технологий // Информационные технологии в строительных, социальных и экономических системах. 2022. №2 (28). С.65-70.

3. Молчадский И. С., Зигерн-Корн В. Н. Фасадные теплоизоляционные системы. Особенности пожарной опасности навесных систем

с воздушным зазором // Пожарная безопасность. 2008. № 2. 56-60.

4. Валова В. Ю. Способы обеспечения пожарной безопасности высотных зданий / В. Ю. Валова, Н. В. Меркулова. – Текст: непосредственный // Молодой ученый. – 2016. - №5 (109). – С.21-23. – URL:<https://moluch.ru/archive/109/26548/>(дата обращения: 02.09.2023).

5. Хасанов И.Р. Пожарная опасность навесных фасадных систем // Пожарная безопасность. 2006. №5. С. 36–47.

6. Гагарин В.Г., Козлов В.В., Лушин К.И., Пастушков П.П. К вопросу о применении ветрогидрозащитных мембран в навесных фасадных системах с вентилируемой воздушной прослойкой//Научно - технический вестник Поволжья. 2013. № 3. С. 120-122.

7. Пожары и пожарная безопасность в 2020 году: Статистический сборник / П.В. Полехин, М.А. Чебуханов, А.А. Козлов, А.Г. Фирсов, В.И. Сибирко, В.С. Гончаренко, Т.А. Чечетина. Под общей редакцией Д.М. Гордиенко. - М.: ВНИИПО, 2021 - 112 с.: ил. 5

8. Kate TQ Nguyen, Pasindu Weerasinghe, Mendis, P. and Ngo, T. (2016) "Performance of modern building façades in fire: a comprehensive review", Electronic Journal of Structural Engineering, 16, pp. 69–87. doi: 10.56748/ejse.16212.

УДК 004.81

### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМ ИСКУССТВЕННОГО ЭМОЦИОНАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА

**Бондарчук В.В.**

*кандидат технических наук,  
заведующий отделом распознавания зрительных образов*

**Кравченко Н.М.**

*кандидат технических наук,  
старший научный сотрудник, с.н.с. отдела РЗО  
Институт проблем искусственного интеллекта, г. Донецк*

### MATHEMATICAL MODELING OF ARTIFICIAL EMOTIONAL INTELLIGENCE SYSTEMS

**V.V. Bondarchuk**

*Candidate of Technical Sciences,  
Head of the Visual Image Recognition Department*

**N.M. Kravchenko**

*Candidate of Technical Sciences,  
Senior Researcher, sns. RZA Department  
Institute of Artificial Intelligence Problems, Donetsk  
DOI: 10.31618/nas.2413-5291.2023.2.94.799*

#### АННОТАЦИЯ

В работе представлены теоретические концепции математического моделирования системы искусственного эмоционального интеллекта для решения проблем в задачах взаимодействия когнитивных дисфункций с аппаратно-программным комплексом во время психоэмоциональной диагностики; классификация методов распознавания изображений. Целью исследований являются разработка научных основ средств и методов определения функциональных показателей объекта в процессе психоэмоциональной диагностики на основе инструментальных средств, практического использования системы принятия решений искусственного эмоционального интеллекта как эффективного средства для оценки положительного интеллектуального функционального воздействия на объект, определение выбора оптимальных решений саморегуляции психоэмоциональных состояний личности

### ABSTRACT

The paper presents theoretical concepts of mathematical modeling of an artificial emotional intelligence system for solving problems in the problems of interaction of cognitive dysfunctions with a hardware and software complex during psychoemotional diagnostics; classification of image recognition methods. The purpose of the research is to develop the scientific foundations of means and methods for determining the functional indicators of an object in the process of psycho-emotional diagnostics based on instrumental tools, the practical use of the decision-making system of artificial emotional intelligence as an effective means for assessing the positive intellectual functional impact on the object, determining the choice of optimal solutions for self-regulation of psycho-emotional states of the individual

**Ключевые слова:** математическое моделирование, система искусственного эмоционального интеллекта, методы распознавания изображений

**Keywords:** mathematical modeling, artificial emotional intelligence system, image recognition methods

#### Актуальность проблемы

Цифровая трансформация общества является неотъемлемым фактором прогресса. Интенсификация всех сфер человеческой деятельности сопряжена с ростом рисков психоэмоциональных дисфункций на фоне стрессов, декомпенсаций. Во главе цифровой трансформации был и остается человеческий фактор. Особую актуальность представляют исследования нерешенных задач когнитивных дисфункций и паттернов мозга, таких как аффектов, квалиа, возможность осуществления эмоциональной диагностики и реабилитации. Недостаточность исследований этих проблем способствовало проведению научных исследований для их решения.

Объектом исследования являются процессы взаимодействия когнитивных дисфункций с аппаратно-программным комплексом, инструментальные средства, методы адаптации и специализированная обработка, поступающая от средств сбора информации о состоянии объекта во время психоэмоциональной диагностики. Целью исследований являются разработка научных основ средств и методов определения функциональных показателей объекта в процессе психоэмоциональной диагностики на основе инструментальных средств, практического использования системы принятия решений искусственного эмоционального интеллекта как эффективного средства для оценки положительного интеллектуального функционального воздействия на объект, определение выбора оптимальных решений саморегуляции психоэмоциональных состояний личности.

#### Результаты исследования

Выполнен аналитический обзор фундаментальных концепций эмергентных процессов эмоций [1, с. 134, 2]. Представлена базовая архитектура модели, включая динамические, рекурсивные эмоциональные процессы, инструментальные средства процесса сбора, обработки информации и управления данными в системе искусственного эмоционального интеллекта. Практические решения создания системы искусственного эмоционального интеллекта на базе нейросетей. Разработаны инструментальные средства системы искусственного эмоционального интеллекта,

мониторинговой информационно-аналитической системы психоэмоциональных дисфункций: автоматизированное рабочее место пользователя - интеллектуального ассистента психоэмоциональной диагностики.

Фундаментальная задача детекции эмоций базируется на их классификации, поиску похожих изображений в большой базе данных. Инструментальным средством являются **экстракторы функций изображений** — это функции или модули, которые можно использовать для изучения представлений из изображений. Наиболее распространенным типом экстрактора функций является свертка, при которой ядро скользит по изображению, обеспечивая совместное использование параметров и инвариантность перевода. **Свертки** — это тип операции, которую можно использовать для изучения представлений из изображений; обучаемое ядро, скользящее по изображению, выполняет поэлементное умножение входных данных. Классификатор может классифицировать различные входные сигналы и выводить соответствующую категорию эмоций. Качество классификатора влияет на точность распознавания эмоций. Существующие методы классификации можно разделить на две категории: классические методы машинного обучения и методы глубокого обучения.

Методы машинного обучения.

Метод опорных векторов (SVM) [3] направлен на поиск гиперплоскости с наибольшим интервалом в пространстве выборок для получения более надежных результатов классификации. Для более сложных выборок он может быть отображен из исходного пространства в пространство более высокой размерности. Решение соответствующей функции ядра делает эти выборки линейно разделимыми в пространстве признаков. Гиперплоскость может быть описана с помощью  $w^T + b$ ,  $w = (w_1; w_2; \dots; w_n)$  - это вектор нормали, который определяет направление гиперплоскости.  $B$  - это член смещения, который определяет расстояние между гиперплоскостью и началом координат. Расстояние от любой точки  $x$  в пространстве выборки до гиперплоскости  $(w, b)$  равно

$$r = \frac{|w^T x + b|}{\|w\|} \quad (1)$$

Чтобы найти оптимальную плоскость, сумма расстояний от каждого опорного вектора до гиперплоскости должна быть минимальной, поэтому необходимо только максимизировать  $\|w\|^{-1}$ .

GMM стремится классифицировать данные путем наложения гауссовских распределений в линейной комбинации и формализовать их в вероятностную модель. GMM - это неконтролируемый метод обучения, который обычно использует максимизацию математического ожидания для определения параметров GMM основными процессами являются: математическое ожидание; максимизация оценки параметров с максимальным правдоподобием, основанную на наблюдаемых переменных. Он может получить смешанную модель вероятностей всего субраспределения, содержащегося в общем распределении. Таким образом, может быть достигнут лучший эффект классификации без предварительного определения метки данных.

Скрытая марковская модель представляет собой динамическую байесовскую сеть с простой структурой, которая может оценивать и предсказывать неизвестные переменные на основе некоторых наблюдаемых данных; может эффективно улучшить степень соответствия между моделью оценки и последовательностью наблюдений. Скрытые переменные (переменные состояния) могут быть выражены как  $\{y_1, y_2, \dots, y_n\}$ , таким образом, пространство состояний скрытых переменных содержит  $N$  возможных значений. Наблюдаемые переменные могут быть описаны как  $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ , и обычно предполагается, что диапазон значений наблюдаемой переменной равен  $\{o_1, o_2, \dots, o_M\}$ . Система обычно переходит из одного состояния в другое  $\{s_1, s_2, \dots, s_N\}$ .

Вероятность перехода модели из одного состояния в другое равна:

$$a_{ij} = P(y_{t+1} = s_j | y_t = s_i) \quad 1 \leq i, j \leq N \quad (2)$$

Наблюдаемая вероятность равна:

$$b_{ij} = P(x_t = o_j | y_t = s_i) \quad 1 \leq i \leq N, 1 \leq j \leq M \quad (3)$$

Вероятность начального состояния равна:

$$\pi_i = P(y_1 = s_i) \quad 1 \leq i \leq N \quad (4)$$

В любой момент значение наблюдаемой переменной зависит только от переменного состояния. Переменная состояния во времени не связана с переменной состояния во времени и зависит только от нее. Основываясь на этой зависимости, совместное распределение вероятностей всех переменных равно:

$$P(x_1, y_1, x_2, y_2, \dots, x_n, y_n) = \pi_1 b_{11} \prod_{i=2}^n a_{ij} b_{ij} \quad (5)$$

Случайный лес (RF) [148] - это тип параллельного ансамблевого обучения. RF использует дерево решений в качестве базового обучающего для построения группирования и дополнительно вводит случайный выбор атрибутов в процесс обучения дерева решений. RF имеет простую структуру и небольшой объем вычислений. Он может быть использован как для задач классификации, так и для задач регрессии. Даже если набор данных неполон, RF может поддерживать высокую точность классификации. Увеличение дерева классификации не влияет на производительность обобщения классификатора. RF - это расширенный вариант алгоритма упаковки в пакеты. Он случайным образом выбирает подмножество, содержащее атрибуты, из каждого набора атрибутов узла базового дерева решений, а затем выбирает оптимальный атрибут из этого подмножества для разделения. Параметр управляет степенью введенной случайности. Наконец, базовые учащиеся, которые были обучены, объединяются, и метод голосования большинством обычно используется для задач прогнозирования классификации.

По сравнению с традиционными методами машинного обучения, методы глубокого обучения сочетают в себе этап извлечения признаков и этап классификации. Благодаря поддержке больших наборов данных методы глубокого обучения могут изучать семантические особенности более высокого уровня. Они обладают лучшей способностью различать различные эмоции. Более того, их способность к обобщению сильнее.

Как типичная глубокая нейронная сеть, сверточная нейронная сеть играет важную роль в области распознавания эмоций. Сверточная нейронная сеть в основном состоит из сверточных слоев, объединяющего слоя, полностью связанного слоя и слоя классификации. Сверточный слой действует как фильтр для извлечения признаков входного сигнала. Введение нелинейных факторов с помощью функций активации может повысить выразительные способности модели. Количество параметров и затраты на вычисления сокращаются благодаря слою объединения. Наконец, уровень классификации используется для завершения классификации входных данных. Революционная нейронная сеть обладает характеристиками совместного использования параметров и локального подключения, что делает обучение модели более эффективным.

Долговременная кратковременная память (LSTM) [4,5] - отличная рекуррентная нейронная сеть, которая может изучать долгосрочные зависимости на основе входных данных. В то же время он может преодолеть такие проблемы, как взрывающиеся градиенты и исчезающие градиенты. Классический фреймворк LSTM, который в основном включает в себя три вида шлюзовых блоков: входной шлюз  $i_t$ , выходной шлюз  $o_t$  и шлюз забывания  $f_t$ . Эти блоки управления используются для управления передачей информации о скрытом состоянии  $h_t$ ,

состоянии-кандидате  $c_t$  и внутреннем состоянии – кандидате  $\tilde{c}_t$ . Каждый управляющий элемент и состояние управления вычисляются по следующей формуле:

$$i_t = \sigma(W_i x_t + U_i h_{t-1} + b_i) \quad (6)$$

$$f_t = \sigma(W_f x_t + U_f h_{t-1} + b_f) \quad (7)$$

$$\tilde{c}_t = f(W_{ct} x_t + W_{ch} h_{t-1} + b_c) \quad (8)$$

$$o_t = \sigma(W_o x_t + W_o h_{t-1} + W_{oc} c_t + b_o) \quad (9)$$

$$c_t = f_t \odot c_{t-1} + i_t \odot \tilde{c}_t \quad (10)$$

$$h_t = o_t \odot f(c_t) \quad (11)$$

Среди них  $W_f$  и  $U_f$  представляющих вес,  $b_f$  есть смещение, матрица  $\sigma$  представляет логистическую функцию,  $f$  является функцией активации и  $\odot$  представляет произведение векторных элементов.

С развитием аппаратного обеспечения и повышением вычислительной мощности компьютеров современные модели совершенствуются. Они, как правило, обладают более высокими характеристиками классификации и более сложными структурами. Что касается наборов данных о выражении эмоций, то различные наборы данных различаются с точки зрения среды сбора, количества категорий эмоций, возраста, расы, качества изображения и т.д. Физиологические сигналы могут отражать более реальные эмоции и не будут подвержены влиянию скрытого эмоционального поведения людей. Мультимодальные наборы данных сигналов могут сделать машинный анализ эмоций более всеобъемлющим. В настоящее время исследователи уделяют все больше внимания мультимодальному распознаванию эмоций.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Самой основной задачей распознавания эмоций по физиологическим сигналам является точная эмоциональная маркировка данных. Мультимодальное распознавание эмоций, основано на комплексе инструментальных средств; использует различные сигналы для извлечения объектов и в определенной степени выполняет слияние на уровне объектов или на уровне принятия решений, что может повысить точность дискретной или размерной классификации чувств. Основные проблемы включают в себя выбор подходящего метода представления признаков и метода выбора признаков на основе мультимодального входного сигнала. Различные модальные сигналы также могут иметь взаимную зависимость независимо от временных измерений, и классификаторы необходимо разрабатывать в соответствии с потенциальной корреляцией различных наборов модальных данных. Классические методы машинного обучения имеют более высокую скорость и более простую структуру. Однако для больших и многомерных

данных исследователи предпочитают глубокое обучение.

Распознавание эмоций имеет огромное значение как для человеческого, так и для социального развития. Текущие проблемы и тенденции развития распознавания эмоций в основном включают технические аспекты и аспекты безопасности. Во-первых, это повышение приемлемости для пользователей. В настоящее время многие люди не знакомы с различными эмоциональными вычислительными датчиками, и пользователям необходимо носить некоторые датчики. Чтобы повысить степень сотрудничества пользователей, практикующим специалистам необходимо давать пользователям подробные инструкции. Система искусственного эмоционального интеллекта должна быть ориентирована на пользователя, с основной целью защиты физического и психического здоровья пользователя. Второй момент - это безопасность. Процесс распознавания человеческих эмоций включает в себя сугубо личную информацию, включая состояние здоровья, местоположение и физиологические характеристики. Распознавание эмоций должно использоваться в социально полезных исследованиях, а не использоваться для создания юридических проблем или дискриминации. Таким образом, защита конфиденциальности пользователей также стала серьезной проблемой для распознавания эмоций. В настоящее время децентрализованная технология искусственного интеллекта может преодолеть ограничения централизованного хранения информации и повысить конфиденциальность и безопасность данных. Третий момент - это надежность и точность. Существующая модель распознавания эмоций не может имитировать все аспекты человеческих эмоций. Распознавание эмоций часто требует дополнительной информации, а кратковременные или преходящие признаки могут отражать только психологическое состояние людей в определенный момент времени. Исследования по анализу личности, такие как диагностика психоэмоциональных дисфункций, тестирование когнитивных способностей, интеллекта, требуют более длительного наблюдения. Таким образом, извлечение долговременных признаков также является сложной задачей и имеет большое исследовательское значение.

Для того чтобы получить хорошую модель распознавания эмоций, к наборам данных предъявляются более строгие требования. При непрерывном создании крупномасштабных наборов данных преимущества обучения без присмотра и обучения с подкреплением становятся более очевидными. Обучение без присмотра не требует заранее сохраненных этикеток или спецификаций. Более того, он также может дополнять классификацию без информации о категории. Обучение с подкреплением позволяет модели максимизировать вознаграждение за счет

принципа проб и ошибок и может постоянно оптимизировать производительность системы.

#### Список литературы:

Бондарчук, В.В. Аналитический обзор систем искусственного эмоционального интеллекта: практические решения [Текст] : глава 9 / В. В. Бондарчук, Н. М. Кравченко // Актуальные вопросы современного общества, науки и образования : монография [Текст] / Под общ. ред. Г.Ю. Гуляева. – Пенза: МЦНС «Наука и просвещение», 2023 г. – 336 с. – С. 134–145. – ISBN 978-5-00236-010-9.

Бондарчук, В.В. Математическое моделирование и компьютерное проектирование динамических систем: учебное пособие [Электронный ресурс] / Екатерина Юрьевна Ларина, Виктория Валерьевна Бондарчук, Владимир Николаевич Павлыш, Георгий Николаевич Розоринов, Нина Ивановна Чичикало. – Казань: «Бук», 2023 г. – 192 с. – ISBN 978-5-907753-02-0. – УДК 517.938:004.942(075.8) – ББК 22.18+32.97я73. – М34 (книга в РИНЦ). – Режим доступа:

<https://bukbook.ru/books/1420/?ysclid=lj6te71fgr209935467> (дата публикации: июнь 2023 г.).

Cortes, C.; Vapnik, V. Support-vector networks. *Mach. Learn.* 1995, 20, 273–297. ([https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Supportvector+networks&author=Cortes,+C.&author=Vapnik,+V.&publication\\_year=1995&journal=Mach.+Learn.&volume=20&pages=273%E2%80%93297&doi=10.1007/BF00994018](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Supportvector+networks&author=Cortes,+C.&author=Vapnik,+V.&publication_year=1995&journal=Mach.+Learn.&volume=20&pages=273%E2%80%93297&doi=10.1007/BF00994018))

4. Breiman, L. Random forests. *Mach. Learn.* 2001, 45, 5–32. [Google Scholar][CrossRef][Green

Version ] ([https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Random+forests&author=Breiman,+L.&publication\\_year=2001&journal=Mach.+Learn.&volume=45&pages=5%E2%80%9332&doi=10.1023/A:1010933404324](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Random+forests&author=Breiman,+L.&publication_year=2001&journal=Mach.+Learn.&volume=45&pages=5%E2%80%9332&doi=10.1023/A:1010933404324)) (<https://doi.org/10.1023/A:1010933404324>) (<https://link.springer.com/content/pdf/10.1023/A:1010933404324.pdf>)

Hochreiter, S.; Schmidhuber, J. Long short-term memory. *Neural Comput.* 1997, 9, 1735–1780. [GoogleScholar][CrossRef] [PubMed] ([https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Long+shortterm+memory&author=Hochreiter,+S.&author=Schmidhuber,+J.&publication\\_year=1997&journal=Neural+Comput.&volume=9&pages=1735%E2%80%931780&doi=10.1162/neco.1997.9.8.1735&pmid=9377276](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Long+shortterm+memory&author=Hochreiter,+S.&author=Schmidhuber,+J.&publication_year=1997&journal=Neural+Comput.&volume=9&pages=1735%E2%80%931780&doi=10.1162/neco.1997.9.8.1735&pmid=9377276)) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9377276>)

Bondarchuk, V. Fundamentals of Dynamic Systems Software Desing [Text] / V. V. Bondarchuk, N. M. Kravchenko // Proceedings of the International Conference «Scientific Research of the SCO Countries Synergy and Integration. – Beijing, China. – Date: 09.08.2023. – S. 156–161. – DOI 10.34660/INF.2023.44.51.203. – UDC 002.6:004.415.048.65.

Bondarchuk, V. Artificial Emotional Intelligence management system: diagnostics and rehabilitation [Text] / V. V. Bondarchuk // Proceedings of the International University Forum «Practice Oriented Science: UAE – Russia – India». – Dubai, UAE. – 19 September 2023. – 200 p. – P. 178–180. – DOI 10/34660/TNF.2023.30.67.236. – UDC 002.6:004.415.048.65. – ISBN 978-5-905695-87-95.

# ФИЗИКО-МАТЕМАТИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 539.292

## ВЛИЯНИЕ МЕЖИОННОГО КУЛОНОВСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ДИНАМИКУ КОЛЕБАНИЙ ИОННЫХ КРИСТАЛЛОВ ПРИ ИМПУЛЬСНОМ НАГРУЖЕНИИ

*Зимин Б.А., Хитрина А.В**Зимин Борис Александрович – Доцент Балтийского Государственного технического университета «ВОЕНМЕХ» им. Д.Ф. Устинова, кандидат физико-математических наук, 190005, г. Санкт-Петербург, ул. 1-я Красноармейская, д. 1.**Хитрина Александра Вячеславовна – студент Балтийского Государственного технического университета «ВОЕНМЕХ» им. Д.Ф. Устинова, 190005, г. Санкт-Петербург, ул. 1-я Красноармейская, д. 1*

## THE EFFECT OF THE INTERIONIC COULOMB INTERACTION ON THE DYNAMICS OF VIBRATIONS OF IONIC CRYSTALS UNDER PULSED LOADING

*Zimin B.A., Khitrina A.**Zimin Boris Alexandrovich – Associate Professor of the Baltic State Technical University "VOENMEH" named after D.F. Ustinov, Candidate of Physical and Mathematical Sciences**Khitrina Alexandra Vyacheslavovna – Student of the Baltic State Technical University "VOENMEH" named after D.F. Ustinov.*DOI: [10.31618/nas.2413-5291.2023.2.94.800](https://doi.org/10.31618/nas.2413-5291.2023.2.94.800)

### АННОТАЦИЯ

Рассматриваются низкочастотные (акустические) колебания ионного кристалла при импульсном нагружении. Учитывая большой вклад кулоновской энергии в энергию связи для ионных кристаллов, динамические уравнения колебаний записываются с использованием Максвелловского тензора напряжений, который определяется вторым моментом  $\langle E_i E_k \rangle$  электромагнитного поля напряжений. Анализ уравнений Максвелла и уравнений Эйлера позволяют установить зависимость упругих модулей от среднеквадратической величины поля электромагнитных напряжений в ионных кристаллах. В начальный момент нагружения эта величина равна нулю, и мы получаем величину объемного модуля жидкости, что подтверждается экспериментом.

### ABSTRACT

Low-frequency (acoustic) vibrations of an ion crystal under pulsed loading are considered. Given the large contribution of Coulomb energy to the binding energy for ionic crystals, the dynamic oscillation equations are written using the Maxwell stress tensor, which is determined by the second moment  $\langle E_i E_k \rangle$  of the electromagnetic stress field. The analysis of Maxwell's equations and Euler's equations make it possible to establish the dependence of elastic modules on the root-mean-square value of the electromagnetic stress field in ionic crystals. At the initial moment of loading, this value is equal to zero, and we get the value of the volumetric modulus of the liquid, which is confirmed by experiment.

**Ключевые слова.** Электрические поля в ионных кристаллах, гидродинамика жидкости, уравнение Максвелла.

**Keywords.** Electric fields in ionic crystals, fluid hydrodynamics, Maxwell's equation.

**Введение.** Ионные кристаллы образованы металлическими и неметаллическими элементами. В ионных кристаллах некоторые электроны становятся «общими» для всех атомов. Подобное поведение электронов характерно для металлов. Поскольку ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  представляют не нейтральные атомы, а заряженные ионы между ними действуют большие электростатические силы, которые и влияют на распространение волн в этих кристаллах.

В работах [1, 2] были представлены исследования особенностей отклика твердых тел на воздействие наносекундных импульсов давления и обращалось внимание на релаксационные процессы вблизи поверхности воздействия.

В частности, отмечалась подобная жидкости мгновенная реакция щелочно-галогидных кристаллов на короткие импульсы давления.

На рис.1 представлены результаты измерений амплитуд импульсов продольных и поперечных волн при лазерном возбуждении импульсных давлений в ионных кристаллах NaCl. Приведены нормированная зависимость изменения амплитуды импульсов продольной волны от толщины образцов –  $\sigma_l$  и соответствующие этому нагружению амплитуды импульсов поперечной волны –  $\sigma_t$ .

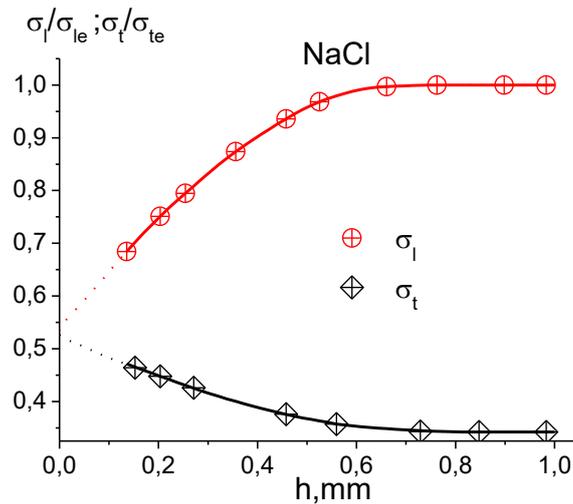


Рис. 1. Нормированная зависимость амплитуды  $\sigma_l(h)$  и импульсов поперечной волны –  $\sigma_t(h)$ .

Такое изменение амплитуд импульсных напряжений возможно при условии, того, что мгновенный коэффициент Пуассона  $\nu=1/2$  релаксирующий в дальнейшем к своему равновесному значению.

Обычно полагают, что эти кристаллы состоят из слегка искаженных локализованных ионов, взаимодействующих посредством электростатического поля [3].

Рассмотрим акустические колебания в ионных кристаллах полагая, что такая система является однородной, изотропной и описывается плотностью  $\rho$ , давлением  $P$  и массовой скоростью частиц  $\vec{V}$ .

В результате смещения иона из положения равновесия в таком кристалле возникает дипольный момент, порождающий кулоновское поле, состоящее из макроскопического поля и Лоренцевого поля [4]. При этом учет деформируемости и поляризуемости собственно ионов требует другого подхода к вопросам динамики, так как эти параметры определяются электронной подсистемой и не могут быть включены в теорию колебаний решетки, исходя лишь из разложения решеточного потенциала только по смещениям ионов.

Поэтому при феноменологическом выводе уравнений движения компоненты макроскопического электрического поля  $E_i$  следует рассматривать как независимые динамические переменные.

В электродинамике сплошных сред, обычно рассматривают макроскопические величины усредняя соответствующие микроскопические. Поле  $E_i$  является случайной величиной, у которой первый момент равен нулю  $\langle E_i \rangle = 0$ .

Поэтому уравнения движения Эйлера должны включать Максвелловский тензор напряжений, который квадратичен относительно поля  $E_i$  и определяется тензором  $\langle E_i, E_k \rangle$  [5].

Исходной системой уравнений для изучения движения сплошных сред являются уравнения Эйлера [5]:

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \text{div} \rho \vec{V} = 0, \quad (1)$$

$$\frac{\partial (\rho V_i)}{\partial t} + \partial_k \sigma_{ik} = 0, \quad (2)$$

$$\text{где } \partial_k = \frac{\partial}{\partial x_k}.$$

Для тензора плотности потока импульса  $\sigma_{ik}$  запишем соотношение, учитывающее электрическую составляющую поля [5]

$$\sigma_{ik} = \rho V_i V_k + P \delta_{ik} - (\langle E_i E_k \rangle - \langle E^2 \rangle \delta_{ik} / 2) \frac{\epsilon}{4\pi}, \quad (3)$$

$P$  – давление,  $\epsilon$  – диэлектрическая проницаемость.

В уравнении (3) присутствует тензор напряжений Максвелла, который определяется выражением:

$$\langle E_i E_k \rangle - \langle E^2 \rangle \delta_{ik} / 2.$$

Запишем уравнение Максвелла для  $E_i$  [6]:

$$\frac{\partial E_i}{\partial t} = \frac{c}{\epsilon} \text{rot}_i \vec{B} - 4\pi \sigma V_i, \quad (4)$$

где  $\sigma$  – плотность электрического заряда,  $\vec{B}$  – вектор индукции магнитного поля.

Для нахождения  $E_i E_k$ , умножим (4) на  $E_k$  и симметризуем произведение по индексам  $i, k$  (1,2,3).

Учитывая, что равновесное поле  $\vec{E}$  существует в неподвижной системе координат и поэтому инвариантно относительно преобразований Галилея [5]:

$$\vec{B}' = \vec{B} + [\vec{V}, \vec{E}] \frac{\epsilon}{c}, \quad (5)$$

где квадратные скобки означают векторное произведение, можем записать:

$$\frac{\partial}{\partial t}(E_i E_k) = \frac{c}{\varepsilon} \text{rot}_i \left( \bar{B} + [\bar{V}, \bar{E}] \frac{\varepsilon}{c} \right) E_k + \frac{c}{\varepsilon} \text{rot}_k \left( \bar{B} + [\bar{V}, \bar{E}] \frac{\varepsilon}{c} \right) E_i - \frac{4\pi\sigma}{\varepsilon} (V_i E_k + V_k E_i) \quad (6)$$

После осреднения (6) [4], членами  $-V_i E_k + V_k E_i$ , можно пренебречь, ввиду их нелинейности. Рассматриваем среду, в которой магнитные поля  $-\bar{B}$  малы по сравнению с электрическим  $-\bar{E}$  и поэтому взаимодействием полей  $\bar{B}$  и  $\bar{E}$  пренебрегаем. Для изотропной среды [3]:

$$\langle E_i E_k \rangle = \langle E^2 \rangle \frac{\langle \delta_{ik} \rangle}{3} = \text{const} \quad (7)$$

С учетом этих комментариев и выражения (7) из (6) получим для адиабатического процесса линеаризованные уравнения для  $\langle E_i E_k \rangle$ :

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \langle E_1^2 \rangle &= -2(d_2 V_2 + d_3 V_3) \frac{E_0^2}{3} \\ \frac{\partial}{\partial t} \langle E_2^2 \rangle &= -2(d_1 V_1 + d_3 V_3) \frac{E_0^2}{3} \\ \frac{\partial}{\partial t} \langle E_3^2 \rangle &= -2(d_1 V_1 + d_2 V_2) \frac{E_0^2}{3} \\ \frac{\partial}{\partial t} \langle E_1 E_2 \rangle &= -2(d_1 V_2 + d_2 V_1) \frac{\langle E_0^2 \rangle}{3} \quad (8) \\ \frac{\partial}{\partial t} \langle E_1 E_3 \rangle &= -2(d_1 V_3 + d_3 V_1) \frac{\langle E_0^2 \rangle}{3} \\ \frac{\partial}{\partial t} \langle E_2 E_3 \rangle &= -2(d_2 V_3 + d_3 V_2) \frac{\langle E_0^2 \rangle}{3} \\ \frac{\partial}{\partial t} \langle E_i E_{k3} \rangle &= \frac{\partial}{\partial t} \langle E_k E_i \rangle \end{aligned}$$

Распространение звука – адиабатический процесс и поэтому в (3) не учитывается тепловая составляющая.

Тогда запишем (2) с учетом (3) в виде:

$$\partial_t V_i + \partial_k [\delta_{ik} c^2 \rho - \langle E_i E_k \rangle - \langle E^2 \rangle \frac{\delta_{ik}}{2} \frac{\varepsilon}{4\pi}] \frac{1}{\rho_0} = 0, \quad (9)$$

где  $c^2 = \frac{\partial P}{\partial \rho}$ ,  $\rho_0$  – равновесная плотность.

Дифференцируя (9) по времени с учетом (8) получим систему уравнений:

$$\begin{aligned} \partial_t^2 V_1 - c^2 \partial_1 (\partial_1 V_1 + \partial_2 V_2 + \partial_3 V_3) - [\Delta^2 V_1 + \partial_1 (\partial_1 V_1 + \partial_2 V_2 + \partial_3 V_3)] \frac{\langle E_0^2 \rangle}{2\pi\rho_0} \\ \partial_t^2 V_2 - c^2 \partial_2 (\partial_1 V_1 + \partial_2 V_2 + \partial_3 V_3) - [\Delta^2 V_2 + \partial_2 (\partial_1 V_1 + \partial_2 V_2 + \partial_3 V_3)] \frac{\langle E_0^2 \rangle}{2\pi\rho_0} \\ \partial_t^2 V_3 - c^2 \partial_3 (\partial_1 V_1 + \partial_2 V_2 + \partial_3 V_3) - [\Delta^2 V_3 + \partial_3 (\partial_1 V_1 + \partial_2 V_2 + \partial_3 V_3)] \frac{\langle E_0^2 \rangle}{2\pi\rho_0} \quad (10) \end{aligned}$$

Ищем решение (10) в виде:

$$\bar{V}(\bar{x}, t) = \tilde{V}(k, \omega) e^{i\bar{k}\bar{x} - i\omega t} \quad (11)$$

Подставляя (11) в (10) получим дисперсионные соотношения:

$$\omega^2 = \frac{\langle E_0^2 \rangle \varepsilon}{12\pi\rho_0} k^2 \quad (12)$$

$$\omega^2 = (c^2 + \frac{\langle E_0^2 \rangle \varepsilon}{6\pi\rho_0}) k^2 \quad (13)$$

Соотношение (12) получено для поперечных волн, а (13) для продольных волн.

Скорости поперечных –  $c_t$  и продольных –  $c_l$  волн равны:

$$c_t = \sqrt{\frac{\langle E_0^2 \rangle \varepsilon}{12\pi\rho_0}}, \quad c_l = \sqrt{c^2 + \frac{\langle E_0^2 \rangle \varepsilon}{6\pi\rho_0}} \quad (14)$$

При  $\langle E_0^2 \rangle = 0$  скорость поперечной волны  $c_t = 0$ , и исходя из соотношений теории упругости следует, что коэффициент Пуассона  $\nu = \frac{1}{2}$ , то есть соответствует жидкости.

Таким образом представленная модель, учитывающая компоненты электрического поля при выводе уравнений движения, подтверждает экспериментальные результаты, приведенные в [1, 2].

Предложено при выводе уравнений движения ионных кристаллов компоненты электрического поля рассматривать как независимые динамические переменные.

В уравнения состояния материала добавляется Максвелловский тензор напряжений. Показано, что поперечные моды колебаний в таких материалах определяются характеристиками самоуравновешенного электрического поля  $\langle E_0^2 \rangle \varepsilon$ .

### Список литературы

1. Судьенков Ю.В. Релаксация упругих постоянных алюминия вблизи поверхности ударного нагружения. Письма в ЖТФ, 1983, т. 9, вып. 23, С.1418-1422.
2. Байзаков О.Д., Судьенков Ю.В. Релаксационные явления в материалах вблизи поверхности упругого субмикросекундного нагружения // Письма в ЖТФ, 1985, т. 11. вып. 23. С. 1433-1437.
3. Н. Ашкрофт, Н. Мермин. Физика твердого тела, т. 2, Москва, изд. Мир, 1979.
4. Bonheville R. Phys.Rev., В 21, p.368, 1980.
5. Л.Д. Ландау, Е.М. Лифшиц. Электродинамика сплошных сред, М. 1959, Гос. издат физ-мат. литер, с. 532.
6. И. Рязанов. Электродинамика конденсированного вещества, изд. Наука, 1984, 304 с.

## Ежемесячный научный журнал

### Том 2 №94 / 2023

#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Макаровский Денис Анатольевич**

AuthorID: 559173

Заведующий кафедрой организационного управления Института прикладного анализа поведения и психолого-социальных технологий, практикующий психолог, специалист в сфере управления образованием.

#### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

**Чукмаев Александр Иванович**

<https://orcid.org/0000-0002-4271-0305>

Доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права. Астана, Казахстан

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

##### **Штерензон Вера Анатольевна**

AuthorID: 660374

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт новых материалов и технологий (Екатеринбург), кандидат технических наук

##### **Синьковский Антон Владимирович**

AuthorID: 806157

Московский государственный технологический университет "Станкин", кафедра информационной безопасности (Москва), кандидат технических наук

##### **Штерензон Владимир Александрович**

AuthorID: 762704

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт фундаментального образования, Кафедра теоретической механики (Екатеринбург), кандидат технических наук

##### **Зыков Сергей Арленович**

AuthorID: 9574

Институт физики металлов им. М.Н. Михеева УрО РАН, Отдел теоретической и математической физики, Лаборатория теории нелинейных явлений (Екатеринбург), кандидат физ-мат. наук

##### **Дронсейко Виталий Витальевич**

AuthorID: 1051220

Московский автомобильно-дорожный государственный технический университет (МАДИ), Кафедра "Организация и безопасность движения" (Москва), кандидат технических наук

##### **Садовская Валентина Степановна**

AuthorID: 427133

Доктор педагогических наук, профессор, Заслуженный работник культуры РФ, академик Международной академии Высшей школы, почетный профессор Европейского Института PR (Париж), член Европейского издательского и экспертного совета IEERP.

##### **Ремизов Вячеслав Александрович**

AuthorID: 560445

Доктор культурологии, кандидат философских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, академик Международной Академии информатизации, член Союза писателей РФ, лауреат государственной литературной премии им. Мамина-Сибиряка.

##### **Измайлова Марина Алексеевна**

AuthorID: 330964

Доктор экономических наук, профессор Департамента корпоративных финансов и корпоративного управления Финансового университета при Правительстве Российской Федерации.

##### **Гайдар Карина Марленовна**

AuthorID: 293512

Доктор психологических наук, доцент. Член Российского психологического общества.

##### **Слободчиков Илья Михайлович**

AuthorID: 573434

Профессор, доктор психологических наук, кандидат педагогических наук.

Член-корреспондент Российской академии естественных наук.

**Подольская Татьяна Афанасьевна**

AuthorID: 410791

Профессор факультета психологии Гуманитарно-прогностического института. Доктор психологических наук. Профессор.

**Пряжникова Елена Юрьевна**

AuthorID: 416259

Преподаватель, профессор кафедры теории и практика управления факультета государственного и муниципального управления, профессор кафедры психологии и педагогики дистанционного обучения факультета дистанционного обучения ФБОУ ВО МГППУ

**Набойченко Евгения Сергеевна**

AuthorID: 391572

Доктор психологических наук, кандидат педагогических наук, профессор. Главный внештатный специалист по медицинской психологии Министерства здравоохранения Свердловской области.

**Козлова Наталья Владимировна**

AuthorID: 193376

Профессор на кафедре гражданского права юридического факультета МГУ

**Крушельницкая Ольга Борисовна**

AuthorID: 357563

кандидат психологических наук, доцент, заведующая кафедрой теоретических основ социальной психологии. Московский государственный областной университет.

**Артамонова Алла Анатольевна**

AuthorID: 681244

кандидат психологических наук, Российский государственный социальный университет, филиал Российского государственного социального университета в г. Тольятти.

**Таранова Ольга Владимировна**

AuthorID: 1065577

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Уральский гуманитарный институт, Департамент гуманитарного образования студентов инженерно-технических направлений, Кафедра управление персоналом и психологии (Екатеринбург)

**Ряшина Вера Викторовна**

AuthorID: 425693

Институт изучения детства, семьи и воспитания РАО, лаборатория

профессионального развития педагогов (Москва)

**Гусова Альбина Дударбековна**

AuthorID: 596021

Заведующая кафедрой психологии. Доцент кафедры психологии, кандидат психологических наук Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, психолого-педагогический факультет (Владикавказ).

**Минаев Валерий Владимирович**

AuthorID: 493205

Российский государственный гуманитарный университет, кафедра мировой политики и международных отношений (общеуниверситетская) (Москва), доктор экономических наук

**Попков Сергей Юрьевич**

AuthorID: 750081

Всероссийский научно-исследовательский институт труда, Научно-исследовательский институт труда и социального страхования (Москва), доктор экономических наук

**Тимофеев Станислав Владимирович**

AuthorID: 450767

Российский государственный гуманитарный университет, юридический факультет, кафедра финансового права (Москва), доктор юридических наук

**Васильев Кирилл Андреевич**

AuthorID: 1095059

Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Инженерно-строительный институт (Санкт-Петербург), кандидат экономических наук

**Солянкина Любовь Николаевна**

AuthorID: 652471

Российский государственный гуманитарный университет (Москва), кандидат экономических наук

**Карпенко Юрий Дмитриевич**

AuthorID: 338912

Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА, Лаборатория экологической оценки отходов (Москва), доктор биологических наук.

**Малаховский Владимир Владимирович**

AuthorID: 666188

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Факультеты, Факультет послевузовского профессионального образования врачей,

кафедра нелекарственных методов терапии и клинической физиологии (Москва), доктор медицинских наук.

**Ильясов Олег Рашитович**

AuthorID: 331592

Уральский государственный университет путей сообщения, кафедра техносферной безопасности (Екатеринбург), доктор биологических наук

**Косс Виктор Викторович**

AuthorID: 563195

Российский государственный университет физической культуры, спорта, молодежи и туризма, НИИ спортивной медицины (Москва), кандидат медицинских наук.

**Калинина Марина Анатольевна**

AuthorID: 666558

Научный центр психического здоровья, Отдел по изучению психической патологии раннего детского возраста (Москва), кандидат медицинских наук.

**Сырочкина Мария Александровна**

AuthorID: 772151

Пфайзер, вакцины медицинский отдел (Екатеринбург), кандидат медицинских наук

**Шукшина Людмила Викторовна**

AuthorID: 484309

Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, Головной вуз: РЭУ им. Г.В. Плеханова, Центр гуманитарной подготовки, Кафедра психологии (Москва), доктор философских наук

**Оленев Святослав Михайлович**

AuthorID: 400037

Московская государственная академия хореографии, кафедра гуманитарных, социально-экономических дисциплин и менеджмента исполнительских искусств (Москва), доктор философских наук.

**Терентий Ливиу Михайлович**

AuthorID: 449829

Московская международная академия, ректорат (Москва), доктор филологических наук

**Шкаренков Павел Петрович**

AuthorID: 482473

Российский государственный гуманитарный университет (Москва), доктор исторических наук

**Шалагина Елена Владимировна**

AuthorID: 476878

Уральский государственный педагогический университет, кафедра теоретической и прикладной социологии (Екатеринбург), кандидат социологических наук

**Франц Светлана Викторовна**

AuthorID: 462855

Московская государственная академия хореографии, научно-методический отдел (Москва), кандидат философских наук

**Франц Валерия Андреевна**

AuthorID: 767545

Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт государственного управления и предпринимательства (Екатеринбург), кандидат философских наук

**Глазунов Николай Геннадьевич**

AuthorID: 297931

Самарский государственный социально-педагогический университет, кафедра философии, истории и теории мировой культуры (Москва), кандидат философских наук

**Романова Илона Евгеньевна**

AuthorID: 422218

Гуманитарный университет, факультет социальной психологии (Екатеринбург), кандидат философских наук

**Ответственный редактор**  
Чукмаев Александр Иванович  
Доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права.  
(Астана, Казахстан)

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Адрес редакции:

198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая,  
д. 44, к. 1, литера А

**Адрес электронной почты:** [info@national-science.ru](mailto:info@national-science.ru)

**Адрес веб-сайта:** <http://national-science.ru/>

Учредитель и издатель ООО «Логика+»

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии 620144, г. Екатеринбург,  
улица Народной Воли, 2, оф. 44

**Художник:** Венерская Виктория Александровна

**Верстка:** Коржев Арсений Петрович

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций.