



ISSN Print 2413-5291

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ УЧЕНЫХ (НАУ)
DOI: [10.31618/NAS.2413-5291.2023.2.97](https://doi.org/10.31618/NAS.2413-5291.2023.2.97)

Ежемесячный научный журнал Том 2 №97 / 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 эколого-гигиенической 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

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

ЕСТЕСТВЕННЫЕ НАУКИ

Ненахов Е.В., Крылов С.С., Карташов Э.М.

ТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ДИСКА С КРУГОВЫМ ВЫРЕЗОМ 6

Нигматова С.А., Абугалиев Б.Б.,

Дауталин К.А., Митрофанская Ю.В., Жеребятъева Н.Д., Шамсутдинова К.Н.

«РЕАЛИЗАЦИЯ ЦЕЛЕЙ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ НА ПРИМЕРЕ КАЗАХСТАНСКОГО ГОРНОДОБЫВАЮЩЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ» 11

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

Нуралин Р.Ш., Нуралы Д.Р., Екибаев Т.Р., Ашимов Н.Т.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ. 19

Брюховецкий А.С., Богачев С.С.

НА ПЕРЕДНЕМ КРАЕ БОРЬБЫ С КЛОНАЛЬНЫМ ГЕМОПОЭЗОМ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ЦИВИЛИЗАЦИИ: ОТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ГЕНООРИЕНТИРОВАННОЙ И ПРОТЕОМ- ОСНОВАННОЙ РЕСТИТУЦИИ КОСТНОГО МОЗГА И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК 26

ЕСТЕСТВЕННЫЕ НАУКИ

УДК 539.3

ТЕРМИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ ДИСКА С КРУГОВЫМ ВЫРЕЗОМ

Ненахов Е.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»,
Россия, 125993, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 4

Крылов С.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»,
Россия, 125993, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 4

Карташов Э.М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Московский авиационный институт (национальный исследовательский университет)»,
Россия, 125993, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 4

THERMAL RESPONSE OF A CIRCULAR DISC

E. V. Nenakhov

Moscow Aviation Institute (National Research University),
Russia, 125993, Moscow, Volokolamskoye Shosse, 4

S. S. Krylov

Moscow Aviation Institute (National Research University),
Russia, 125993, Moscow, Volokolamskoye Shosse, 4

E. M. Kartashov

Moscow Aviation Institute (National Research University),
Russia, 125993, Moscow, Volokolamskoye Shosse, 4

DOI: 10.31618/NAS.2413-5291.2023.2.97.842

АННОТАЦИЯ

Исследована термическая реакция бесконечного диска с внутренним круговым вырезом. Установлены закономерности термоупругих напряжений при нагреве поверхности выреза по принципу «сосредоточенной емкости».

ABSTRACT

The thermal response of an infinite disk with an internal circular cutout is studied. The regularities of thermoelastic stresses during heating of the cutout surface according to the “lumped capacitance” principle have been established.

Ключевые слова: тепловой удар, термоупругость, температурные напряжения.

Keywords: thermal shock, thermoelasticity, temperature stress.

Изучаемая проблема представляет практический интерес для ряда инженерных направлений при проектировании узлов и конструкций в машиностроении, энергетике, электронике, авиационной и космической технике и т. д. [1].

На внутренний круговой вырез $0 \leq r \leq R$ достаточно тонкого по толщине холодного диска $r > R$ надетая тонкая круговая оболочка $R - \delta < r < R$, теплоизолированная снаружи при $r = R - \delta$. Начальные температуры диска и оболочки равны соответственно нулю и $T_0 = const$; пренебрегаем температурным перепадом по толщине диска и оболочки; все теплофизические константы считаются постоянными.

Таким образом, рассматривается система двух сред $R - \delta < r < R$ и $r > R$ в условиях плотного теплового контакта при $r=R$ (например, металлическая оболочка и полимерный диск). Возникающее вследствие этого термонапряженное состояние является плоским, а все функции его характеризующие зависят только от радиуса r (в полярных координатах) и времени t . Изучается термическая реакция диска в рамках реализации схемы «сосредоточенной емкости» [2]. Вследствие ограниченного объема в статье приводятся лишь основные результаты.

Математическая модель теплового процесса имеет вид:

$$\frac{\partial T_i(r,t)}{\partial t} = a_i \Delta T_i(r,t), \quad i = 1 \quad r > R; \quad i = 2 \quad R - \delta < r < R; \quad t > 0, \quad (1)$$

$$T_i(r,t)|_{t=0} = \begin{cases} 0, & i = 1, \quad r > R, \\ T_0, & i = 2 \quad R - \delta < r < R, \end{cases} \quad (2)$$

$$T_1(r, t)|_{r=R+0} = T_2(r, t)|_{r=R-0}, \quad t > 0, \tag{3}$$

$$\lambda_1 \frac{\partial T_1(r, t)}{\partial r} \Big|_{r=R+0} = \lambda_2 \frac{\partial T_2(r, t)}{\partial r} \Big|_{r=R-0}, \quad t > 0, \tag{4}$$

$$\frac{\partial T_2(r, t)}{\partial r} \Big|_{r=R-\delta} = 0, \quad t > 0, \tag{5}$$

$$|T_1(r, t)| < +\infty, \quad r \geq R, \quad t \geq 0, \tag{6}$$

где все постоянные общеизвестны [4]. Постановка тепловой задачи (1)-(6) допускает реализацию идеи «сосредоточенной емкости», описанной в [2]. Идея состоит в том, что среднеинтегральная температура оболочки равна температуре на ее границе

$$\frac{1}{\pi[R^2-(R-\delta)^2]} \int_0^{2\pi} \int_{R-\delta}^R r T_2(r, t) d\phi dr = T_1(R + 0, t). \tag{7}$$

Предполагая, что $(\delta/2R) \ll 1$ выражение (7) преобразуем к виду

$$\frac{1}{R\delta} \int_{R-\delta}^R r T_2(r, t) dr = T_1(R + 0, t) \tag{8}$$

откуда вытекает важное соотношение $T_1(r, t)|_{t=0} = T_0$, а также новая (более простая) математическая модель исходного теплового процесса, имеющая в безразмерных переменных

$$\xi = \frac{r}{R}, \quad \tau = \frac{a_1 t}{R^2}, \quad \alpha_0^2 = \frac{(a_2/a_1)(\lambda_1/\lambda_2)}{(\delta/R)}, \quad W(\xi, \tau) = \frac{T_1(r, t)}{T_0}$$

следующий вид:

$$\frac{\partial W(\xi, \tau)}{\partial \tau} = \frac{\partial^2 W}{\partial \xi^2} + \frac{1}{\xi} \frac{\partial W}{\partial \xi}, \quad \xi > 1, \quad \tau > 0, \tag{9}$$

$$\frac{\partial W(\tau, \xi)}{\partial \tau} \Big|_{\tau=0} = \begin{cases} 0, & \xi > 1, \\ 1, & \xi = 1, \end{cases} \tag{10}$$

$$\frac{\partial W(\tau, \xi)}{\partial \tau} \Big|_{\xi=1} = \alpha_0^2 \frac{\partial W(\tau, \xi)}{\partial \xi} \Big|_{\xi=1}, \quad \tau > 0, \tag{11}$$

$$|W(\tau, \xi)| < +\infty, \quad \xi \geq 1, \quad \tau \geq 0. \tag{12}$$

Заметим, что задача (9)-(12) не относится к числу классических для уравнения параболического типа (9) [4]; ее решение в пространстве изображений по Лапласу $\bar{W}(\xi, p) = \int_0^\infty W(\xi, \tau) \exp(-p\tau) d\tau$ имеет вид

$$\bar{W}(\xi, p) = \frac{K_0(\xi\sqrt{p})}{\sqrt{p}[\alpha_0^2 K_1(\sqrt{p}) + \sqrt{p} K_0(\sqrt{p})]}, \tag{13}$$

где $K_0(z)$ и $K_1(z)$ – модифицированные функции Бесселя. Оригинал в (13) находим с помощью интеграла Римана – Меллина, содержащего к тому же точку ветвления. Опуская громоздкие выкладки, получаем:

$$W(\xi, \tau) = \frac{2}{\pi} \int_0^\infty \frac{\exp(-y^2\tau) \{Y_0(\xi y) [\alpha_0^2 J_1(y) - y J_0(y)] - J_0(\xi y) [\alpha_0^2 Y_1(y) - y Y_0(y)]\}}{[\alpha_0^2 J_1(y) - y J_0(y)]^2 + [\alpha_0^2 Y_1(y) - y Y_0(y)]^2} dy; \tag{14}$$

где $J_\nu(z)$ и $Y_\nu(z)$ – функции Бесселя и Вебера соответственно. Из (14) вытекает необходимое для дальнейших рассуждений соотношение:

$$W(1, \tau) = \frac{4\alpha_0^2}{\pi^2} \int_0^\infty \frac{\exp(-y^2\tau) dy}{y \{[\alpha_0^2 J_1(y) - y J_0(y)]^2 + [\alpha_0^2 Y_1(y) - y Y_0(y)]^2\}} \tag{15}$$

При постановке задачи термомеханики по расчету температурных напряжений в диске необходимо учесть, что разность температур $[T_0 - T_1(R, t)]$ приводит к появлению в оболочке $R - \delta < r < R$ напряжения растяжения $\sigma_n = \alpha_m^* E^* [T_0 - T_1(R, t)]$, где α_m^* , E^* – соответственно коэффициент линейного теплового расширения и модуль Юнга материала оболочки. Задачу термомеханики сформулируем в системе координат (ξ, τ) в переменных [4] для безразмерных величин.

$$\sigma_{\xi\xi}(\xi, \tau) = \frac{(1-\nu)\sigma_{rr}(r,t)}{E\alpha_T T_0}; U(\xi, \tau) = \frac{U(r,t)}{(1+\nu)\alpha_T T_0 R};$$

$$\sigma_{\phi\phi}(\xi, \tau) = \frac{(1-\nu)\sigma_{\phi\phi}(r,t)}{E\alpha_T T_0}; \gamma^2 = \frac{v^2 R^2}{a_1^2}; E = 2G(1+\nu) \quad (16)$$

где $\sigma_{ij}(r, t)$ ($i, j = r, \phi$) – напряжения, $U(r, t)$ – перемещение, ν – коэффициент Пуассона, G – модуль сдвига, E – модуль Юнга, $v = \sqrt{2G/[(1-\nu)\rho]}$ – скорость распространения волны расширения в упругой среде (величина, близкая к скорости звука), ρ – плотность, α_T – коэффициент линейного теплового расширения. Все величины относятся к материалу диска. Задача имеет вид:

$$\frac{\partial^2 U}{\partial \xi^2} + \frac{1}{\xi} \frac{\partial U}{\partial \xi} - \frac{1}{\xi^2} U - \frac{1}{\gamma^2} \frac{\partial^2 U}{\partial \tau^2} = \frac{\partial W(\xi, \tau)}{\partial \xi}, \quad \xi > 1, \quad \tau > 0, \quad (17)$$

$$U(\xi, \tau)|_{\tau=0} = \frac{\partial U(\xi, \tau)}{\partial \tau}|_{\tau=0} = 0, \quad \xi \geq 1, \quad (18)$$

$$\left(\frac{\partial U(\xi, \tau)}{\partial \xi} + \frac{\nu}{\xi} U(\xi, \tau) \right)_{\xi=1} = W(1, \tau) - \psi_0(\tau), \quad \tau > 0, \quad (19)$$

$$|U(\xi, \tau)| < +\infty, \quad \xi \geq 1, \quad \tau \geq 0, \quad (20)$$

$$\text{где } \psi_0(\tau) = \beta_0^2 [1 - W(1, \tau)]; \beta_0^2 = (1-\nu)(\alpha_T^*/\alpha_T)(E^*/E) \quad (21)$$

Проанализируем постановку задачи (17)-(20). Эта задача является динамической, что отражено в (17) наличием инерционного члена [4-6]. В то же время для ряда конструкционных материалов (полимеры органические и неорганические, металлы, керамика и др.) величина $\frac{1}{\gamma^2} \sim (10^{-17} - 10^{-14})$, и в уравнения (17) можно пренебречь влиянием ускорений и рассматривать задачу как квазистатическую.

Ее решение в пространстве изображений по Лапласу $\int_0^\infty \dots \exp(-p\tau) d\tau$ имеет вид:

$$\bar{U}(\xi, p) = \frac{1}{\xi} \frac{K_1(\sqrt{p})}{\bar{A}(p)} - \frac{K_1(\xi\sqrt{p})}{\bar{A}(p)} + \frac{1}{\xi} \bar{\psi}_0(p), \quad (22)$$

$$\bar{A}(p) = p[\alpha_0^2 K_1(\sqrt{p}) + \sqrt{p} K_0(\sqrt{p})]. \quad (23)$$

Искомые компоненты тензора напряжения

$$\sigma_{\xi\xi}(\xi, \tau) = \frac{\partial U(\xi, \tau)}{\partial \xi} + \frac{\nu}{\xi} U(\xi, \tau) - W(\xi, \tau), \quad \sigma_{\phi\phi}(\xi, \tau) = \nu \frac{\partial U(\xi, \tau)}{\partial \xi} + \frac{1}{\xi} U(\xi, \tau) - W(\xi, \tau). \quad (24)$$

В пространстве изображений есть выражения вида

$$\frac{\bar{\sigma}_{\xi\xi}(\xi, p)}{(1-\nu)} = -\frac{1}{\xi^2} \frac{K_1(\sqrt{p})}{\bar{A}(p)} + \frac{1}{\xi} \frac{K_1(\xi\sqrt{p})}{\bar{A}(p)} - \frac{1}{\xi^2(1-\nu)} \bar{\psi}_0(p), \quad (25)$$

$$\frac{\bar{\sigma}_{\phi\phi}(\xi, p)}{(1-\nu)} = -\left[\frac{\bar{\sigma}_{\xi\xi}(\xi, p)}{(1-\nu)} + \bar{W}(\xi, p) \right]. \quad (26)$$

Оригиналы искомых величин (как и выше) находятся путем вычисления контурных интегралов Римана – Меллина:

$$\frac{\sigma_{\xi\xi}(\xi, \tau)}{(1-\nu)} = \frac{1}{\pi\xi} \int_0^\infty \frac{[1 - \exp(-y^2\tau)] \{ \alpha_0^2 [Y_1(\xi y) J_1(y) - J_1(\xi y) Y(y)] + y [J_1(\xi y) Y_0(y) - Y_1(\xi y) J_0(y)] \}}{y \{ [\alpha_0^2 J_1(y) - y J_0(y)]^2 + [\alpha_0^2 Y_1(y) - y Y_0(y)] \}} dy -$$

$$- \frac{4}{\pi^2 \xi^2} \int_0^\infty \frac{[1 - \exp(-y^2\tau)]}{y \{ [\alpha_0^2 J_1(y) - y J_0(y)]^2 + [\alpha_0^2 Y_1(y) - y Y_0(y)] \}} dy - \frac{\beta_1^2}{\xi^2} [1 - W(1, \tau)] \quad (27)$$

$$\frac{\sigma_{\phi\phi}(\xi, \tau)}{(1-\nu)} = -\left[\frac{\sigma_{\xi\xi}(\xi, \tau)}{(1-\nu)} + W(\xi, \tau) \right]; \beta_1^2 = (\alpha_T^*/\alpha_T)(E^*/E) \quad (28)$$

На рис. 1–3 приведены изменения со временем величин (14), (27), (28) на поверхности выреза $\xi = 1$ и во внутренних сечениях диска $\xi = 1,5$ и $\xi = 2$. Значения параметров $\alpha_0 = 5$ и $\beta_1 = 1$, соответствуют упругим и

теплофизическим характеристикам стеклопластика ($r > R$) и железа ($R - \delta < r < R$). Как следует из приведенного численного эксперимента, наиболее чувствительной областью являются приповерхностные слои к вырезу. В них возникают кратковременные растягивающие радиальные напряжения и кратковременные сжимающие тангенциальные напряжения. Что касается поверхности выреза, то здесь картина существенно меняется. На поверхности выреза возникают сжимающие радиальные и растягивающие тангенциальные напряжения. Последние являются наиболее опасными для материала диска, если они превосходят предел прочности. Впрочем, сжимающие напряжения также могут вызвать разрушение, если они превосходят предел прочности на сжатие. Однако, предел прочности на сжатие значительно превосходит предел прочности на растяжение, и, по-видимому, наиболее разрушительными являются тангенциальные напряжения.

Таким образом, полученные кривые наглядно отражают термическую реакцию рассмотренной системы в рамках нагрева тепловой модели (1)-(6), которая сводится к (9)-(12) с учетом выполнения условия «сосредоточенной емкости» в системе.

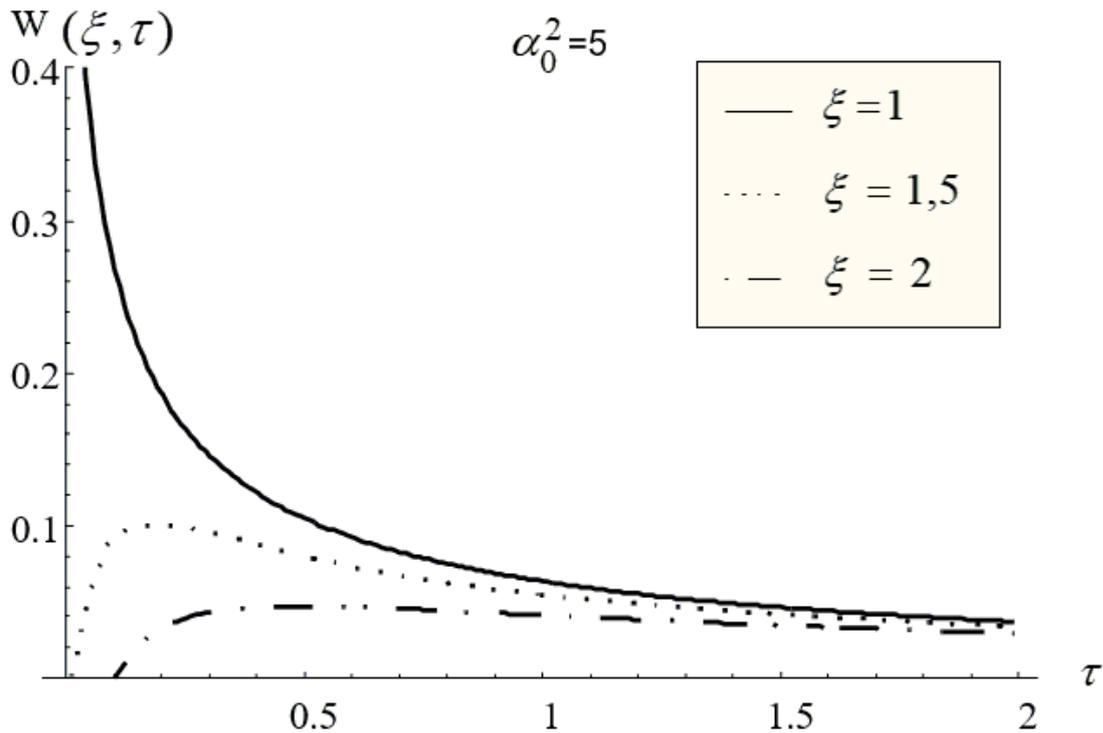


Рис. 1. Распределение температуры со временем в диске

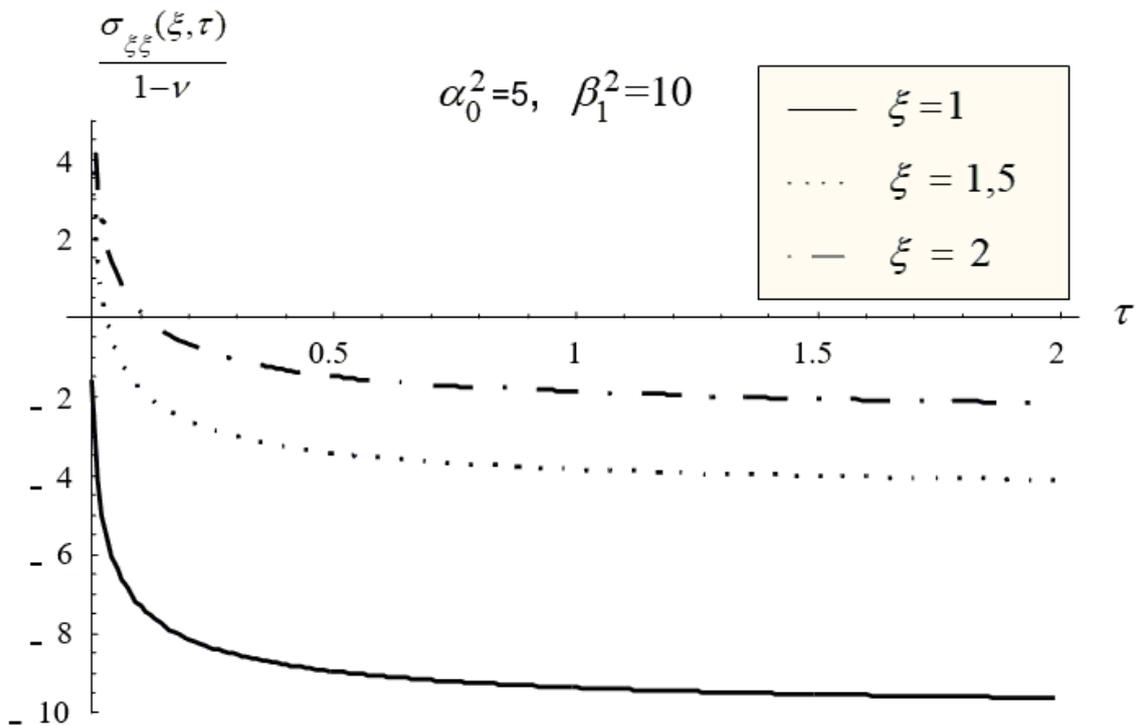


Рис. 2. Изменение радиальных напряжений со временем в диске.

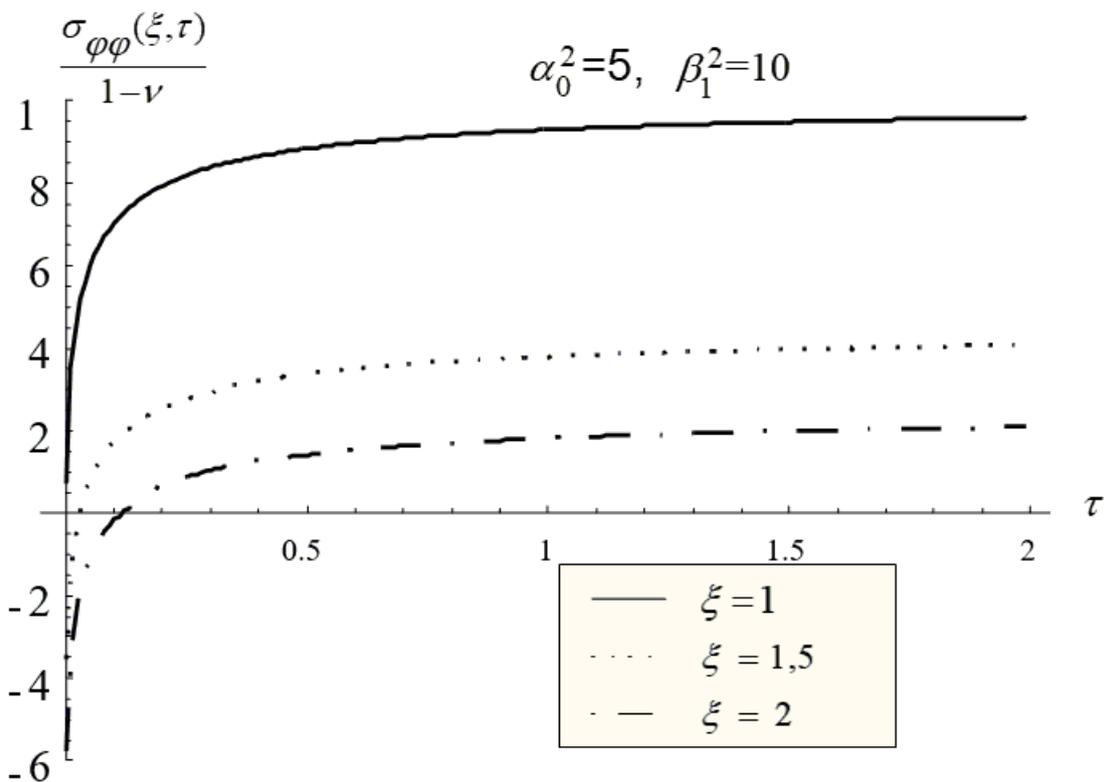


Рис. 3. Изменение тангенциальных напряжений со временем в диске.

Список литературы

1. Галицкий Б. М., Формалев В. Ф. и др. Тепловая защита лопаток турбин. М.: МАИ, 1996.— 355 с.
2. Волков И. К., Загоруйко Е. А., Фаликова И. Д. Задачи математической физики и их решения

методом интегральных преобразований. М.: Изд-во МГТУ им. Баумана, 1994.—64 с.

3. Карташов Э. М. Аналитические методы в теории теплопроводности твердых тел. М.: Высшая школа, 2001.—540 с.

4. Карташов Э. М. Динамические эффекты в твердых телах в условиях взаимодействия с интенсивными потоками энергии // Итоги науки и техники. Серия Химия и технология высокомолекулярных соединений. М.: ВИНТИ, 1988. Т. 25.– С. 3-84.

5. Карташов Э.М., Крылов С.С. Обобщенная модель теплового удара в динамической

термоупругости. Инженерно-физич.журн. 2023.Т.96.№3. С.575-586.

6. Карташов Э.М. Ненахов Е.В. Гиперболические модели нестационарной теплопроводности. Тепловые процессы в технике.2018.Т..10.№1-2. С.47-55.

УДК 504.03

«РЕАЛИЗАЦИЯ ЦЕЛЕЙ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ НА ПРИМЕРЕ КАЗАХСТАНСКОГО ГОРНОДОБЫВАЮЩЕГО ПРЕДПРИЯТИЯ»

Нигматова С.А.

*д.г.-м.н., Институт геологических наук им. К. И. Сатпаева,
Республика Казахстан, Алматы*

Абугалиев Б.Б.

*ТОО «RG Gold»,
Республика Казахстан, Астана*

Дауталин К.А.

*ТОО «RG Gold»,
Республика Казахстан, Астана*

Митрофанская Ю.В.

*к.ю.н., ТОО «Аман Жол 2050»,
Республика Казахстан, Алматы*

Жеребятьева Н.Д.

*Hudson Sandler,
Англия, Лондон*

Шамсутдинова К.Н.

*ТОО Konsu,
Республика Казахстан, Алматы*

«IMPLEMENTATION OF SUSTAINABLE DEVELOPMENT GOALS AS IT IS CARRIED OUT IN A KAZAKHSTAN MINING ENTERPRISE»

Nigmatova S.A.

*Doctor of Geology and Mineralogy, Institute of Geological Sciences
named after. K.I. Satpayev,
Republic of Kazakhstan, Almaty*

Abugaliyev B.B.

*RG Gold LLP,
Republic of Kazakhstan, Astana*

Dautalin D.A.

*RG Gold LLP,
Republic of Kazakhstan, Astana*

Mitrofanskaya Yu.V.

*Ph.D., MBA, Aman Zhol 2050 LLP
Republic of Kazakhstan, Almaty*

Zherebyatyeva N.D.

*Hudson Sandler,
England, London,*

Shamsutdinova K.N.

*Konsu LLP,
Republic of Kazakhstan, Almaty*

DOI: 10.31618/NAS.2413-5291.2023.2.97.843

АННОТАЦИЯ

Научная работа посвящена анализу и реализации Целей устойчивого развития (ЦУР) на примере горнодобывающего предприятия в Казахстане. Исследование охватывает ключевые аспекты устойчивого развития, такие как экологическая устойчивость, социальная ответственность и экономическая эффективность. Авторы рассматривают общую теорию концепции устойчивого развития и ее возникновение, мировые тенденции в данной области, а также конкретные шаги и мероприятия, предпринятые казахстанским предприятием для внедрения принципов устойчивого развития. Эта работа

вносит вклад в понимание практических аспектов устойчивого развития в конкретных отраслях и регионах, способствуя разработке более эффективных стратегий управления ресурсами и содействию достижению глобальных целей устойчивого развития.

ABSTRACT

The scientific work is devoted to the analysis and implementation of the Sustainable Development Goals (SDGs) using the example of a mining company in Kazakhstan. The study covers key aspects of sustainable development such as environmental sustainability, social responsibility, and economic efficiency. The authors consider the general theory of the concept of sustainable development and its development, global trends in this area as well as specific steps and activities taken by a Kazakh enterprise to implement the principles of sustainable development. This work contributes to the understanding of practical aspects of sustainable development in specific industries and regions, contributing to the development of more effective resource management strategies and contributing to the achievement of global sustainable development goals.

Ключевые слова: устойчивое развитие, цели устойчивого развития (ЦУР), Организация Объединенных Наций (ООН), забота о людях, сохранение окружающей среды, ответственный бизнес, отчет об устойчивом развитии, практические меры.

Key words: sustainable development, Sustainable Development Goals (SDGs), The United Nations (UN), care for people, care for the environment, responsible business, sustainable development report, practical measures.

Современная концепция развития человечества базируется на идее обеспечения удовлетворения потребностей текущего поколения, не вредя возможностям будущих поколений удовлетворять свои потребности. Мировое сообщество стремится к устойчивому развитию, цель которого заключается в обеспечении благополучия людей и сохранении планеты для будущих поколений. Устойчивость как цель развития мирового сообщества сформулирована в рамках «Agenda 21» («Повестка дня на XXI век»), принятой на Конференции ООН по окружающей среде и развитию в 1992 году. 25 сентября 2015 года резолюцией Генассамблеи ООН «Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года» были приняты 17 глобальных целей в области устойчивого развития («ЦУР») и 169 сопутствующих задач.

Для достижения устойчивого развития требуются коллективные усилия и принятие долгосрочных стратегий, которые позволят обеспечить устойчивость экологической, социальной и экономической системы на планете. Страны-члены ООН обязались интегрировать принципы устойчивого развития в свои политики и программы.

Для того, чтобы устойчивое развитие было достигнуто на уровне отдельной страны, деятельность предприятий в этой стране также должна стать устойчивой.

Предприятия самостоятельно устанавливают цели устойчивого развития, которые у каждого предприятия могут быть разными в зависимости от многих факторов, таких как отрасль, местоположение, размер предприятия и его влияние на окружающую среду и местные сообщества. Предприятия проводят оценку своего экологического следа, а также оценивают социальные и экономические аспекты деятельности, включая отношения с работниками, влияние на местные сообщества, управление цепями поставок и корпоративная гражданская ответственность. На основе такого анализа определяются цели устойчивого развития

конкретного предприятия и план деятельности для достижения целей устойчивого развития. Каждое предприятие должно учитывать свои особенности и ставить перед собой такие цели, которые соответствуют его деятельности и уровню развития.

В 2023 году группой исследователей было проведено масштабное исследование внедрения принципов ESG в деятельности казахстанского горнодобывающего предприятия. Был проведен ESG аудит и анализ фактического положения дел в области ESG (gap анализ), опрос заинтересованных сторон и оценка тем ESG, которые являются существенными для компании, поставлены цели ESG и оценен вклад этих целей в реализацию предприятием ЦУР и составлен первый отчет предприятия об устойчивом развитии.

Поскольку компания работает в горнодобывающей отрасли и конкретно золотодобыче, было решено при оценке ее ESG практик и постановке целей и задач опираться на принципы устойчивого развития, разработанные Всемирным золотым советом (World Gold Council) и Международным советом по горному делу и металлам (International Council on Mining and Metals, на сегодняшний день объединяет треть мировой металлургической и горнодобывающей промышленности).

Всемирный Золотой Совет (World Gold Council) разработал 10 принципов ответственного подхода к добыче золота в сфере управления, социальной сфере и окружающей среде:

1. Управление:

– этическое поведение: добросовестное ведение бизнеса, включая полное противодействие коррупции;

– понимание воздействия: взаимодействие с заинтересованными сторонами и внедрение системы управления, чтобы гарантировать понимание и управление воздействием компаний, реализацию возможностей и возмещение ущерба, при необходимости;

- поставщики: требование от поставщиков вести бизнес этично и ответственно как условие ведение бизнеса с компанией;

2. Социальная сфера:

- безопасность и здоровье: защита и продвижение безопасности и гигиены рабочей силы (сотрудников и подрядчиков) превыше всех других приоритетов, а также возможность сообщать, если они сталкиваются с небезопасными условиями труда;

- права человека и конфликты: уважение прав человека, затронутых сообществ и всех тех людей, с которыми есть взаимодействие;

- трудовые права: забота о том, чтобы деятельность была местом, где к сотрудникам и подрядчикам относятся с уважением и где нет дискриминации или оскорбительных трудовых практик;

- работа с сообществами: стремление внести свой вклад в социально-экономическое развитие сообществ, связанных с деятельностью, и относиться к ним с достоинством и уважением;

3. Окружающая среда:

- охрана окружающей среды: экологическая ответственность как основа деятельности;

- биоразнообразие, землепользование и закрытие шахт: защита хрупких экосистем, критически важных мест обитания и исчезающих видов от ущерба, а также ответственное закрытие шахт.

- вода, энергия и изменение климата: повышение эффективности использования воды и энергии, признавая, что последствия изменения климата и нехватки воды могут все больше представлять угрозу для мест работы и риск для лицензий на деятельность.

Международный совет по горному делу и металлам (International Council on Mining and Metals) разработал свои принципы – ожидания, которыми следует руководствоваться горнодобывающим компаниям для того, чтобы максимизировать выгоды отрасли для принимающих сообществ, при этом сводя к минимуму негативное воздействие для эффективного решения проблем, вызывающих озабоченность общества. Так, к деятельности горнодобывающих компаний предъявляются следующие ожидания:

- ведение этического бизнеса путем внедрения надежных систем корпоративного управления и прозрачности для поддержки устойчивого развития;

- интегрирование позитивно-социальных и экологических методов в свои внутренние процессы принятия решений, чтобы повысить вклад горнодобывающей промышленности в жизнь общества;

- уважение прав человека, а также интересов, культуры, обычаев и ценностей работников и сообществ, затрагиваемых деятельностью компаний;

- внедрение эффективных стратегий и систем управления рисками, основанных на

надежных научных данных и учитывающих восприятие риска заинтересованными сторонами;

- улучшение показателей физического и психологического здоровья и безопасности работников и их семей, местных сообществ и общества в целом с конечной целью - причинение нулевого вреда;

- улучшение экологических показателей, такие как управление водными ресурсами, использование энергии и изменение климата;

- внесение вклада в сохранение биоразнообразия и интегрированные подходы к планированию землепользования;

- содействие и поддержание базы знаний и систем для ответственного проектирования, использования, повторного использования, переработки и утилизации продуктов, содержащих металлы и минералы;

- улучшение социальных показателей и внесение вклада в социальное, экономическое и институциональное развитие принимающих стран и сообществ;

- открытое и прозрачное привлечение ключевых заинтересованных сторон к решению задач и возможностей в области устойчивого развития, эффективно сообщать и независимо проверять прогресс и эффективность.

Для каждого из принципов Совет разработал методические рекомендации, содержащие инструменты и методы, которые могут быть использованы и реализованы компаниями для содействия устойчивому развитию в своей деятельности.

Важными аспектами в рамках устойчивого развития являются открытость, прозрачность и отчетность, поскольку компании должны демонстрировать свой прогресс и результаты достижения поставленных целей. Каждая из компаний, декларировавших стремление к устойчивому развитию, по собственной инициативе не только берет себя обязательства внедрять принципы устойчивого развития, но и на ежегодной основе публикует отчеты о результатах, достигнутых за год.

Отчет об устойчивом развитии (Sustainability Report) является важной составляющей внедрения принципов ESG (Environmental, Social, and Governance). Такой отчет включает детальную информацию о том, как компания управляет своими воздействиями на окружающую среду, улучшает социальные аспекты своей деятельности и принципы управления.

Каждая компания самостоятельно выбирает формат и содержание своего отчета об устойчивом развитии в соответствии с ее уникальными потребностями, целями и контекстом деятельности. Отчеты об устойчивом развитии могут различаться по структуре, детализации информации и подходам к отображению ключевых аспектов ESG. Некоторые компании предпочитают готовить отдельный отчет об устойчивом развитии, который представляет детальную информацию об их практиках, целях и достижениях в области ESG.

Такой отчет обычно включает аналитические данные, графики, статистику и иллюстрации, чтобы продемонстрировать прогресс компании в различных аспектах устойчивого развития. Другие компании могут включать информацию об устойчивом развитии в свой годовой отчет и корпоративный отчет. В таком случае отчет об устойчивом развитии может быть интегрирован в общую структуру отчетности компании, включая финансовую информацию, стратегические цели и результаты деятельности.

Для того, чтобы лица, изучающие отчеты об устойчивом развитии различных компаний из разных частей света, могли проводить сравнение компаний, были разработаны стандарты нефинансовой отчетности как внутри стран, так и международные стандарты.

Обычно компании используют несколько стандартов при подготовке отчета: Global Reporting Initiative, Sustainability Accounting Standards Board и Integrated Reporting, которые обеспечивают последовательность и сопоставимость отчетности между компаниями.

Анализ бизнес-процессов компании является важным этапом для подготовки отчета об устойчивом развитии. Такой анализ помогает компании определить, насколько ее текущие бизнес-процессы соответствуют принципам устойчивого развития и какие улучшения и корректировки могут быть внесены для достижения устойчивости. Анализ бизнес-процессов — это комплексный объем работ, состоящий из множества этапов и действий, в рамках которого задействованы не только внутренние подразделения и отделы компании, но и привлекаются сторонние организации для более эффективного и объективного анализа.

С целью определения текущей ситуации по внедрению принципов устойчивого развития в деятельность изучаемого золотодобывающего предприятия был проведен анализ фактического положения дел в области ESG (гар-анализ) и подготовлен отчет о гар-анализе с всесторонним обзором и оценкой деятельности и практик Компании в области экологии, социальной сферы и корпоративного управления.

Гар-анализ или анализ фактического положения дел в области ESG представляет собой метод стратегического анализа, который используется для определения различий (разрывов или пробелов) между текущим состоянием компании и желаемым состоянием, целью которого является выявление существующих недостатков и разработка плана по устранению выявленных пробелов. В контексте ESG гар-анализ используется для определения разрывов между текущими практиками компании в области устойчивого развития и соответствующими стандартами и ожиданиями в этой области. По результатам гар-анализа составляется отчет, который включает в себя пробелы, в которых текущая практика компании не соответствует международным рейтингам ESG и стандартам

отчетности, а также передовой отраслевой практике и рекомендации по устранению выявленных пробелов.

Исследователями был проведен гар-анализ ESG практик компании по трем показателям: экологические (Environmental), социальные (Social) и управленческие (Governance), по результатам которой каждому из критериев был присвоен один из следующих статусов:

1. Выявленные пробелы (Gaps Identified) - на момент проведения анализа в компании не было доступных практик ESG;

2. Выявлены частичные пробелы (Partial gaps identified) - на момент проведения анализа в компании только разрабатываются практики ESG;

3. Незначительные пробелы (Minor gaps) - необходимы незначительные поправки к существующей практике ESG;

4. Пробелов нет (No gaps).

По выявленным пробелам были предложены пути их устранения и примерные сроки их устранения или внедрения практик:

1) Немедленные исправления (Immediate fix) - пробелы, которые могут быть устранены путем раскрытия информации (отчетность, политики и веб-сайт);

2) Быстрые исправления (Quick fix) - пробелы, которые могут быть устранены менее чем за 3 месяца;

3) Среднесрочный проект (Medium-term project) - проекты, которые можно реализовать <1 в год;

4) Долгосрочный проект (Long-term project) - проекты, для реализации которых требуется более 1 года.

В части внедрения экологических принципов была проведена оценка по 30 критериям, разделенным на 7 основных групп:

1. Стратегия изменения климата (E1);
2. Система экологического менеджмента (E2);
3. Природные ресурсы (E3);
4. Отходы (E4);
5. Выбросы в атмосферу (E7);
6. Биоразнообразию (E6);
7. Закрытие добычи и реабилитация (E7).

В части внедрения принципов устойчивого развития в социальной сфере оценка происходила по 35 категориям, разделенным на следующие группы:

1. Права человека (S1)
2. Разнообразие и инклюзия (S2);
3. Развитие людей (S3);
4. Здоровье и безопасность (S4);
5. Местные сообщества (S5).

В части внедрения управленческих принципов оценка была произведена по 22 критериям, разделенным на следующие группы:

1. Практика корпоративного управления (G1);
2. Управление ESG (G2);
3. ESG отчетность (G3);
4. Устойчивая цепочка поставок (G4);

5. Анти-коррупция (G5);
6. Бизнес этика (G6);
7. Вовлечение заинтересованных сторон (G7);
8. Налоговое управление и соблюдение правовых норм (G8).

Параллельно исследователями была проведена оценка существенных для компании тем в области ESG. Такая оценка является неотъемлемым элементом разработки стратегии ESG и важной составляющей ESG отчетности, поскольку помогает определить, какие вопросы ESG должны получить наибольшее внимание.

Существенные для компании темы были определены методом опроса. Опрос был проведен среди 48 заинтересованных лиц, среди которых были акционеры, работники компании, местные жители, финансовые организации. Выяснилось, что высокоприоритетными для Компании темами являются экологическая ответственность, управление опасными отходами, здоровье и безопасность, благополучие сотрудников, права человека, разнообразие и инклюзивность, местные сообщества, деловая этика и антикоррупция, корпоративное управление и экономическая эффективность. Существенными в ходе опроса были названы темы: изменение климата, использование ресурсов, сохранение биоразнообразия, закрытие рудников и рекультивация земель, устойчивая цепочка поставок.

Далее в ходе исследования были определены ESG цели компании. Цели, связанные с ESG, демонстрируют намерения и направления развития компании и важны для оценки и отслеживания ее успехов в соответствии со стратегическим вектором развития. Цели способствуют культуре непрерывного совершенствования, поощряя компанию инвестировать в практики устойчивого развития, способствующие созданию долгосрочной ценности и положительного влияния на общество. Цели ESG и соответствующие целям ключевые показатели обеспечивают стандартизированную рамку для отчетности, позволяющую заинтересованным сторонам оценить усилия компании в области ESG и принимать взвешенные решения на основе информации компании.

Компания определила для себя 16 ключевых задач по трем стратегическим направлениям устойчивого развития:

1. Забота о людях:
 - постоянно улучшать показатели безопасности;
 - обеспечить абсолютную безопасность людей и предотвратить нанесение вреда здоровью;
 - развивать сильную культуру безопасности и охраны труда;
 - быть привлекательным работодателем;
 - способствовать развитию сотрудников в долгосрочной перспективе;
 - развивать культуру инклюзивности и многообразия в команде;

- быть надежным партнером для местных сообществ;
 - вносить значительный вклад в долгосрочное социально-экономическое развитие регионов присутствия;
 - поддерживать и развивать местный бизнес;
2. Сохранение окружающей среды:
 - снижать воздействие на окружающую среду;
 - соблюдать экологическое законодательство;
 - ответственно обращаться с опасными отходами;
 - формировать культуру ответственного отношения к окружающей среде;
 3. Ответственный бизнес:
 - развивать этику бизнеса и обеспечивать полное предотвращение случаев коррупции;
 - содействовать развитию мирного и инклюзивного общества, с абсолютным уважением и защитой прав человека;
 - повышать операционную и экономическую эффективность бизнеса, чтобы поддерживать устойчивое создание ценности для всех заинтересованных сторон.

Для каждой задачи компания разработала несколько конкретных показателей эффективности на три года, с 2024 по 2026 годы. Все задачи и показатели эффективности утверждены руководителем компании и назначены ответственные руководители для контроля выполнения задач.

Помимо постановки целей устойчивого развития на ближайшие годы был проанализирован вклад Компании в ЦУР ООН, основанный на конкретных проектах, партнерствах и программах, в которых Компания планирует принять участие или внедрить в свою деятельность. В ходе анализа было определено 8 приоритетных для компании ЦУР с конкретными подзадачами, которые следует выполнить компании: Цель 4: качественное образование, Цель 5: Гендерное равенство, Цель 8: достойная работа и экономический рост, Цель 10: уменьшение неравенства, Цель 11: устойчивые города и населенные пункты, Цель 12: ответственное потребление и производство, Цель 16: правосудие и эффективные институты, Цель 13: борьба с изменением климата.

Для примера для достижения цели «Гендерное равенство» компания поставила следующие задачи:

- обеспечение равной возможности трудоустройства для женщин и мужчин, а также устранение дискриминации на рабочем месте, в том числе по гендерным признакам;
- обеспечение равных возможностей роста по карьерной лестнице и назначения на управленческие позиции женщин и мужчин;
- обеспечение равной заработной платы, вне зависимости от пола сотрудника;
- проведение обязательного обучения, посвященного корпоративной культуре и этике для повышения осведомленности сотрудников.

Для достижения цели «Достойная работа и экономический рост» компания поставила следующие задачи

- способствовать экономическому росту региона, предоставляя рабочие места для местного населения;
- обеспечивать безопасные и здоровые условия труда для сотрудников Компании;
- гарантированной достойной оплаты труда, соответствующей рыночным стандартам и уровню занятости;
- содействовать профессиональному развитию, предоставляя обучение и способствуя карьерному росту внутри Компании;
- социально и экономически инвестировать в местные сообщества;
- сотрудничать с местными организациями и правительственными институтами.

Большую роль в выполнении ЦУР играет экологическая ответственность стран и предприятий. В части экологической ответственности компания определила для себя две цели:

1) устойчивые города и населенные пункты, т.е. уменьшение негативного экологического воздействия городов в пересчете на душу населения, в том числе посредством уделения особого внимания качеству воздуха и удалению городских и других отходов;

2) ответственное потребление и производство, т.е. к 2030 году добиться рационального освоения эффективного использования природных ресурсов, экологически рационального использования химических веществ и всех отходов, а также существенно уменьшить объем отходов путем принятия мер по предотвращению их образования, их сокращению, переработке и повторному использованию. Для достижения этих целей компания поставила перед собой следующие задачи:

- способствовать озеленению местностей, приближенных к рудникам;
- принять меры по сокращению выбросов вредных веществ и загрязнению окружающей среды;
- внедрить методы и технологии, направленные на более эффективное использование воды и энергии;
- эффективно использовать природные ресурсы в деятельности Компании;
- строго соблюдать законодательство и правила безопасности при работе с цианидами и применением наилучших доступных технологий при управлении хвостохранилищем;
- развивать культуру ответственного обращения с отходами среди стейкхолдеров, поиск решений по увеличению объема перерабатываемых отходов.

ESG-практики компании были отражены в первом отчете компании об устойчивом развитии. Отчет был подготовлен с применением стандартов GRI, в нем раскрыто более 30 тематических

показателей, дается подробное пояснение по подходам компании к управлению каждой существенной темой. Ключевые разделы отчета:

1. **Забота о людях**, который представляет собой детально исследование деятельности компании в контексте обеспечения благосостояния и улучшения качества жизни людей. Этот раздел фокусируется на социальной ответственности компании и ее воздействии на различные аспекты жизни общества. В данный раздел были включены следующие подразделы и темы:

- Развитие культуры безопасности:
 - Подход к управлению
 - Оценка рисков
 - Профилактика травматизма
 - Охрана здоровья
 - Обучение по охране труда и технике безопасности
 - Вовлечение персонала
 - Готовность к чрезвычайным ситуациям.
- Наши сотрудники:
 - Подход к управлению
 - Структура персонала
 - Система мотивации
 - Развитие и обучение
 - Корпоративная культура и вовлечение сотрудников.

● Наш вклад в благосостояние местного населения:

- Подход к управлению
- Регионы присутствия
- Ключевые проекты 2022 года
- Поддержка местных предпринимателей.

2. **Сохранение окружающей среды**, в котором рассматривается вклад Компании в сохранение окружающей среды и ее стратегии по снижению негативного воздействия на природу. В данном разделе описаны следующие подразделы:

- Подход к управлению
- Соответствие экологическому законодательству
 - Управление отходами
 - Выбросы
 - Водные ресурсы
 - Энергоэффективность
 - Биоразнообразие
 - Восстановление земель

3. **Ответственный бизнес**, в котором описаны практики и стратегии, которые Компания внедряет для обеспечения социальной и этической ответственности в своей деятельности, и который содержит следующие подразделы:

- Экономические показатели деятельности
- Корпоративное управление
- Налоговая политика
- Ответственные закупки и цепочка поставок
 - Цифровизация
 - Деловая этика
 - Права человека.

Проведенное исследование показало, что внедрение принципов устойчивого развития в

соответствии с международными стандартами в корпоративную деятельность представляет собой долгосрочный и многомерный процесс, который требует активного участия всех уровней и структур компании, начиная от высшего руководства и заканчивая нижними уровнями персонала. В процессе исследования были выявлены определенные расхождения между практиками компании и международными стандартами. Однако важно отметить, что эти расхождения не являются непреодолимыми барьерами, и благодаря предложенным мерам по их устранению, компания способна в скором времени приблизиться к соответствию мировым нормам в области ESG.

Исследование также показало, что успешная интеграция принципов устойчивого развития требует от компании сотрудничества с внешними экспертными организациями и заинтересованными стейкхолдерами. Этот процесс включает в себя не только внедрение конкретных практик и процедур, связанных с экологической, социальной и управленческой ответственностью, но также охватывает изменение корпоративной культуры и ценностей компании. Он направлен на создание сбалансированных стратегий, способствующих устойчивому развитию и долгосрочной прибыльности. Важным аспектом внедрения устойчивых принципов является активное взаимодействие с внешними экспертами и организациями, специализирующимися в области устойчивости и соответствия стандартам ESG. Это позволит компании учесть лучшие практики и опыт, а также обеспечить независимую оценку и контроль над ее действиями в области устойчивого развития.

В качестве рекомендаций для компании, которая только начинает внедрение ESG практик в свою деятельность, можно обозначить следующие:

Во-первых, разработка четкой и амбициозной ESG-стратегии, основанной на результатах гар-анализа, включая конкретные цели, которых компания планирует достичь, шаги для достижения таких целей, временные рамки и ответственных лиц. Для подчеркивания серьезных намерений и обязательности внедрения ESG-принципов можно сделать официальное заявление от имени компании и опубликовать ESG-стратегию на официальном веб-сайте компании, чтобы прозрачность и открытость компании в этой области была понятна заинтересованным лицам. Публикация ESG-стратегии дает возможность стейкхолдерам, включая инвесторов, клиентов и общественность, ознакомиться с целями и мерами, предпринимаемыми для их достижения, что способствует прозрачности и укрепляет доверие к компании, а также создает основу для публичной отчетности об успехах в реализации ESG-стратегии.

Во-вторых, обучение и повышение осведомленности сотрудников компании относительно принципов ESG и важности их соблюдения. Это важный шаг в направлении успешной интеграции ESG в корпоративную

культуру. Обучение должно включать в себя обзор ключевых аспектов ESG, основные понятия и метрики, а также примеры успешных практик внедрения ESG в других организациях. Сотрудники должны быть осведомлены о том, как их ежедневные действия и решения могут повлиять на ESG-показатели компании, и как их вклад в устойчивость и социальную ответственность компании имеет значение.

Следует отметить важность осознания каждым сотрудником собственной ответственности за показатели ESG. Такое осознание влияет в целом на корпоративную культуру компании, где каждый работник понимает свою роль в достижении целей ESG и активно участвует в их выполнении. Эффективное обучение и повышение осведомленности сотрудников способствует более широкому внедрению ESG-принципов во всех сферах деятельности компании.

В-третьих, необходимо разработать систему мониторинга и отчетности, которая позволит компании не только отслеживать свой прогресс в реализации стратегии ESG, но и активно информировать заинтересованные стороны и общественность о достигнутых результатах. Ключевым инструментом в этом контексте служит публикация ежегодного отчета об устойчивом развитии. Такой отчет должен включать в себя детальное описание целей, достигнутых за отчетный период, шагов, предпринятых для их достижения, и конкретные результаты. Кроме того, в нем следует охватить планы на будущий год, чтобы дать стейкхолдерам представление о стратегическом видении компании в области ESG. Отчет об устойчивом развитии может также включать в себя историю и показатели, позволяющие оценить прогресс в сравнении с предыдущими годами.

Публикация ESG отчета позволит продемонстрировать открытость и прозрачность компании в отношении действий и результатов в области ESG, а также готовность информировать стейкхолдеров. Такой механизм отчетности также позволяет оценить прогресс и долгосрочное видение в вопросах устойчивого развития, что может быть важным фактором для инвесторов, клиентов и общества.

В-четвертых, рекомендуется активно стремиться к сотрудничеству и установлению партнерств с различными организациями, которые разделяют интересы и ценности компании в области ESG. Сотрудничество с внешними организациями может принести ценные знания и опыт, а также создать возможности для обмена международной практикой и инновациями. Такой вид сотрудничества может включать в себя участие в совместных исследованиях, проектах и инициативах, которые способствуют разработке и внедрению передовых методов и решений в области ESG. Партнерство с организациями, разделяющими цели компании в области ESG, усилит позицию компании и даст ей доступ к лучшим практикам и ресурсам, необходимым для

успешной реализации стратегических целей в области устойчивого развития.

Внедрение принципов ESG в компаниях представляет собой не только вызов, но и возможность для компании достичь устойчивого развития, обеспечить долгосрочную прибыльность и укрепить свою репутацию как ответственных участников рынка. Важно понимать, что интеграция ESG-принципов требует не только формальных шагов, но и изменения корпоративной культуры и ценностей. Она требует постоянного совершенствования и адаптации к изменяющимся условиям и ожиданиям общества. В то же время интеграция ESG в бизнес-процессы может стать ключевым фактором успеха и устойчивости компании в долгосрочной перспективе.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Повестка дня на XXI век: ООН, принята Конференцией ООН по окружающей среде и развитию // Рио-де-Жанейро, 1992.; URL: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/agenda21.shtml (дата обращения: 13.11.2023).
2. Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 года, принята Резолюцией Генеральной Ассамблеи ООН. // 2015; URL: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N15/291/92/PDF/N1529192.pdf?OpenElement> (дата обращения: 13.11.2023).
3. Указ Президента Республики Казахстан от 15 февраля 2018 года № 636 “Об утверждении Национального плана развития Республики Казахстан до 2025 года и признании утратившими силу некоторых указов Президента Республики Казахстан”. [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/U1800000636> (дата обращения: 16.11.2023).
4. Принципы ответственного подхода к добыче золота, Всемирный золотой совет. // 2019; URL: <https://www.gold.org/industry-standards/responsible-gold-mining> (дата обращения: 16.11.2023).
5. Mining Principles, International Council on Mining and Metals. // 2022; URL: <https://www.icmm.com/en-gb/our-principles> (дата обращения: 16.11.2023).
6. Sustainability Accounting Standards Board Metals and Mining Sustainability Accounting Standard. // 2021; URL: <https://sasb.org/standards/download/> (дата обращения: 17.11.2023).
7. Integrated Reporting Framework. // 2021; URL: <https://www.integratedreporting.org/resource/international-ir-framework/> (дата обращения: 17.11.2023).
8. Постановление Правительства Республики Казахстан от 18 августа 2022 года №576 «Об утверждении Правил признания технологий в качестве «зеленых» технологий». [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/P2200000576> (дата обращения: 19.11.2023).
9. Перцева Е.Ю. Мотивация компаний к внедрению практик устойчивого развития. // Экономика и экологический менеджмент. 2012. №2(11); URL: <http://economics.ihbt.ifmo.ru/file/article/6929.pdf> (дата обращения: 19.11.2023).
10. Методология ESG-оценки / Аналитическое Кредитное Рейтинговое Агентство (АКРА). // 2023; URL: <https://www.acra-ratings.ru/criteria/2623/> (дата обращения: 25.11.2023).
11. Барановский Г. Отчетность по устойчивому развитию: какую роль сыграет Фонд МСФО? // 2021; URL: <https://vc.ru/u/988652-gennadii-baranovskii/316218-otchetnost-po-ustoychivomu-razvitiyu-kakuyu-rol-sygraet-fondsfo> (дата обращения: 25.11.2023).
12. Жихарева В. Как компании внедряют ESG-принципы. // 2022; URL: <https://plus-one.ru/manual/2022/08/10/kak-kompanii-vnedryayut-esg-principyu>. (дата обращения: 27.11.2023).
13. PWC. Корпоративное управление вопросами ESG: руководство для членов Совета директоров. // 2023; URL: <https://www.pwc.com/kz/ru/pwc-news/what-new/esg-rus.html> (дата обращения: 02.12.2023).

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

УДК 616.4-002.2-002.4-005.4-617.74.

ПРИМЕНЕНИЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АНГИОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ.

Нуралин Р.Ш.¹, Нуралы Д.Р.², Екибаев Т.Р.³, Ашимов Н.Т.⁴.

*¹ Научно-клинический центр «Диабетическая стопа»,
Алматы, Казахстан ² Медицинский факультет Университета Дебрецена,
Дебрецен, Венгрия*

*³ НИИ Кардиологии и Внутренних Болезней,
Алматы, Казахстан*

*⁴ Кафедра хирургических болезней Медицинского факультета КазНУ им. Аль-Фараби,
Алматы, Казахстан*

RESULTS OF THE USE OF CELL THERAPY IN THE COMBINED TREATMENT OF DIABETIC ANGIOPATHY OF THE LOWER EXTREMITIES.

R. Sh. Nuralin¹, D.R. Nuraly², T.R. Ekibaev³, N.T. Ashimov⁴.

*1 Scientific and Clinical Center "Diabetic Foot", Almaty,
Kazakhstan 2 Faculty of Medicine, University of Debrecen,
Debrecen, Hungary*

*3 Research Institute of Cardiology and Internal Diseases,
Almaty, Kazakhstan*

*4 Department of Surgical Diseases, Faculty of Medicine, KazNU. Al-Farabi,
Almaty, Kazakhstan*

DOI: 10.31618/NAS.2413-5291.2023.2.97.844

РЕЗЮМЕ

В данной статье представлены результаты применения клеточной терапии в комбинированном лечении диабетической ангиопатии нижних конечностей.

SUMMARY

This article presents the results of the use of cell therapy in the combined treatment of diabetic angiopathy of the lower extremities.

Ключевые слова: сахарный диабет, ангиопатия нижних конечностей, диабетическая стопа, критическая ишемия, заживление язв, ангиогенез, трансфер генов, факторы роста, клеточная терапия, диабетическая ангиопатия, моноклеарные клетки, рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

Key words: diabetes mellitus, angiopathy of the lower extremities, diabetic foot, critical ischemia, ulcer healing, angiogenesis, gene transfer, growth factors, cell therapy, diabetic angiopathy, mononuclear cells, recombinant human erythropoietin.

Актуальность. По данным исследователей СНГ сахарный диабет (СД) и его осложнения до сих пор остаются одними из самых трудных разделов теоретической и практической медицины. Поражение сосудов нижних конечностей является грозным осложнением СД, приводящее не редко к ампутации конечности и инвалидизации. Синдром диабетической стопы (СДС) наиболее грозное осложнение основного заболевания, приводящее к ампутации стопы [1]. Лечение диабетической ангиопатии нижних конечностей (ДАНК) представляет сложную и трудоемкую задачу. Современная стратегия лечения ДАНК абсолютно не приемлема без применения инновационных методов и технологий.

В конце XX века был получен положительный эффект введения аутологичных стволовых клеток периферической крови в лечении больных с облитерирующими заболеваниями артерий и терминальной стадией ишемии нижних конечностей. Впервые аутологичные

моноклеарные клетки красного костного мозга при ишемии применили Tateishi-Yuyama в 2002 году [2-6]. В итоге через 24 недели отметили у пациентов увеличение лодыжечно-плечевого индекса, повышение длительности безболевого ходьбы и показателей транскутанного напряжения кислорода. По результатам мета-анализа применение клеточных технологий в лечении ишемии нижних конечностей повышало показатели транскутанного напряжения кислорода, дистанцию безболевого ходьбы, уменьшались боли в покое, приводило к заживлению язв за период наблюдения в течение 6 месяцев. Также было отмечено повышение числа сохраненных конечностей при назначении клеточной терапии в сравнении с группой пациентов, получавших только стандартное консервативное лечение.

Впервые феномен прекодиционирования был обнаружен при экспериментальной ишемии R. Lange et al. (1984) [7-11]. Данный перспективный метод улучшения клеточной выживаемости и их

функционального статуса с помощью биологически активных веществ, с целью стимуляции неоваскулогенеза в ишемизированных тканях, имеет очень высокий научный и клинический интерес. Эритропоэтин (ЭПО) - гемопоэтический фактор, регулирующий пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественников эритроцитов. Экспериментальные данные показали, что этот гормон может стимулировать митоз, индуцировать дифференцировку и активацию множества клеточных линий, таких как клетки эндотелия сосудов, миокарда, гладких мышц, так и в пролиферации эндотелиальных клеток. Гипотеза о том, что гемопоэтические и эндотелиальные клетки имеют общего предшественника гемангиобластов, основана на открытии, что обе линии клеток экспрессируют поверхностные антигены, такие как CD31 и CD3. ЭПО может стимулировать первую начальную фазу ангиогенного процесса (то есть повышение клеточной подвижности, разрушение клеточного матрикса и клеточную пролиферацию) и последующую фазу, которая приводит к образованию структур сосудистых пещер, а также взаимодействие между ЭПО и VEGF, способность ЭПО стимулировать митоз и подвижность эндотелиальных клеток могут иметь значение для неоангиогенеза при различных ангиопатиях) [12-26].

Цель исследования: изучить возможность применения клеточных технологий, ее эффективности и безопасности использования аутологичных мононуклеарных клеток (АМК) костного мозга прекондиционированных рекомбинатным человеческим эритропоэтином (пЭПО) в комбинированном лечении ДАНК.

Материалы и методы. Проведено многоцентровое проспективное когортное исследование, в котором принимали участие 24 больных с ДАНК III-IV ст. (13 мужчин и 11 женщин, средний возраст $61 \pm 9,1$ лет) послеоперационного периода после чрескожной транслюминальной ангиопластики (ЧТА) магистральных артерий нижних конечностей, у 17 пациентов (10 мужчин и 7 женщин) имелись трофические поражения нижних конечностей 2-3 степени по Вагнеру. В контрольной группе ($n=11$) выполнялось стандартное консервативное лечение согласно протоколу. В основной группе ($n=13$), после купирования инфекции, кроме стандартной терапии в послеоперационный период от 10 до 45 суток проводилась аутоцитотерапия АМК пЭПО в области поражения магистральных сосудов нижних конечностей. Аспират костного мозга получали путем пункции подвздошных костей по известному специалистам методу. Выделение АМК производилось в условиях стерильного бокса, согласно протоколу. Подсчет количества клеток и жизнеспособности производили с помощью камеры Горяева. Инкубирование АМК с ЭПО производили в CO_2 -инкубаторе при $37^\circ C/5\% CO_2$ в течении 60 минут. Для определения клеточного состава использовался метод

иммунофлюоресцентной микроскопии. Полученные АМК пЭПО в асептических условиях, под ультразвуковым контролем, однократно вводились перивазально в области поражения магистральных сосудов нижних конечностей. Всем пациентам для контроля гемодинамики нижних конечностей до и после лечения проводилось УЗДГ артерий нижних конечностей, а также определялось чрезкожное напряжение кислорода ($TcpO_2$) нижних конечностей с применением транскутанного оксиметра «Radiometer» (Copenhagen). $TcpO_2$ измерялось на тыльной поверхности стопы без крупных артерий и вен с равномерным капиллярным ложем, волосяного покрова или язвенных дефектов. Пациенты во время исследования находились в положении лежа на спине в спокойном и расслабленном психоэмоциональном состоянии. В помещении, где проводилось исследование, температура составляла около $21-23^\circ C$. Перед началом исследования проводилась калибровка электрода атмосферным воздухом. Электрод устанавливался в фиксирующее кольцо на коже после предварительной обработки спиртовым раствором. Полость фиксирующего кольца предварительно заполнялась раствором электролита (2-3 капли). После датчик устанавливался в фиксирующее кольцо на кожу. Регистрация показателей $TcpO_2$ проводилась при их стабилизации через 15-20 минут и достижения температуры кожи $43^\circ C$. Исследование транскутанной оксиметрии осуществлялось перед проведением аутоцитотерапии АМК пЭПО, затем на 7-10 суток после вмешательства, через 1, 3 и 6 месяцев наблюдения. У всех исследуемых определяли уровень компенсации углеводного обмена измерением уровня сахара крови стандартной методикой. Клинические и лабораторные исследования проводили до и после проведенного курса лечения.

Все пациенты получали общепринятое лечение на основании клинических рекомендаций Консенсуса по диабетической стопе и Международным сосудистым рекомендациям, которые регламентируют работу практического врача, ведущего больных с ДАНК. Всем пациентам с гнойно-некротическими поражениями проводились многоэтапные хирургические операции на пораженной нижней конечности, антибактериальная терапия, регуляция метаболических нарушений и местное лечение ран.

Результаты аутоцитотерапии ДАНК рассматривались нами в аспекте эффективности АМК пЭПО в качестве мер по снижению местных и общих патологических изменений, связанных с общим заболеванием и прежде всего, в плане предотвращения ампутаций конечности.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией, требованиями кодекса надлежащей клинической практики (GCP) и законодательством. Перед проведением терапии от пациентов получали письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel 2019». В вариационных рядах с распределением для выявления достоверности полученных различий между двумя группами, вычислялся t-критерий Стьюдента. При всех методах обсчета различия считалось достоверными при $p < 0,05$. Графические данные представлены с использованием компьютерной программы Microsoft Power Point.

Результаты исследования. У всех пациентов с ДАНК состояние углеводного обмена показало выраженную декомпенсацию СД согласно показателям среднего уровня гликозилированного гемоглобина ($8,7 \pm 2,3\%$). Больше половины больных имели тяжелую форму диабетической полинейропатии (ДПН) – 17 (70,8%). А 9 (37,5%) пациентов страдали ожирением (индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м²). Из сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у 6 (25%) пациентов в анамнезе был острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 5 (20,8%) – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) соответственно. Диабетическая пролиферативная и препролиферативная ретинопатия выявлена у 8 (33,3%) пациентов. Хроническая болезнь почек (ХБП) имела у 7 (29,2%) пациентов, из них у 43 (34%) – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м². Программный гемодиализ получали – 5 (20,8%) больных. Были проанализированы клинические факторы, влияющие на уровень ТсрО₂ до и после аутоцитотерапии АМК пЭПО. Так, значения ТсрО₂ менее 30 мм рт. ст. до аутоцитотерапии АМК пЭПО были ассоциированы с ишемической болезнью сердца (ИБС), уровнем креатинина, артериальной гипертензией, инфекцией раневого дефекта и реперфузионным отеком. Далее, оценивали значение проходимости различных артериальных сегментов нижних конечностей тяжести на уровень ТсрО₂ на тыле стопы у больных ДАНК. Значительная ассоциация показателей чрескожного насыщения кислородом отмечена в случаях стено-окклюзирующих поражений передней большеберцовой артерии (ПББА) и тыльной артерии стопы ТАС. При проведении многофакторного анализа состояния кровотока с уровнем ТсрО₂ получена наибольшая ассоциация с нарушением проходимостью одновременно трех берцовых артерий.

В структуре тяжести ДАНК, преобладали пациенты с язвенными дефектами стоп. Так, у 17 (70,8%) пациентов имелись длительно незаживающие раны и язвы на стопе и голени, нередко осложненные инфекцией, а также гангрена одного или нескольких пальцев. У некоторых больных было отмечено бессимптомное течение ДАНК. Боль в покое у 2 (8,3%) пациентов с ДАНК отсутствовали или имели стертый характер, что возможно объяснить сопутствующей ДПНК и снижением болевой чувствительности. У 3 (12,5%) пациентов выявлена тяжелая перемежающаяся хромота – 3 категория поражений по Рутерфорду, у

2 (8,3%) больных жаловались на выраженную боль в покое – 4 категория соответственно. У всех больных с ДАНК были выявлены гемодинамически значимые стенозы и окклюзии артерий голени. В 54,2 % (n=13) случаев имелись многоуровневые поражения бедренно-подколенного и берцово-стопного сегментов при относительно интактных подвздошных артериях.

По данным транскутанной оксиметрии в основной группе исходно после ЧТА средний уровень ТсрО₂ составил $35,6 \pm 7,9$ мм рт. ст., в результате введения АМК пЭПО на 7-10 сутки – $47,4 \pm 8,5$ мм рт. ст. К концу 4 недели показатели напряжения кислорода достигали значений $56,4 \pm 3,9$ мм рт. ст., затем через 3 и 6 месяцев наблюдения среднее значение показателей ТсрО₂ оставались относительно стабильными и даже имела тенденция к его повышению, и составило $59,7 \pm 5,3$ мм рт. ст. и $61,2 \pm 4,9$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. В группе контроля исходно после ЧТА средний уровень ТсрО₂ составил $36,4 \pm 6,8$ мм рт. ст., на 7-10 сутки – $42,5 \pm 5,6$ мм рт. ст. Показатели напряжения кислорода в результате аутоцитотерапии достигали к концу 4 недели значений $43,1 \pm 6,6$ мм рт. ст., затем через 3 и 6 месяцев наблюдения среднее значение показателей ТсрО₂ несколько снижались, оставаясь выше исходного уровня, и составило $38,4 \pm 3,3$ мм рт. ст. и $36,7 \pm 2,4$ мм рт. ст. соответственно.

У 3 (12,5%) пациентов в исследуемой группе без признаков инфекции и хронической сердечной недостаточности низкие значения показателей ТсрО₂ после восстановления кровотока в бедренно-подколенном и берцово-стопном сегментах были связаны с резким развитием отека мягких тканей стопы, обусловленным синдромом ишемии-реперфузии. По результатам транскутанной оксиметрии у этих больных, после аутоцитотерапии АМК пЭПО, отмечался незначительный прирост уровня кислорода в тканях стопы до субоптимальных значений в среднем $28 \pm 1,3$ мм рт. ст. Несмотря на низкие показатели ТсрО₂ имела место положительная динамика течения раневого процесса, разрешение болевой симптоматики, а также отсутствие данных за реокклюзию при ультразвуковом исследовании. Через 3 месяца наблюдения среднее значение парциального напряжения кислорода у этих больных соответствовало $54,0 \pm 8,0$ мм рт. ст., обусловленный разрешением синдрома ишемии-реперфузии. Через 6 месяцев наблюдения отмечен прирост ($p < 0,05$) показателей ТсрО₂ – $67,3 \pm 2,8$ мм рт. ст. В группе контроля у пациентов с синдромом ишемии-реперфузии 18,2% (n=2) несмотря на низкие показатели ТсрО₂ в среднем $26,5 \pm 0,5$ мм рт. ст. имела место положительная динамика в разрешении болевой симптоматики, отсутствие данных за реокклюзию при ультразвуковом исследовании, но на уровне стопы у всех отмечался дигитальный некроз одного или нескольких пальцев. При динамическом наблюдении данной группы через 3 месяца после разрешения синдрома ишемии-реперфузии стопы регистрировались

относительно удовлетворительные показатели транскутанной оксиметрии – $33,5 \pm 1,5$ мм рт. ст. В дальнейшем динамика показателей $TspO_2$ практически не изменялась.

При динамическом наблюдении, у пациентов основной группы через 1, 3 и 6 месяцев нарушение проходимости пролеченных артериальных сегментов было диагностировано в 0% (n=0), у 7,7% (n=1) и в 15,4% (n=2) случаев соответственно. Несмотря на выявленные реокклюзии, все они были морфологическими и не сопровождалась рецидивом клинических проявлений ДАНК. Рецидив синдрома диабетической стопы (СДС) наблюдался у 2 пациентов (15,4%), в течении 1 месяца после аутоцитотерапии АМК пЭПО ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии. Тогда как, у пациентов контрольной группы через 1, 3 и 6 месяцев нарушение проходимости пролеченных артериальных сегментов было диагностировано в 9,1% (n=1), у 18,2% (n=2) и в 45,5% (n=5) случаев соответственно, из которых только, у 36,4% (n=4) они были морфологическими и не сопровождалась рецидивом клинических проявлений критической ишемии конечности. У остальных пациентов данной категории был выявлен рецидив симптомов и признаков ишемии. У 1-го больного – спустя 1

месяц после эндоваскулярного лечения у 1-го и 2-х в последующие периоды наблюдения – через 3 и 6 месяцев соответственно. При этом рецидив СДС в течение 6 месяцев отмечался у 72,7% (n=8) у 2-х пациентов (18,2%), 3-х (27,3%) и 3-х (27,3%) случаев на каждом этапе обследования. Понижение уровня $TspO_2$ с течением времени отмечалось у пациентов с рестенозами и реокклюзиями пролеченных сегментов, рецидивом клинических признаков ишемии конечности. Однако в основной группе пациентов с аутоцитотерапией АМК пЭПО наблюдалось повышение значений транскутанной оксиметрии. За этот же период времени повторных ЧТА в основной группе не было. Полное заживление раневых дефектов через 90 дней было достигнуто у 92,3% (n=12) пациентов ($p < 0,05$). В группе контроля повторные ЧТА (от 1 до 3 вмешательств) была выполнены 4-м (36,4%) больным. Полное заживление раневых дефектов через 90 дней было достигнуто у 45,5% (n=5) пациентов.

Побочных эффектов в результате аутоцитотерапии АМК пЭПО за период проводимых исследований наблюдались в виде небольших гематом в местах инъекций и болевого синдрома в нижней конечности в день манипуляции.



Рисунок 1. Полное заживление трофических язв нижних конечностей при ДАНК после аутоцитотерапии АМК пЭПО в течении 3 месяцев: 1) Трофические язвы до применения АМК пЭПО; 2) Бактерицидные атравматические повязки на язвах; 3) После введения АМК пЭПО в конечности; 4) Заживление через 90 дней после применения АМК пЭПО.

Заключение. Таким образом в основной группе после проведенной аутоцитотерапии АМК пЭПО на 54,5% ($p < 0,05$) имелась достоверное повышение $TspO_2$, тогда как в группе контроля в первый месяц отмечался подъем $TspO_2$ на 16,8%, но затем в течении последующих месяцев наблюдения значения снижались в среднем на 13%. У пациентов с синдромом ишемии-реперфузии в основной группе по результатам транскутанной оксиметрии в первый месяц отмечался прирост $TspO_2$ в среднем на 29%, в последующие 6 месяцев наблюдения средние значения $TspO_2$ у этих больных после аутоцитотерапии АМК пЭПО имели положительную динамику на 79,5% ($p < 0,05$), в группе контроля отмечалось понижение значений $TspO_2$. В основной группе за весь период наблюдения было выявлено рестенозов и реокклюзий у 23,1% ($n=3$), тогда как в контрольной данный показатель составлял 72,8% ($n=8$). Рецидив синдрома диабетической стопы в основной

наблюдался у 15,4% ($p < 0,05$) пациентов ($n=2$), в первый месяц после аутоцитотерапии АМК пЭПО ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии, в контрольной у 72,7% ($n=8$).

Повторных ЧТА в основной группе после аутоцитотерапии АМК пЭПО не было. В группе контроля повторные ЧТА была выполнены у 36,4% ($n=4$) больных. В основной группе полное заживление раневых дефектов через 90 дней было достигнуто у 92,3% ($n=12$) пациентов ($p < 0,05$), тогда как в группе контроля полное заживление раневых дефектов через 90 дней было достигнуто у 45,5% ($n=5$) пациентов. Побочные эффекты в результате аутоцитотерапии АМК пЭПО за период проводимых исследований регистрировались в виде небольших гематом в местах инъекций и болевого синдрома в нижних конечностях в день манипуляции.

Выводы.

1. У больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей после проведенной аутоцитотерапии АМК пЭПО имеется достоверное повышение $TcPO_2$, на 54,5% ($p < 0,05$). В группе контроля в первый месяц отмечался подъем $TcPO_2$ лишь на 16,8% и с дальнейшим снижением в среднем на 13%.

2. За весь период наблюдения в основной группе пациентов было выявлено рестенозов и реокклюзий у 23,1% ($n=3$), а в контрольной данный показатель составил 72,8% ($n=8$).

3. У 15,4% ($p < 0,05$) пациентов ($n=2$), основной группы в первый месяц после аутоцитотерапии АМК пЭПО ассоциированный с синдромом ишемии-реперфузии наблюдался рецидив синдрома диабетической стопы. В контрольной рецидив отмечался у 72,7% ($n=8$) пациентов.

4. После аутоцитотерапии АМК пЭПО в основной группе больных повторных ЧТА не отмечалось. В группе контроля повторные ЧТА была выполнены у 36,4% ($n=4$) больных.

5. В основной группе полное заживление раневых дефектов через 90 дней достигается у 92,3% ($n=12$) пациентов ($p < 0,05$), в группе контроля полное заживление раневых дефектов в такой же срок наблюдается у 45,5% ($n=5$) пациентов.

6. Побочные эффекты в результате аутоцитотерапии АМК пЭПО за период проводимых исследований регистрировались в виде небольших гематом в местах инъекций и болевого синдрома в нижних конечностях в день манипуляции у незначительного количества пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Галстян ГР, Дедов ИИ. Организация помощи больным с синдромом диабетической стопы в Российской Федерации. Сахарный диабет. 2009;(1):4-7. [Galstjan GR, Dedov II. Principles of care in diabetic foot patients in Russia. Diabetes mellitus 2009;1:4-7]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5411>.

2. Савельев В.С., Кошкин В.М., Критическая ишемия нижних конечностей – М., 1997. — 170 с.

3. Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia // Circulation. – 1999, № 84 (IV). – P.1-26.

4. Dormandy J.A., Rutherford R.B., Management of peripheral arterial disease. TASC Group. Trans Atlantic Inter-Society Consensus // J. Vasc. Surg. – 2000, № 31. – P.1-296.

5. Смолянинов А.Б. Современные биотехнологические центры клеточных и генных технологий и банки стволовых клеток // Технология чистоты. — № 1, 2006. – С.4-5.

6. Baumgartner I., Schainfeld R., Graziani L. Management of peripheral vascular disease // Annu. Rev. Med. – 2005, № 56. – P.249-272. Vascular Society of Great Britain and Ireland // B.J.Surg. – 2007, № 94: issue 2. – P.1-13.

7. Смолянинов А.Б. и соавт. Основы клеточной и генной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. — М., 2005. — 192 с.

8. Дедов, И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленаарная лекция) // Сахарный диабет. — 2010. — №3 (48). — с. 6–13.

9. Полозова, Л.Г. Терапия сахарного диабета 2-го типа: эффективность, доказанная временем // Международный эндокринологический журнал. — 2013. — №4 (52) — С. 57–62.

10. Gerstein, H.C., Miller M.E., Byington R.P., Goff D.C., Bigger J.T., Buse J.B., Cushman W.C., Genuth S., IsmailBeigi F., Grimm R.H., Probstfield J.L., Simons-Morton D.G., Friedewald W.T. Action to Control Cardiovascular.

11. «Risk in Diabetes Study Group, Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med.— 2008.—№358 (24). — P. 2545–2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743. [PubMed]

12. Иммунология. Айвен Ройт, Джонатан Бростофф, Дэвид Мейл. Издательство Мир, 2000, 582 страницы, ISBN 5-03-003305-X Иммунология. Айвен Ройт, Джонатан Бростофф, Дэвид Мейл. Издательство Мир, 2000, 582 страницы, ISBN 5-03-003305-X.

13. Методические подходы к детекции процесса аутофагии в мышечных клетках / К. С. Сухарева, Н. А. Смолина, А. С. Головкин [и др.] // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3, № 5. – С. 129–137.

14. Сравнительное исследование эффективности трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток костного мозга, культивированных в условиях нормоксии и гипоксии, и их кондиционированных сред на модели острого повреждения легких / Р. Л. Чайлахян, А. В. Аверьянов, Ф. Г. Забозлаев [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2014. – № 1. – С. 25–30.

15. Сравнительный эффект обогащенной тромбоцитами плазмы, лизата тромбоцитов и эмбриональной телячьей сыворотки на мезенхимные стволовые клетки / А. П. Лыков, Н. А. Бондаренко, М. А. Суровцева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 163, № 6. – С. 722–725.

16. Эритропоэтин улучшает эффекты мезенхимальных стволовых клеток в экспериментальной модели сепсиса / А. В. Аверьянов, А. Г. Конопляников, Ф. Г. Забозлаев [и др.] // Клиническая практика. – 2012. – № 2. – С. 4–12.

17. Эффективность внутримышечного введения стволовых/прогениторных клеток в эксперименте на модели ишемии нижней конечности / О. В. Повещенко, А. П. Лыков, Н. А. Бондаренко [и др.] //

Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 4. – С. 51–54.

18. A novel Sprouty4-ERK1/2-Wnt/ β -catenin regulatory loop in marrow stromal progenitor cells controls osteogenic and adipogenic differentiation / L.

- Tian, H. Xiao, M. Li [et al.]. – DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154189. – Text : electronic //Metabolism. – 2020. – Vol. 105. – P. 154189. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105664/> (date of access: 14.10.2022).
19. A review of stem cell therapy: An emerging treatment for dementia in Alzheimer's and Parkinson's disease / A. U. Pradhan, O. Uwishema, H. Onyeaka [et al.]. – DOI: 10.1002/brb3.2740. – Text : electronic // Brain Behav. – 2022. – Vol. 12, N 9. – P. e2740. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35971625/> (date of access: 14.10.2022).
20. Abdelnasser Imam, R. Efficacy of erythropoietin pretreated mesenchymal stem cells in murine burn wound healing: possible in vivo transdifferentiation into keratinocytes / R. Abdelnasser Imam, A. Abu-Elenein Rizk. – DOI: 10.5603/FM.a2019.0038. – Text : electronic // Folia Morphol. (Warsz). – 2019. – Vol. 78, N 4. – P. 798–808. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949996/> (date of access: 14.10.2022).
21. Acceleration of diabetic wound healing with adipose-derived stem cells, endothelial-differentiated stem cells, and topical conditioned medium therapy in a swine model / R. F. Irons, K. W. Cahill, D. A. Rattigan [et al.]. – DOI: 10.1016/j.jvs.2018.01.065. – Text : electronic // J. Vasc. Surg. – 2018. – Vol. 68, 226 N 6S. – P. 115S–125S. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29753580/> (date of access: 14.10.2022).
22. Activation of autophagy in periodontal ligament mesenchymal stem cells promotes angiogenesis in periodontitis / W. Wei, Y. An, Y. An [et al.]. – DOI: 10.1002/JPER.17–0341. – Text : electronic // J. Periodontol. – 2018. – Vol. 89, N 6. – P. 718–727. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29607508/> (date of access: 14.10.2022).
23. Activation of migration of endogenous stem cells by erythropoietin as potential rescue for neurodegenerative diseases / M. I. Khairallah, L. A. Kassem, N. A. Yassin [et al.]. – DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.01.007. – Text : electronic // Brain Res. Bull. – 2016. – Vol. 121. – P. 148–157. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26802509/> (date of access: 14.10.2022).
24. Adipose-derived mesenchymal stem cells: a promising tool in the treatment of musculoskeletal diseases / M. Torres-Torrillas, M. Rubio, E. Damia [et al.]. – DOI: 10.3390/ijms20123105. – Text : electronic // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – Vol. 20, N 12. – P. 3105. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31242644/> (date of access: 21.11.2022).
25. AICAR and nicotinamide treatment synergistically augment the proliferation and attenuate senescence-associated changes in mesenchymal stromal cells / M. Khorraminejad-Shirazi, M. Sani, T. Talaei-Khozani [et al.]. – DOI: 10.1186/s13287-020-1565-6. – Text : electronic // Stem Cell Res. Ther. – 2020. – Vol. 11, N 1. – P. 45.
26. Коненков В.И., Климонтов В.В. Генные и клеточные технологии в лечении синдрома диабетической стопы. Сахарный диабет. 2014;17(1):63-69
- Acknowledgments/Funding sources: none.**
Nuralin Rustem Shekerbaevich, Kazakhstan, Almaty, tel. +7 (777)-012-18-88,
Благодарности/Источники финансирования: отсутствуют.
Нуралин Рустем Шекербаевич, Казахстан, г. Алматы, тел. +7 (777)-012-18-88,

УДК 13058

**НА ПЕРЕДНЕМ КРАЕ БОРЬБЫ С КЛОНАЛЬНЫМ ГЕМОПОЭЗОМ ПРИ БОЛЕЗНЯХ
ЦИВИЛИЗАЦИИ: ОТ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОСТНОГО МОЗГА К
ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ГЕНООРИЕНТИРОВАННОЙ И ПРОТЕОМ- ОСНОВАННОЙ
РЕСТИТУЦИИ КОСТНОГО МОЗГА И ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК**

Брюховецкий А.С.

профессор д.м.н.

АО Клинический госпиталь «НейроВита»

121359 г. Москва, ул. Маршала Тимошенко дом 7 стр. 1

Богачев С.С.

д.б.н.

ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 10

**AT THE FRONT EDGE OF THE FIGHT AGAINST CLONAL HEMATOPOIESIS IN DISEASES OF
CIVILIZATION: FROM BONE MARROW TRANSPLANTATION TO PERSONALIZED GENE-
ORIENTED AND PROTEOME-BASED RESTITUTION OF BONE MARROW AND HEMATOPOIETIC
STEM CELLS**

Prof. Bryukhovetskiy A.S.

PhD, DMedSci

¹ Clinical Hospital NeuroVita

(121359 Moscow, st. Marshala Timoshenko building 7 building 1 Russia),

Bogachev S.S.

PhD,

DBioSci Institute of Cytology and Genetics of RAS

(630090, Novosibirsk, Ak. Lavrentieva, 10, Russia)

DOI: 10.31618/NAS.2413-5291.2023.2.97.845

АННОТАЦИЯ

Ранее нашими исследованиями было показано, что клональный гемопоэз (КГ) является ключевым патогенетическим механизмом прогрессирования и возникновения рецидивов почти при всех неинфекционных хронических аутоиммунных болезнях (АИБ), нейродегенеративных болезнях (НДБ), ряда солидных злокачественных новообразований (ЗНО) и моногенных наследственных болезнях (МГНБ), основной причиной старения и внезапной смерти. Для решения проблемы борьбы с КГ, осложнившим течение прогрессирующих АИБ, НДБ, ЗНО и МГНБ была разработана биомедицинская технология персонализированной реституции (ПР) костного мозга (КМ) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) человека, как альтернатива трансплантации костного мозга (ТКМ). Цель ПР КМ – остановка прогрессирования иммуноассоциированных фатальных болезней цивилизации (БЦ) и профилактика их возможных рецидивов и внезапной смерти от них. Цель достигается *ex vivo* фармакологической (геномной) модуляцией и комитированием аутологичных ГСК доминирующего клона (клонов), выделенных из организма пациента путем их инкубации с фрагментами двухцепочечных ДНК (дцДНК) здорового донора (лекарственная субстанция «Панаген») в специальных базовых условиях (СБУ) с последующей реинфузией предобработанных ГСК в периферическую кровь (ПК) пациентам с БЦ. Контроль эффективности терапии в динамике (3, 6, 9, 12 месяц) осуществляется путем мониторинга геномных и протеомных характеристик ГСК костного мозга и лейкоцитов ПК. Технология может широко применяться при лечении иммуноопосредованных БЦ человека, осложненным КГ, профилактике старения и внезапной смерти.

ABSTRACT

Our studies have shown that clonal hematopoiesis (CH) is a key pathogenetic mechanism of progression and relapse in almost all non-infectious chronic autoimmune diseases (AID), neurodegenerative diseases (NDD), a number of solid malignant neoplasms (SMN) and genetic monohereditary diseases (GMHD), the main cause of aging and sudden death. To solve the problems of CH that complicates progressive AID, NDD, cancer and GMHD, the biomedical technology of *personalized restitution of bone marrow (PR BM)* was developed as an alternative to BMT, realizing the same goals - reprogramming the systemic immune response of the body to pathogenic disease factors. The goal of PR BM is to arrest the progression of immune-associated fatal diseases and prevent their possible relapses and sudden death. The goal is achieved *ex vivo* by pharmacological (genomic) modulation and commitment of autologous HSCs of the dominant clone (clones) isolated from the patient's body: their incubation with fragments of double-stranded DNA (dsDNA) of a healthy donor (drug substance "Panagen") under special basic conditions with subsequent reinfusion of committed HSCs into peripheral blood of patients. The effectiveness of therapy over time (3, 6, 9, 12 months) is monitored by regularly tests of the genomic and proteomic characteristics of HSCs and leukocytes. The technology can be widely used in the treatment of immune-mediated

autoimmune, neurodegenerative, oncological, cardiovascular and hereditary human diseases complicated by CH, the prevention of aging and sudden death.

Key words: hematopoietic stem cells, bone marrow, bone marrow restitution, pharmacological and genomic modulation, genomic balancing, bone marrow transplantation, drug substance "Panagen"

Ключевые слова: гемопоэтические стволовые клетки, костный мозг, реституция костного мозга, фармакологическая и геномная модуляция, трансплантация костного мозга, лекарственная субстанция «Панаген»

Введение. Современные представления о клональном гемопоэзе (КГ) и его роли в патогенезе основных БЦ в последние годы претерпели серьезные изменения. Ранее о КГ говорили только при онкогематологических заболеваниях, как главной этиопатогенетической причине лейкозов и большинства лимфом. Kabir I., Zhang X., Dave J.M. et al. (2022) утверждают, что революция в области анализа отдельных клеток выявила гетерогенность популяций определенных типов клеток, и все чаще признается, что клональная экспансия отдельных клеток лежит в основе ряда заболеваний, помимо рака, включая сосудистые патологии, цирроз и патологию нейроглии (Brunner et al., 2019; Chappell et al., 2016; Dobnikar et al., 2018; Jacobsen et al., 2017; Misra et al., 2018; Sheikh et al., 2015; Tay et al., 2017). Например, множественные предшественники гладкомышечных клеток (ГМК) дают начало нормальной артериальной стенке во время развития, но несколько избранных предшественников внутри стенки участвуют в формировании атеросклеротических бляшек (Chappell et al., 2016; Greif et al., 2012; Jacobsen) и др., 2017; Mysra et al., 2018). Кроме того, при возрастном клональном кроветворении с неопределенным потенциалом (СНП) стволовые клетки (СК), несущие соматические мутации, дают доминантные варианты лейкоцитов, а СНП связан с повышенным риском серьезных заболеваний, связанных с атеросклерозом, инфарктом миокарда и ишемического инсульта (Jaiswal S., Lybby, 2020; Jaiswal S. et al., 2017). Недавние исследования на людях указывают на подобное прогрессирующее накопление мутантных соматических клонов в эпителиальных клетках различных органов при нормальном старении (Martincorena et al., 2018; Martincorena et al., 2015; Moore et al., 2020; Yoshida et al., 2020). Исследования в основном были сосредоточены на автономных клеточных механизмах, лежащих в основе клональной экспансии, а неклеточная автономная регуляция недостаточно хорошо изучена, особенно при старении и возраст-зависимых болезнях цивилизации (БЦ). Примечательно, что недавнее неоднозначное биоинформационное исследование ставит под сомнение точку зрения о том, что увеличение соматических мутаций с возрастом лежит в основе повышенной заболеваемости раком в более позднем возрасте, и вместо этого утверждает, что снижение иммунной системы имеет первостепенное значение (Palmer et al., 2018a, b). Другими словами, рак и другие злокачественные новообразования, инфаркты миокарда, инсульты головного и спинного мозга и прочие нейродегенерации головного и спинного

мозга, являющиеся формальными причинами смерти населения в мире, таковыми на самом деле не являются. Фундаментальной причиной возникновения этих фатальных заболеваний является клональный гемопоэз, нарушающий и разрушающий стройную и отлаженную генетически запрограммированную систему контроля и надзора собственной иммунной системы организма за всеми процессами гомеостаза и метаболизма (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023). То есть, формальные причины основной смертности населения в мире, обозначенные в МКБ-10 и МКБ-11 нозологиями сердечно-сосудистых болезней, онкологических и нейродегенеративных заболеваний на самом деле не есть причина, а есть следствие прогрессирующего клонального гемопоэза, который в 40% случаев является вообще главной причиной внезапной смертности населения в мире (Jaiswal S., 2020).

G.A. Challen and M.A. Goodell (2020) утверждают, что недавнее открытие широкой распространенности клонального кроветворения (КГ) изменило представление гематологов, онкологов и других врачей о гемопоэтических стволовых клетках (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 костного мозга (КМ). По сути, КГ является результатом конкуренции долгоживущих кроветворных стволовых клеток в костном мозге (Challen G.A. and Goodell M.A., 2020). Клональное кроветворение относится к любому состоянию клональной экспансии в кроветворной системе. Рак крови, такой как хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) или миелодиспластический синдром (МДС), является типичным примером клонального 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 клонального кроветворения, был введен термин *клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом* (СНП) (Steensma D.P., Bejar R., Jaiswal S., et al., 2015). СНП определяется наличием связанной с раком соматической мутации в крови или костном мозге у лиц без известных гематологических раковых заболеваний или других клональных состояний, таких как моноклональная гаммапатия. Мы в своих геномно-протеомных исследованиях (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023) показали,

что при таких нейродегенеративных болезнях (НДБ) головного и спинного мозга как болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), боковой амиотрофический склероз (БАС), системная корковая дегенерация и других атрофических процессах нервных клеток в головном мозге имеет место в 97,6% случаев наличие СНР, что сопровождалось выявлением мутаций генов клоальности при полноэкзомном секвенировании ГСК костного мозга пациентов и лимфоцитах периферической крови (ПК). Картирование мембранных белковых антигенов клеточной поверхности ГСК подтвердило научный факт изменения протеомного профиля этих белков на уровне иммунома (экспрессии мембранных белков), цитоплазмы и ядра ГСК почти у всех пациентов с НДБ по сравнению с белками ГСК здоровых доноров.

Ведущий американский специалист в области КГ S. Jaiswal (2020) в своем аналитическом обзоре о СНР 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 (HSCs) 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 к другим ГСК КМ, клоальная экспансия в крови должна быть обычным явлением при старении (Jaiswal S., Ebert V.L., 2019) и возникновении БЦ (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023). Действительно, это явление, называемое клоальным гемапозом, подтверждено с увеличением возраста и тесно связано со старением в нескольких исследованиях у большинства лиц, не отобранных для изучения гематологических

нарушений (Xie M., Lu C., Wang J., et al., 2014; Genovese G., Kähler 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 клоального 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 клоальном 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 миелолипролиферативных новообразованиях (МПН) (Nangalia J., Massie C.E., Baxter E.J., et al., 2013). Следовательно, неудивительно, что у людей с клоальным гемапозом эти виды рака развиваются с большей скоростью, чем у людей без мутаций (Genovese G., Kähler 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 клоальное кроветворение, также могут быть обнаружены в циркулирующих иммунных клетках, таких как гранулоциты, моноциты и лимфоциты. Это открытие повышает вероятность того, что клоальное кроветворение может привести к измененным системным иммунным ответам, которые потенциально могут влиять на многие болезни цивилизации и старения. Как показали наши многолетние исследования, большинство БЦ осложняются КГ (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023) и он может и должен стать главной мишенью и основной целью патогенетического лечения большинства БЦ.

Целью настоящей работы стала разработка и создание технологии блокирования КГ, как фундаментальной причины прогрессирования и рецидивов большинства фатальных БЦ и профилактика их рецидивов с использованием совокупности медицинских методов и лекарственных средств, разрешенных к клиническому применению в Российской Федерации, но объединенных инновационной теоретической и методологической идеей и новой прорывной биотехнологией для ее реализации.

Имунопатогенетическое обоснование реституции костного мозга

БЦ представляются перспективными заболеваниями для применения метода реституции (восстановления как до болезни) костного мозга

(КМ) в связи с тем, что в их патогенезе фундаментальное место занимает клональный гемопоэз (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023; Брюховецкий А.С., Гривцова Л.Ю., Шаталов П.А., 2023), который сначала при всех этиопатогенетических манифестациях БЦ приводит к классическим проявлениям аутоиммунных процессов, связанных с нарушением иммунологической толерантности и затем, к формированию иммунологической агрессии, включая этапы распознавания и презентации антигенов, активацию, пролиферацию и дифференцировку клеток адаптивного иммунного ответа. В дальнейшем, он запускает всю цепь хронических патоспецифических воспалительных иммунопатогенетических событий, направленных, например при НДБ, против нервной системы, которые всегда приводят к атрофии и дегенерации нейронов. Таким образом, при НДБ и при нейроонкологии сначала происходит формирование клонального гемопоэза, который запускает хроническое системное воздействие на основные звенья патогенеза НДБ или опухоли мозга, обеспечивает его перманентность и дальнейшее прогрессирование процесса иммуноагрессии с последующим переходом к атрофии и дегенерации в мозге, что убедительно подтверждают транскриптомные исследования (Шевченко В.Е. с соавт., 2023). Блокирование клонального гемопоэза может и должно стать основной мишенью и перспективной целью молекулярнонацеленной (таргетной) терапии как при НДБ, так и других БЦ. Представление о том, что ГСК при БЦ интактны, а в патологический процесс вовлекаются только иммунокомпетентные клетки на ранних этапах дифференцировки, оказалось ошибочным (Брюховецкий А.С., Гривцова Л.Ю., 2021), что позволило предположить и подтвердить неэффективность аутологичной и сингенной трансплантации костного мозга в экспериментальных моделях при БА, БП, рассеянного склероза (РС) с использованием иммуноабляции высокодозным циклофосфамидом и тотальным облучением тела (total body irradiation, TBI) (Karussis D. M., Slavin S., Lehmann D. et al., 1992; Karussis D. M., Vourka-Karussis U., Lehmann D. et al., 1993; Van Gelder M., Kinwel-Bohré E. P., van Bekkum D. W., 1993; Qin C, Lu Y, Wang K, et al., 2020; Qin C., Wang K., Zhang L. et al., 2022).

Потенциальная эффективность реституции КМ при различных БЦ основана на ряде научных фактов, полученных недавно при изучении КГ:

1) Наличие клональности гемопоэза в организме человека страдающего БЦ, обусловлено накоплением дополнительных соматических мутаций (ДСМ) в генах клональности в определенных клонах аутологичных ГСК КМ и обеспечивает их доминирование в процессах кроветворения организма человека (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023; Брюховецкий А.С., Шаталов П.А., Гривцова Л.Ю., 2023).

2) Реальная возможность ранней геномной и постгеномной (транскриптомной и протеомной) диагностики молекулярно-биологического повреждения аутологичных ГСК и других СК при БЦ (Bryukhovetskiy A.S., Grivtsova L.Yu., Sharma H.S., 2020; Bryukhovetskiy A.S., Grivtsova L.Yu., Sharma H.S., 2023; Шевченко В.Е. с соавт., 2023) и технологическая возможность генно-инженерной реставрации поврежденной ГСК методом «гомологичной рекомбинации» в специальных базовых условиях с использованием двухцепочечных (дц) ДНК и дцРНК человека (Лихачева А.Н., Богачев С.А. Шурдов М.А., 2008);

3) К настоящему времени идентифицированы такие внутриклеточные сенсоры дцДНК, как STING, DAI, семейство NOD-like белков, RLR-геликазы, белки семейства NIN-200. Одни из этих факторов непосредственно взаимодействуют с двуцепочечной ДНК, другие являются охарактеризованными посредниками в передаче сигнала с неизвестного ДНК-сенсора. Результатом активации каскада событий, запускаемых цитозольной двуцепочечной ДНК, является индукция ядерных транскрипционных факторов NF-κB и IRF3/IRF7 и усиление продукции интерферона-бета, а также процессинг предшественников провоспалительных цитокинов IL-1β и IL-18 путем формирования инфламасом. Поэтому в настоящее время понятны пути реализации сигнала от момента определения внутриклеточной двуцепочечной ДНК до формирования клеточного иммунного ответа (Алямкина Е.А., Долгова Е.В., Проскурина А.С. и соавт., 2013)

4) Показана способность подавления гиперактивности патогенетически значимых аутореактивных Т- и В-лимфоцитов в крови пациента с БЦ за счет применения иммуносупрессивной терапии противовоспалительными дендритно-клеточными вакцинами, нагруженными нейроспецифическими белками из ликвора и плазмы крови самих пациентов и формирование иммунологической толерантности к специфичным для заболевания антигенам (Чкадуа Г.З., Борунова А.А., Брюховецкий А.С., 2022; Брюховецкий А.С. с соавт., 2023);

5) Подтвержден в эксперименте перевод большей части комитированного патологического клона ГСК в терминальную дифференцировку посредством обработки аутологичной ГСК дцДНК человека и программная эрадикация доминирующего клона ГСК в течении 6-8 месяцев и его замещение в гемопоэзе на ингибированные ранее клоны ГСК, находившиеся в КМ в состоянии покоя (Брюховецкий А.С. с соавт., 2023);

6) Доказана биотехнологическая возможность геноориентированного и протеом-основанного мониторинга молекулярных изменений аутологичных ГСК и перепрограммирования системного иммунного ответа организма пациента с различными БЦ с применением полногеномного секвенирования

экзома и протеомного картирования и профилирования мембранных белков иммунома аутологичных ГСК (Брюховецкий А.С., Брюховецкий И.С., Богачеву С.С., 2023).

Концепция эффективности метода реституции КМ основана на ожидаемом достижении иммунной реконституции после умеренной лимфодеплеции и замещения доминирующих патологических клонов ГСК на здоровые, но ингибированные ранее клоны ГСК и тем самым восстановления адекватного баланса между аутореактивными клетками, с одной стороны, и клетками, отвечающими за иммуносупрессию и иммунорегуляцию, – с другой. Ожидаемым эффектом является также достижение длительной иммунологической аутопереносимости. Отсутствие новых очагов активности по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и клинических рецидивов после реституции КМ у пациентов с прогрессирующими формами НДБ коррелирует со снижением циркулирующих в крови субпопуляций клеток с фенотипами Th17 и dpTh1/Th17 (Darlington P. J., Touil T., Doucet J. S. et al., 2013).

Ввиду подтверждения факта молекулярно-биологической природоподобной реконструкции кроветворных стволовых клеток без уничтожения всех клеток костного мозга при ряде НДБ и ряде аутоиммунных заболеваний (АИЗ) оказалось, что не всем пациентам требуется миелоабляция и, что на определенном этапе позволило отказаться от высокоинтенсивных миелоаблативных режимов кондиционирования и самой трансплантации костного мозга с сохранением иммуноаблативного действия – субтотальной элиминации аутореактивных клонов Т- и В-лимфоцитов периферической крови.

Стратегия реституции костного мозга и аутологичных ГСК

КМ — единственная ткань взрослого организма, в норме содержащая большое количество незрелых, недифференцированных и низкодифференцированных клеток, так называемых стволовых клеток (СК), близких по строению к эмбриональным клеткам. Все другие незрелые клетки, например, незрелые клетки кожи, всё же имеют большую степень дифференцировки и зрелости, чем клетки костного мозга, и имеют уже заданную специализацию. Это уникальное свойство СК КМ позволило разработать и создать уже в 50-х годах прошлого века универсальную технологию перепрограммирования (реконституции) иммунитета пациента с лимфопрлиферативными и онкогематологическими заболеваниями путем трансплантации (пересадки) костного мозга (ТКМ). Именно ТКМ позволила впервые в мире полностью излечить ряд онкологических пациентов с терминальными формами гемобластозов и лимфоидными злокачественными новообразованиями, а также показать клиническую эффективность ТКМ еще при более чем 300 иммуноассоциированных генетических, онкологических и аутоиммунных фатальных БЦ

человека. Синонимом понятия ТКМ стала трансплантация ГСК (ТГСК). К сожалению, ТКМ и ТГСК имеет риск смертельного исхода в 6-9% случаев и ряд грозных фатальных осложнений для пациента (реакция трансплантат против хозяина, тромботическая болезнь, инфекционные и вирусные осложнения и др.). Поэтому поиск менее смертельной и более безопасной альтернативы ТКМ для перепрограммирования и перезапуска иммунитета у пациентов с иммуноассоциированными БЦ имеет крайне важное и крайне актуальное значение для всей мировой медицины.

Наши исследования показали, что у 96 пациентов с аутоиммунными заболеваниями (рассеянный склероз, ревматоидный артрит, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия), нейродегенеративными болезнями (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, системная корковая атрофия, боковой амиотрофический склероз), сердечно-сосудистыми заболеваниями (церебральный стенозирующий атеросклероз, кардиосклероз, ИБС) и онкологическими заболеваниями (нейроэндокринный рак, рак молочной железы, рак печени, мультиформная глиобластома и др.) в 97.1% случаев имел место клональный гемопоэз с неопределенным потенциалом (CHIP) (Брюховецкий А.С., Шурдова М.А., 2023; Брюховецкий А.С., Шаталов П.А., Гривцова Л.Ю., 2023). Во всех случаях клональный гемопоэз сопровождался прогрессированием болезни или возникновением ее рецидива. Мы выявили генетические признаки наличия мутаций в 10 генах клональности (DNMT3A, TET2, PPM1D, ASXL1, JAK2, TP53 и SF3B1, SRSF2, GNAS GNB1) как в ГСК КМ, так и периферической крови (ПК) у этих пациентов. Исследование было выполнено в рамках изучения полного экзома 22 000 генов человека с иммуноассоциированными БЦ при исследовании методом секвенирования нового поколения (NGS). А при протеомном картировании белковых антигенов мембранной поверхности ГСК пациента методом проточной многоцветной цитофлюориметрии были выявлены патоспецифические (онкоспецифические, вазокардиоспецифические, нейроспецифические и аутоиммунные) протеомные профили доминирующего клона ГСК (Брюховецкий А.С., Брюховецкий И.С., Райгородская М.П. с соавт., 2023). То есть, на уровне генома ГСК отчетливо имел место клональный гемопоэз неопределенного потенциала, а уже на уровне протеома ГСК эта неопределенность потенциала ГСК устранялась и патологический клон ГСК имел строго определенные черты патоспецифического (нейроспецифического, онкоспецифического, вазоспецифического, аутоиммуноспецифического и др.) потенциала (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023). Эти исследования подтверждают слова ведущего российского специалиста по протеомике академика РАН проф. А.И. Арчакова

(2012) : «Геном это эскиз, транскриптом это чертёж, а протеом это уже готовое изделие».

Наши результаты позволили утверждать, что КГ формирует доминирующие патологические кроветворные клоны ГСК в костном мозге и периферической крови, которые являются патогенетической фундаментальной основой развития и прогрессирования большинства иммуноассоциированных БЦ и именно КГ формирует «извращенный» патологический иммунный системный ответ организма при наличии повреждений в тканеспецифических клетках тканей и органов человека и животных. Что бы преодолеть негативные системные явления клонального гемопоэза в организме пациента, главной стратегией современной медицины может стать предложенная **стратегия персонализированной реституции костного мозга**, способная заблокировать пролиферативный потенциал доминирующего клона (клонов) ГСК и добиться его вырождения и эрадикации, а также активировать здоровые клоны ГСК, ингибированные (подавленные) доминирующим клоном (клонами) ГСК костного мозга и этим обеспечить восстановление «статуса кво» (status quo – возврат в исходное состояние) молекулярно-биологической структуры поврежденного КМ пациента с БЦ (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023в).

Экспериментально на животных (Отчеты по НИР МНЦР им.А.Ф. Цыба-филиал НМИЦ радиологии Минздрава России за 2022 год) было установлено, что технология реституции (восстановления) поврежденного КМ безопасна, если она осуществляется путем стандартного лейкоцитозера после стимуляции гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), извлекаются ex vivo ГСК доминирующего клона (клонов) кроветворения в лейкоконцентрате мононуклеаров периферической крови, проводится очистка мононуклеаров и ГСК от эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов и осуществляется блокирование репродуктивных и пролиферативных свойств данного клона ГСК путем фармакологической геномной модуляции методом инкубации с двухцепочечными ДНК в специальных базовых условиях. Это обеспечивает 85% обработанных ГСК к комитированию (ограничение возможных путей развития вследствие детерминации) и терминальной дифференцировке от гемопоэтических предшественников до зрелых клеток гемопоэтического ряда, не способных к самовоспроизводству и имеющих ограниченный срок жизни (80-120 дней). У 15 % фармакологически модулированных ГСК происходит физиологическая молекулярно-биологическая перестройка хроматина в ГСК и увеличение длины теломер хромосом ГСК в 1,5-2 раза (Богачев С.С. 2023, не опубликовано). Эти глобальные молекулярно-биологические перестройки доминирующего клона ГСК приводили к его дальнейшему «бесплодию», последующему не

восполнению формирующегося дефицита иммунокомпетентных клеток (ИКК) данного клона (клонов) в периферической крови (ПК), постепенному его вырождению и исчезновению ИКК доминирующего клона ГСК с последующей вынужденной заменой их на ИКК потомков здоровых клонов ГСК, ингибированных ранее в КМ. Вынужденная активация большинства ранее ингибированных клонов ГСК в КМ, возникающая из-за отсутствия или малого количества ГСК доминирующего клона, изменяло моно – и/или олигоклональность гемопоэза на поликлональность кроветворения у пациента при разных БЦ.

Таким образом, ПР КМ перестраивала молекулярно-биологическую структуру КМ и кроветворение пациента до физиологического уровня и останавливало и предотвращало иммуноопосредованное (иммуноагрессивное или иммунотолерантное) воздействие гемопоэтических ИКК и аутологичных ГСК на поврежденные высокодифференцированные тканеспецифические клетки органов и тканей, разрывая порочный патогенетический круг механизмов, поддерживающих прогрессирование и рецидивирование БЦ.

Стадии реституции костного мозга

Предложенный способ *реституции костного мозга* с целью восстановления поликлональности кроветворения, изменения системного иммунного ответа организма и реабилитации иммунной системы далее описывается более подробно по стадиям процесса. Схема технологии и ее отличие от ТКМ представлена на рисунке 1.

1. Стадия обследования и геномной и постгеномной диагностики клонального гемопоэза

На данной стадии определяются показания к клиническому применению данного способа лечения. Главной биологической мишенью технологии являются незрелые гемопоэтические клеточные системы организма человека и млекопитающих на ранних этапах их дифференцировки. Как правило, этим условиям удовлетворяют преимущественно гемопоэтические тотипотентные и мультипотентные стволовые клетки (СК) и прогениторные клетки (ПК) эукариот. Высокодифференцированные специализированные клетки органов и тканей и СК и ПК в состоянии покоя (Go фазы), практически не доступны для молекулярной реставрации генома в них с применением данной технологии. Дифференцированные высокоспециализированные клетки эукариот, хотя и не могут технологически быть прямым объектом данной технологии или мишенью для реставрации мутантных повреждений генома в них, могут стать объектом опосредованного или реципрокного (от лат. *reciprocus* — возвращающийся, обратный, взаимный) воздействия на них системных клеточных реакций и биологически активных веществ секрета потомков патологических клонов СК. При этом опосредованное воздействие потомков патологических клонов СК и ПК может

быть как негативным и повреждающим, так и позитивным и регенеративным.

Таким образом, при определении показаний к проведению предложенного способа лечения *необходимо объективизировать наличия факта патологической клональности гемопоэза у пациента*. Наличие моно- или олигоклональности кроветворения на современном этапе развития науки и техники может быть объективно подтверждено генетическим и постгеномным (протеомным) методом. Для генетического подтверждения факта наличия клональности гемопоэза целесообразно выявить мутации генов клональности (гены DNMT 1, DNMT 3a,3b; TET, TP53, PPM1D; ASXL1; Pi3-k; AKT; mTOR; PTEN) и генов стволовости (Oct4; nanog; SOx2) в ГСК (CD34+ CD45+) в ГКП (CD34+ CD45-) периферической крови или костного мозга пациента с использованием технологии геномного секвенирования экзома или ПЦР диагностики в реальном времени. Для этого нужно выделить ГСК и ГПК с применением клеточного сортера (иммуносепаратора) с использованием моноклональных антител к CD34+ на магнитных шариках на аппарате типа CliniMAX™ (Германия). Наличие мутаций в одном из генов клональности позволяет говорить о наличии клонального гемопоэза.

Таким образом, клональный гемопоэз, с одной стороны, должен быть подтвержден наличием мутаций основных клональных генов [гены, кодирующие ДНК метилирующие трансферазы (DNMT 1,3a,3b), гена TET со сходными функциями, гена TP53, как мастера регулятора многих генов (включая ген PPM1D) ген ASXL1 (эпигенетическая регуляция генома), а также генов Pi3-k, AKT, mTOR и мастера активатора этого сигнального каскада , гена PTEN, а также генов регуляторов на уровне ранних стволовых клеток (Oct4; nanog; SOx2)]. Также необходимо определить объем клона ГСК и иметь наличие более 4% потомков данного клона в костном мозге пациента, даже при их отсутствии в периферической крови. Генетическое подтверждение моно- или олигоклональности гемопоэза в периферической крови также является очень важным диагностическим критерием данного патологического состояния крови.

Однако, помимо геномного анализа необходимо дополнительно определить протеомную составляющую КГ, которая позволит подтвердить наличие клонального гемопоэза на уровне профиля белков ГСК, характерного для патоспецифической иммунной недостаточности КМ пациента. В этих целях в лейкоконцентрате КМ или мобилизованной ПК путем проточной многоцветной цитофлюориметрии на аппарате типа FaxScan определяют экспрессию антигенов мембранной поверхности ГСК. Проводится картирование и профилирование иммунома путем исследования не менее 21 белковых маркеров мембранной поверхности ГСК : CD45, HLA DR, CD38,CD33, CD13, CD 71, CD117, CD90 (Thy-1),

CD50, CD56, CD19, CD61, CD7, CD10, CD2, cd61,CD62L, CD81, CD28,CD300,cd185.

Пациентам проводится стандартный диагностический протокол обследования, как и у *доноров костного мозга*: пациенты должны быть предварительно обследованы на инфекции ВИЧ 1 и ВИЧ 2, синдром иммунодефицита; сифилис, гепатиты В и С; острые инфекционные заболевания. Длительность стадии до 14-15 дней.

2. Стадия кондиционирования.

При большинстве БЦ, осложненных КГ, имеет место аутоагрессия ИКК иммунитета против дифференцированных клеток определенного типа специализированной ткани организма (ткань поджелудочной железы при диабете 1-го типа, нейроны коры головного мозга при болезни Альцгеймера, эпителиальные клетки сосудов сердца при ишемической болезни сердца и т.д.), которую необходимо подавить путем иммуносупрессии. Иммуносупрессивная терапия (ИСТ) может проводиться как прямыми иммунодепрессивными лекарственными препаратами или моноклональными антителами, направленными на подавление адаптивного иммунитета, так и обратными иммуносупрессивными дендритно-клеточными вакцинами (ДКВ), нагруженными патологическими антигенами и способными подавить аутоагрессию адаптивного иммунитета к тканеспецифическим клеткам и тканям организма пациента с БЦ. ИСТ может быть низкоинтенсивной ИСТ (НИСТ) и проводится в малых немиелоаблативных режимах в отличии от ТКМ при которой осуществляют высокоинтенсивную высокодозную ИСТ(ВИСТ) проводимую в миелоаблативных режимах. НИСТ, как и ВИСТ могут быть направлены на определенные (Т- и В) клеточные звенья иммунитета и/или на гуморальный иммунитет. Наиболее часто при аутоагрессивном системном иммунном ответе пациента имеет место активация В-клеток и формирование патоспецифичного антительного иммунного ответа, повреждающего ткани органа-мишени. В этих случаях необходима деплеция (истощение) В- клеточного звена иммунитета для уменьшения выработки количества антител в крови и других биологических жидкостях (ликворе, лимфе и т.д.). При иммунотолерантном системном ответе организма требуется немиелоаблативная деплеция как В-клеточного, так Т-клеточного звена иммунитета. Длительность стадии 12-14 дней.

3. Стадия мобилизации, сбора, криоконсервации и хранения биоматериала доминирующего клона (клонов) ГСК

Для мобилизации доминирующего клона ГСК и предшественников и их выхода в кровяное русло и с целью увеличения количества ГСК в периферической крови пациент получает 8 инъекций гранулоцитарного - колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) подкожно с интервалом в 10-12 часов в течение 4 дней. Г-КСФ представляет собой медицинский препарат, полученный путем генной инженерии, и

является абсолютным аналогом человеческого фактора (лекарственный препарат филграстин, нейпоген, теваграстин, граноцит и т.д.). В первые три дня доза препарата составляет 2,5 мкг/кг, а в последний день стимуляции доза препарата удваивается. Ежедневно производят общий анализ крови и на 4-5 день делается УЗИ брюшной полости и фиброгастроскопия (для исключения кровотечения из желудка после стимуляции Г-КСФ во время лейкоцитозфереза). Пример мобилизации: филграстин 4,4 мкг/кг день 1-2, 8,8 мкг/кг -3 -4 день, сбор ядросодержащих клеток (ЯК) на клеточном сепараторе - 5 день. У каждого пациента путем лейкоцитозфереза на клеточном сепараторе забирают мобилизованные Г-КСФ мононуклеары (МНК) периферической крови (ПК) содержащие 0,3-2% ГСК и ГПК. Как правило получают от 14×10^9 до 40×10^9 ядросодержащих клеток (ЯК) МНК в которых находится 0,3-2% CD34+ клеток (от 4.8×10^7 CD34+ ЯК). Пакет с биоматериалом аутологичных МНК ПК пациента в течении 2-х часов доставляется в криобанк, где МНК ПК очищаются от эритроцитов, тромбоцитов и гранулоцитов на градиенте феккола. Проводится установление субпопуляционного состава CD34+ клеток цитофлуориметрически путем проточной многоцветной цитофлуориметрии, с применением метода тройной метки (одновременная окраска клеток антителами к 3-м разным антигенам, нагруженными различными флуорохромными красителями). Очищенная лейкоцель может быть разделена на 2 пакета по 200 мл, а затем направляется на криоконсервирование в программном замораживателе и будет храниться в криобанке до получения результатов генетического анализа и необходимости использования в клинических целях.

К охлажденной суспензии клеток в аутологичной плазме добавляется стерильный раствор ДМСО до конечной концентрации 10%. Суспензия расфасовывается в криопакеты маркируется, упаковывается и замораживается. После замораживания пакет с МНК ПК переносится в сосуд Дьюара для хранения в парах азота. Традиционный метод криоконсервирования заключается в добавлении ДМСО к клеточной суспензии в конечной концентрации 10% и стандартного замораживания на 1 градус в минуту до -80°C или -120°C с использованием стандартных программ электронного программного замораживателя и хранением в жидком азоте или парах жидкого азота. На этом этапе обязательно производят подсчет ядросодержащих клеток, а также CD 34+клеток оставшихся в ЛК МНК, подлежащего заморозке. Как было установлено, оптимальная концентрация замораживаемых клеток составляет 40-100 х 10^6 клеток в мл. В зависимости от конечного объема замораживаемого материала выбирается количество пакетов или полимерных ампул (20 - 25) для глубокого программного замораживания. Далее клеточную взвесь переводят в эти термостойкие пакеты и /или пластиковые

пробирки.

В настоящее время методики криоконсервирования клеточных препаратов предполагают использование электронных программных замораживателей. Для замораживания ампул с клеточной взвесью их помещают в электронный программный замораживатель. Скорость охлаждения биоматериала при температуре от 0°C до -40°C составляет $-1,1$ градус в минуту, а затем 1 градус в минуту до -80°C или -120°C . После завершения цикла программного электронного замораживания пробирки с замороженным материалом переносят в хранилище для длительного хранения. Затем пробирки с замораживаемым материалом помещают в пары жидкого азота при температуре -165°C – -170°C , где они будут находиться в жидком азоте или его парах до использования. В предлагаемом способе учтены и реализованы основные требования, предъявляемые к биоматериалу, подвергнутому криоконсервированию, а именно: максимальное сохранение жизнеспособности стволовых клеток; минимальный объем замораживаемого материала при максимальном количестве содержащихся клеток (до $100 \times 10^6/\text{мл}$) для ПК составляет объем 50-60 мл аутоотрансплантата. Длительность стадии 5 дней.

4. Стадия фармакологической (геномной) модуляции и комитирования ГСК и внутривенной реинфузии полученного клеточного препарата

Размораживание клеточного препарата производится непосредственно перед трансфузией в процедурном кабинете на водяной бане при температуре 37 - 40 °C до момента перехода замороженного материала в жидкую фазу. В дальнейшем путем центрифугирования при 1500 об/мин лейкоконцентрат осаждают на дно пластикового пакета, отсасывают надосадочную жидкость и заливают 100 мл 0,9% физиологического раствора NaCl. Процедуру повторяют дважды и переходят к процессу комитирования доминирующего клона ГСК в лейкоконцентрате МНК ПК. Комитирование это необратимый переход клетки из стадии стволовой в специфическую линию дифференцировки, завершающуюся формированием клетки, способной проявлять ограниченный набор свойств, конститутивных и индуцируемых. Другими словами, клетка или ее предшественник больше не может превращаться в другую СК. Осуществление комитирования ГСК является главным технологическим содержанием данной стадии предлагаемого метода терапии.

Один мл первичной лейкоцитарной взвеси МНК ПК шприцом изымается из мешка с собранным биоматериалом и сохраняется без обработки в качестве контрольного образца (контроль биоматериала). Основная часть полученного биоматериала непосредственно в мешке обрабатывается в специальных базовых условиях. Для этого биоматериал облучается

ионизирующей радиацией в дозе 0,3 -1,5 Гр для нанесения микроповреждений генома ГСК и ГПК и дальнейшей активации их клеточного цикла, а затем в условиях клинической лаборатории учреждения оценивается общая клеточность полученного биоматериала под микроскопом в камере Горяева. Далее весь полученный биоматериал мобилизованных МНК ПК обрабатывается препаратом нуклеосомных мономеров геномной ДНК человека (hDNA^{nmr}) (лекарственная субстанция «Панаген») из расчета 1 мг/мл препарата на 15×10^6 МНК ПК в условиях стерильного ламинарного шкафа с последующей с инкубацией биоматериала с hDNA^{nm} не менее 30 минут, но не более 1 часа. В течении всего времени инкубации лейкоконцентрата МНК ПК с hDNA^{nmr} осуществляют постоянного перемешивание hDNA^{nm} с биоматериалом вручную или используется инкубатор для хранения тромбоцитов, обеспечивающий не слипание клеточных элементов и постоянное перемешивание. Затем забирается еще 1 (один) мл биоматериала для исследований результатов моделирующего воздействия на аутологичные ГСК и ГПК пациента (опытный образец). Оба образца по 1 мл, на холоду, отправляются в генетическую лабораторию для исследований проведенной фармакологической (генетической) модуляции и определения количества и длины теломерной ДНК хромосом ГСК и ГПК после осуществленной реставрации. В генетическую лабораторию доставляют 2 пробирки: пробирку контроля МНК ПК и пробирку обработанную мономерами дцДНК. В лаборатории образцы высеваются на микрокристаллическую целлюлозу и дается время для формирования колоний ГСК. Через 9 дней суммарный пул колоний собирается и выделяется геномная ДНК. Далее ДНК, полученная из контрольного и опытного образца, гибридизуется со специфическим теломерным зондом, меченным радиоактивным фосфором. Результаты гибридизации обсчитываются. Проводится ряд стандартных тестов на генетическую стабильность полученного клеточного препарата. По результатам проведенных исследований выдается паспорт количественной оценки ДНК теломерных районов комитированных потомков ГСК в сравнении с контрольным образцом. При получении удовлетворительного результата генетического анализа, криоконсервированная масса мононуклеаров с вновь приобретенными признаками и функциями готова к реинфузии. В случае если генетические исследования не обнаруживают результатов модуляции, то эти данные сообщаются пациенту и его лечащим врачам. Затем, после проведения контрольных анализов крови, осуществляют внутривенную капельную реинфузии комитированных ГСК (CD34+CD45+) и (CD34+CD45-) с отмыванием от ДМСО и лекарственной субстанции «Панаген» в количестве $1,8-2 \times 10^8$ ЯК /кг и $0,7 -1,0 \times 10^6$ CD34+/кг и добавлении в лейкоконцентрат 16 мг дексаметазона с инкубацией еще 40 мин в

ламинарном шкафу. Реинфузия маломанипулированного препарата аутологичных ГСК должна проводиться только в условиях лицензированного стационара врачом - трансфузиологом и сопровождаться на всем протяжении наблюдением врача анестезиолога-реаниматолога. Препарат доставляется из лаборатории учреждения в специализированном контейнере. Полученный маломанипулированный клеточный аутологичный препарат ГСК вводится внутривенно медленно в течении 3-х-4-х часов через систему предназначенную для переливания крови человеку после внутримышечной премедикации раствором Дексаметазона в дозе 4 мг и внутримышечного введения 1 мл антигистаминного препарата (димедрол, супрастин и др.). Процедура проводится в условиях палаты интенсивной терапии отделения анестезиологии и реанимации или блока анестезиологии и реанимации врачом -трансфузиологом в сопровождении врача анестезиолога реаниматолога с условием соблюдения стандартных требований к применению компонентов крови человека. После проведения процедуры реинфузии маломанипулированных клеток в течении 6 часов продолжается наблюдение врача анестезиолога -реаниматолога. Реаниматолог вместе с лечащим врачом должны осуществлять контроль состояния пациента для оценки степени риска развития возможных осложнений. Кроме того, показано наблюдение нейрохирурга или невролога, у пациентов с тяжелыми неврологическими заболеваниями, которые должны работать в тесной кооперации с гематологами, трансфузиологами, иммунологами и врачами-лаборантами. Длительность стадии 10-12 дней.

5. Стадия иммунотерапии

Перед каждым проведением иммунотерапии необходимо пациенту выполнить исследование иммунного статуса, для понимания реального состояния клеточного состава иммунокомпетентных клеток и выбора целей иммунотерапии. Целью данной стадии является подавление (супрессия) оставшихся в костном мозге и циркулирующих в периферической крови клеток доминирующего клона ГСК и их потомков в виде ИКК. На данной стадии проводят иммуносупрессивную терапию антитимоцитарным иммуноглобулином (Ig) по 10 мг/кг/сутки (при весе больного 60 кг вводят 600 мг/сутки), дни 1-3, флюдарабин 30 мг/м²/сут, дни 1-3, преднизолон 2 мг/кг/день, дни 1-3. На этой стадии оцениваются признаки токсичности. Последующие исследования контрольных показателей крови проводят в течении 3-х дней. При снижении лейкоцитов ниже 1.0×10^9 /л применяют ципрофлоксацин 500 мг 1 раз в день. Для пролонгированного подавления потомков патологического клона в циркулирующей крови применяют иммуносупрессивные персонифицированные дендритные вакцины в дозе 5×10^6 дендритных клеток (ДК) в комбинации с

Мовалисом 15 мг в течении 1 месяца с интервалом 1 раз в 2 недели. Снижение дозы преднизолона по 15 мг/сутки проводят в течении 3 -х дней, затем 5 мг в течении недели, затем 2, 5 мг в течении 2-х недель с полной отменой. Мониторинг показатели крови осуществляется общим анализом крови раз в 3 дня. Длительность стадии до 30 дней.

6. Стадия иммунокоррекции и персонализированной оценки эффективности смены клональности гемопоэза пациента

Основными критериями эффективности проведенного вмешательства является улучшение клинической симптоматики, остановка прогрессирования болезни, увеличение безрецидивного периода болезни. Срок ожидаемого результата крайне индивидуален для каждого пациента и зависят от объема повреждения органа, давности повреждения, степени компенсации нарушенных функций. Лабораторным критерием эффективности проведенной терапии является объективное подтверждения факта перестройки кроветворения пациента: с моно- или олигоклонального кроветворения на поликлональное кроветворение. Для этого на начальном этапе исследования у пациента производят ДНК -анализ экзоза клеток ГСК или лейкоконцентрата КМ и ДНК-анализ экзоза лейкоцитов ПК на наличие мутаций в основных генах клоальности крови и костного мозга, для чего больному проводят полногеномное секвенирование экзоза крови и костного мозга методом секвенирования нового поколения (NGS). Мы проводили секвенирование на приборе MSISEQ-G400 с использованием мультиплексной панели MGIEasy Exome Capture V5 с целью выявления патоморфизмов, а также с целью поиска герминальных мутаций в генах при клоальном гемопоэзе: AKT, ASXL1, CBL, DNMT1, DNMT 3a, DNMT 3b, JAK2, MYD88, mTOR, nanog, Oct- 4, Pi3-K, PPM1D, PTEN, SF3B1, SOX2, TET, TP53. Биоинформатическая обработка данных проводилась с использованием программ для демultipлексирования, картирования (BOWTIE2 v 2.2.5), определения вариантов (GATK 3.8-0) и аннотирования (SNPEff 4.3T Annovar 2017J) и других инструментов, а затем это же исследование повторяют в крови через 3, 6, 9 и 12 месяцев и сравнивают с результатами первичного ДНК анализа лейкоцитов периферической крови. Положительным результатом терапии считалось смена мутаций в генах клоальности в периферической крови не менее чем 2/3 и более, что свидетельствовало о изменении клоальности кроветворения и появление в периферическом русле крови потомков ГСК, имеющих другие типы нарушения мутаций в генах клоальности, при неизменности основных патогенных мутаций (полиморфизмов) в анализе полного экзоза исследуемого человека. 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. Эффективность терапии варьирует от 14 дней до 6-12 месяцев после трансфузии аутологичного материала коммитированных ГСК, и оцениваются клиническими шкалами и электрофизиологическими методами исследования (ЭКГ, церебральным картированием ЭЭГ, транскраниальной магнитной стимуляцией, КТ, МРТ, соматосенсорными вызванными потенциалами и электроэнцефалографией), а так же комплексным уродинамическим исследованием у больных с повреждением спинного мозга. Длительность стадии до 260 дней.

Возможные осложнения и способы их профилактики и устранения

Мы не отметили ни одного факта витальных осложнений связанных со сбором ГСК, иммуносупрессией и реинфузиями клеточного препарата (ГТП) в кровь у 50 пациентов различной степени тяжести, что связано с применением аутологичного биоматериала и условий строгого соблюдения утвержденного протокола процедуры. Один из больных после выписки из стационара прибыл домой в регион, где дома все родственники болели COVID-19, но к счастью он не заболел, но вызвал у нас большое беспокойство. У двух тяжелых неврологических больных (больная БАС и больной с рассеянным склерозом) после проведения иммуносупрессии отмечалось субъективное ухудшение самочувствия, обусловленное активацией хронической уроинфекции и появлением гнойно-септических осложнений (катетер-ассоциированная инфекция). У двух пациентов имело место возникновение аллергических реакций на ДМСО и/или лекарственную субстанцию «Панаген» возможно в случае недостаточной отмывки ГСК от нее перед употреблением. Способы устранения подобных аллергических реакций являются стандартными. В одном случае имело место возникновение транзиторной коагулопатии с возникновением синяков через месяц после процедуры. У больной появилось около 10 подкожных синяков в разных участках тела, которые самостоятельно прошли через 10 дней. Изучение возможных генетических нарушений со стороны реалогии крови патологии не выявило. Возможно, что последние связаны с применением моноклональных антител лекарственного препарата «Мабтера», в инструкции к которым описаны подобные осложнения при применении в клинике. Для профилактики возможных аллергических реакций пациента на трансфузию ГТП целесообразно за 20 минут до манипуляции произвести однократное внутримышечное введение препарата «Дексаметазон» в дозе 4 мг/мл и инъекцию антигистаминного препарата. Наличие возможных осложнений данного метода заставляет проводить трансфузии только в условиях реанимации стационарного отделения.

Дискуссия

Словосочетание слов «реституция костного мозга» (РКМ) и «реституция гемопоэтических стволовых клеток» (РГСК), вынесенное в заглавие данной работы, никогда ранее не использовалось в клинической медицине как общеизвестная медицинская терминология или, как лечебная биотехнология. В настоящее время для врачей и ученых такой медицинский неологизм, как РКМ и РГСК, не имеет конкретного научного и клинического содержания, например, как недостаточность КМ, трансплантация (пересадка) КМ, эксфузия КМ или миелоабляция КМ и, поэтому, предложенный термин требует пояснения и научного обоснования.

В английском языке слово *реституция* известно с 14-го века и означает «возмещение ущерба или эквивалента за преступление, долг или ущерб» и «возврат имущества, земли и т.д. прежнему владельцу». Оно происходит от старофранцузского *restitution* или непосредственно от латинского *restitutionem*. В настоящее время этот термин используется преимущественно в правовой сфере, означая акт возврата чего-либо, что было утеряно или украдено, или акт возмещения убытков или вреда путем возврата, насколько это возможно, к положению до причинения вреда. Он также используется в цитогенетике для обозначения спонтанного воссоединения сломанных хромосом для восстановления исходной конфигурации хромосом. В русском языке «восстановление, возобновление утраченных сил, здоровья», «возвращение к прежнему состоянию здоровья, какое было до болезни» было обозначено термином *реституция* еще в 1907 году в «Словаре иностранных слов, вошедших в состав русского языка» (Павленков Ф., 1907). Восстановление поврежденных органов и тканей в современной Википедии (2023) также определяется медицинским термином *реституция* (от лат. *Restitutio* — восстановление). Термин *реституция* в биологии и в медицине далеко не новый и подразумевает полное восстановление и регенерацию (т.е. замещение дефекта равноценной тканью) органа, ткани или клетки, а неполную регенерацию и восстановление называют - субституцией. В своей монографии «Восстановительная медицина» В.А. Епифанов (2013) дает следующее определение медицинского термина «реституция»: «Реституция – процесс восстановления деятельности обратимо поврежденных структур» органов и тканей организма человека и животных «путем «активации морфологически сохранных, но функционально бездеятельных структур, находящихся в состоянии глубокой депрессии, в значительной степени». Мы считаем, что это самое наукоёмкое и научно-обоснованное определение медицинского понимания термина *реституция*, который мы нашли в научной литературе и оно отражает суть происходящих процессов в поврежденных органах, тканях и клетках

организма, что позволяет построить реальные стратегии восстановления поврежденных любых органов и тканей человека и животных, в том числе и костного мозга.

Синонимами слова *реституция* являются такие термины как «восстановление», «репарация», «компенсация» и «регенерация» (Википедия, 2023). Поэтому *реституция КМ теоретически предполагает восстановление гемопоэза и иммунопоэза организма человека до состояния предшествующего болезни, то есть восстановление status quo клеточно-гуморальной структуры КМ*. Мы впервые соединили термин «реституция» с термином «КМ», что бы описать инновационный биомедицинский лечебный процесс восстановления морфо-функциональной структуры поврежденного КМ и ГСК. Опираясь терминологией системных программистов и специалистов информационных технологий (IT), нами была предпринята попытка «переформатирования», «перезапуска» или «перезагрузки» системы врожденного иммунитета у пациента с БЦ, основанная на фармакологических (геномных) модуляциях и манипуляциях с аутологичными ГСК КМ у больных с прогрессирующими и рецидивирующими аутоиммунными, нейродегенеративными, онкологическими и наследственными БЦ, осложненных клональным гемопоэзом. Поэтому *реституция КМ теоретически предполагает, в первую очередь, восстановление гемопоэза и иммунопоэза организма человека до состояния предшествующего болезни, то есть полное восстановление status quo или частичное восстановление клеточно-гуморальной и молекулярно-биологической структуры и функциональности КМ, существовавшей до болезни*.

Термин «персонализированная» технология берет начало от терминов персонализированной медицины и его тонких вариаций, таких как прецизионная медицина или стратифицированная медицина, которыми сегодня обычно описывают подход к медицине, который объединяет индивидуальные геномные, транскриптомные, протеомные, метаболомные характеристики пациента для ранней диагностики заболевания, прогноза, оптимального выбора лечения, точной оценки риска заболевания и целенаправленного лечения и профилактики. В нашем случае геномно-постгеномные ОМИКс-характеристики пациента до и после (3, 6, 9, 12 месяцев) проведенного лечения позволяют оценить эффективность и качество проведенных лечебных мероприятий. Считается, что именно персонализированная медицина изменит медицину следующих поколений. Поэтому оценка эффективности лечения по суперточным и прецизионным геномным и протеомным маркерам болезни каждого конкретного пациента уже сегодня приближает нас к медицине следующего поколения.

Амбициозность целей и задач предложенной терапии, которые поставили перед собой разработчики этой биомедицинской технологии, с одной стороны, обусловлены неизбежной фатальностью этих болезней, некурабельностью и неизлечимостью большинства неинфекционных и наследственных иммуноассоциированных БЦ, неспособностью современной медицины остановить прогрессирование этих болезней и предотвратить внезапную смерть от них пациентов. С другой стороны, революционность идеи реституции костного мозга стала возможна после открытия нового фундаментального явления – гомологичной рекомбинации (равнозначной замены) участков генома с поврежденными мутантными ДНК на фрагменты ДНК здорового донора в специальных базовых условиях российскими генетиками из г. Новосибирска (Лихачева А.С., Богачев С.С., Шурдов М.А., 2008). Новосибирскими учеными впервые была сформулирована новаторская концепция «рекомбиногенной ситуации» в ГСК и был описан молекулярный природоподобный механизм саногенеза поврежденной ГСК. Они показали, что если в нужное время, в нужной фазе клеточного цикла и в необходимом количестве поврежденной ГСК предоставить необходимый клетке генетический материал «для ремонта» в виде двухцепочечных ДНК (дц ДНК) или дц РНК человека, то стволовая клетка сама полностью или частично сможет восстановить имеющейся в ней молекулярно-генетический дефект, внутриклеточными программами саногенеза и самореставрации. Предоставленный ГСК здоровый генетический материал (имеющий положительный заряд) интернализируется в цитоплазму, а затем и в ядро поврежденной стволовой клетки (имеющей отрицательный электрический заряд) и в процессе деления способен заменить в геноме участки ДНК с мутациями на здоровые фрагменты генетического биоматериала, удалить из клетки поврежденные участки ДНК и полностью или частично восстановить функцию поврежденных клеток.

Мы полагаем, что предложенный нами термин «реституция костного мозга», наиболее правильно определяет клиническое содержание предложенного метода лечения аутоиммунных, нейродегенеративных, онкологических и наследственных болезней с клональным гемопоэзом, а также профилактики старения и внезапной смерти. Он представляется достаточно наукоемким и природоподобным, а также по существу отражает потенциальную возможность морфологического и функционального восстановления поврежденного КМ до исходного (до болезненного) состояния. РКМ обеспечивает персонализированное изменение системных иммунных реакций организма и смену клональности кроветворения с патологической моно- или олигоклональности кроветворения на физиологическую поликлональность гемопоэза, существовавшую в организме пациента до БЦ.

Таким образом, сущность медицинского термина «реституции костного мозга» мы определили как «акт восстановления исходного (эмбрионально заложенного), но эпигенетически измененного соответственно возрасту, молекулярно - биологического и гуморально-клеточного состояния КМ человека и животных, существовавшего до возникновения болезни и обеспечивающего естественные (физиологические) механизмы врожденного и приобретенного иммунитета». Реституция КМ это процесс молекулярно-биологического восстановления определенной части обратимо поврежденных клонов ГСК и их ниш, поврежденных в результате клонального гемопоэза, а также активация деятельности и функционирования ингибированных (подавленных) ранее здоровых клонов ГСК КМ. Эти результаты достигаются путем целенаправленного блокирования репродуктивных и пролиферативных свойств доминирующих в кроветворении клонов ГСК, их комитирования (терминальной дифференцировки) с последующей полной или частичной эрадикацией (лат. *eradication* «искоренение») их ГСК из КМ и их потомков из периферической крови. Процесс блокирования доминирующего клона ГСК сопровождается активацией функций деления и репродукции морфологически сохранных, но функционально бездействующих ГСК, находившихся в значительной степени в состоянии покоя (Go фаза) или глубокой депрессии. В процессе ПР КМ происходит постепенное замещение активированными здоровыми клонами ГСК, подавленными ранее, большей части освободившихся ниш КМ, а в крови и в иммунной системе происходит замещение форменных элементов крови их прямыми потомками - ИКК ПК. Технология ПР КМ позволяет обеспечить коррекцию иммунитета и его восстановление в течении 6-12 месяцев после ее проведения. Это обусловлено постепенной деградацией и полным или частичным исчезновением потомков доминирующего клона ГСК из КМ и периферической крови (время жизни дифференцированных клеток крови 80-120 дней) и активацией и репродукцией ингибированных ранее (спящих) клонов ГСК КМ в Go фазе. Таким образом, ПР КМ способна мобилизовать защитные и саногенетические функции врожденного иммунитета организма пациента с иммуноассоциированными БЦ за счет реставрации поликлональности гемопоэза и восстановления системообразующих регуляторных, надзорных и управляющих функций иммунопоэза.

Научным обоснованием создания данного способа лечения стали многолетние работы по генетике ГСК и ГПК в лаборатории индуцированных клеточных процессов ИЦиГ СО РАН (руководитель лаборатории д.б.н. С.С.Богачев), где было открыто и описано новое общеприродное явление – способность СК различного генеза интернализировать внутрь клетки в специальных базовых условиях (СБУ)

фрагменты экстраклеточной двуцепочечной (дц) ДНК. В механизме интернализации принимают участие: заряд клеточной поверхности, домен связывания гепарина и кластеры положительно заряженных аминокислот, протеогликаны/гликопротеины и сквенджер рецепторы гликокаликса. Интернализация происходит за счет кавеоларного/клатринового пути (Ritter et al. 2022 in press, Petrova et al. 2022 in press; Dolgova et al., 2014). Установлено, что низкодифференцированные C-Kit+, CD34+ ГСК захватывают фрагменты экстраклеточной двуцепочечной ДНК, при этом доставленный во внутреннее клеточное пространство дцДНК материал индуцирует терминальную дифференцировку прогенитора и активацию пролиферации клеток-потомков (Potter et al., 2022 in press).

Таким образом, приведенные выше факты свидетельствуют о том, что при попадании дцДНК внутрь доминирующего клона ГСК происходит индукция терминальной дифференцировки (комитирование) и связанная с ней активация пролиферации прогениторов. Мы полагаем, что аналогично процессу терминальной дифференцировки и возникновению пан-геномных одноцепочечных (оц) разрывов, наблюдаемых в эмбриональных стволовых клетках, в ГСК при комитировании так же индуцируются пан-геномные оц разрывы и, как следствие, развивается «рекомбиногенная ситуация» (РС) (Лихачева А.С. с соавт., 2008). Во время появления пан-геномных одноцепочечных разрывов, переводящих хроматин ядра в линейную форму с последующей его реорганизацией («репрограммированием») в выбранном направлении дифференцировки и последующего восстановления целостности континуума в результате лигирования одноцепочечных разрывов, создается новая трехмерная архитектура хроматина, с учетом новых торсионных напряжений, определяющих новую его 3D организацию. Пан-геномные одноцепочечные разрывы закрываются в течение 96 часов, после чего клетка приобретает характеристики комитированного потомка. Репаративно-рекомбинационная молекулярная «машина», осуществляющая процесс разрыва и восстановления хроматина, неизвестна. Было сделано предположение, что во время «рекомбиногенной ситуации», развившейся в ГСК, возможен процесс гомологичного обмена между находящимися внутри клетки захваченными экстраклеточными фрагментами и подходящими для рекомбинации локусами хроматина. Мы назвали данный гипотетический процесс как «геномная балансировка» (способность балансировать патологически измененный «хроматиновый рельеф»).

Обобщая теоретические и научно-практические аспекты проделанных исследований стало очевидным, что центральным звеном механизма действия ПР КМ является фармакологическое (геномное) модулирование

(координированная индукция генов) и комитирование (терминальная дифференцировка) собственных ГСК в лейкоконцентрате мононуклеаров ПК или эксфузата КМ пациента. Именно терминальная дифференцировка доминирующего клона (клонов) ГСК ex vivo приводит к постепенному переходу всех клеток патологического клона ГСК в КМ и ПК в течение 2-х - 8-ми месяцев в предшественники гемопоэза и другие иммунокомпетентные клетки (ИКК) крови и это нивелирует главное свойство кроветворных стволовых клеток - их способность к неограниченному самопроизводству и делению на новые СК. Наши исследования показали, что в течение полугода наступает полное вырождение и истощение дифференцированных гемопоэтических клеток данного клона, так как они приобретают ограничение на продолжительность жизни до 80-12- дней и ограничение на количество делений по закону Хейфлика до 50-ти раз. Постепенное сужение объема потомков доминирующего клона ГСК в ПК приводит к активации и стимуляции в КМ значительного числа ранее эмбрионально заложенных, но ингибированных доминирующим клоном, генетически здоровых клонов ГСК, находящихся в КМ в Go- фазе. Эти клоны активируются, начинают делиться и восполнять дефицит ИКК клеток в крови и этим восстанавливается поликлональность кроветворения.

Как мы отметили выше, этот феномен был описан как «рекомбинагенная ситуация» в ГСК еще в 2008 году новосибирскими генетиками и молекулярными биологами (Лихачева А.С. с соавт., 2008; С.С. Богачев, А.С. Лихачева, М.А. Шурдов, 2008), под руководством д.б.н. С.С.Богачева. Однако это научное явление новосибирские ученые тогда использовали для получения таблетированных форм ДНК из зарегистрированной в Минздраве России лекарственной субстанции «Панаген», состоящей из двуцепочечной (дц) ДНК плаценты здоровых женщин. Новосибирские ученые получили очень позитивные результаты в блокировке раковых стволовых клеток при раке молочной железы у женщин и были удостоены за эту работу Государственной премии Президента РФ в области науки и инноваций в 2021 году. Но главное применение их исследованиям было найдено только через 15 лет нашим научным коллективом. Феномен «рекомбиногенной ситуации» в ГСК и возможности блокировки репродуктивных свойств клона ГСК, обработанного в СБУ лекарственной субстанцией «Панаген» был использован нами не для изготовления таблеток и лечения созданными таблетками различных раков и злокачественных новообразований, а для создания высокотехнологического лекарственного клеточного препарата, способного восстанавливать повреждения и одноцепочечные разрывы ДНК в ГСК, которое было применено в технологии ПР КМ. Было предложено блокировать доминирующий клон (клоны) ГСК путем

добавления в биоматериал лейкоконцентрата мононуклеаров КМ нуклеосомных мономеров геномной ДНК человека (hDNA^{nmr}), представляющей собой модифицированную геномную двухцепочечную (дц) ДНК (дцДНК) (лекарственную субстанцию «Панаген») человека в СБУ. «Панаген» способен путем известного молекулярного механизма интернализироваться в стволовые гемопоэтические предшественники и ГСК и сформировать координированную индукцию генов ГСК. Интернализированные фрагменты запускают пролиферацию покоящихся прогениторов и ГСК и принимают участие в транзитных репаративных процессах, протекающих в клетках этого типа, что сопровождается корректировкой возможных нарушений ДНК ядерного хроматина, восстановлением нарушенных генетических локусов, и как следствие повышением жизнеспособности стволовых кроветворных клеток (СКК) (С.С.Богачев с соавт., 2008; 2014; 2019). Активный компонент нуклеосомных мономеров геномной ДНК человека (hDNA^{nmr}) это специальным образом подготовленная фрагментированная ДНК, содержащая комплексы с белками ядерного матрикса, выделенная из человеческой плаценты или из ПК человека. hDNA^{nmr} представляет собой смесь фрагментов геномной дцДНК здорового человека, в совокупности которых представлены все геномные последовательности человеческого генома. Фрагменты не содержат в себе посторонних векторных или вирусных последовательностей. Преимущественный размер фрагментов от 200 до 6000 пар нуклеотидов. Фрагменты экстраклеточной дцДНК полностью насыщают внутренние компартменты клетки в течение ~60 минут при соотношении 0,2 мкг экстраклеточной ДНК на миллион (10⁶) клеток в объеме 0,5-2 мл, при содержании стволовых клеток в образце от 0,1 до 5% (Dolgova et al., 2014; 2016). Во внутренних компартментах клетки может присутствовать до 10⁶ фрагментов экстраклеточной дцДНК размером 0,5-1 т.п.о.

Другими словами, суть предложенной технологии восстановления поврежденных ГСК заключается в фармакологической (геномной) модуляции хроматина ГСК, основанной на координированной индукции генов и последующей геномной балансировке хроматина стволовых клеток (СК) и клеток предшественников (КП) и представляет собой *ex vivo* молекулярное природоподобное изменение («исправление», в случае если оно является причиной заболевания) мутантных локусов хромосом, в которой *используется принцип дополнительного балансирующего биоресурса в виде «генетического материала», который подается СК в строго выбранное время, в такт ее биологическим часам и в четко определенные периоды клеточного цикла в момент появления пангеномных одноцепочечных (оц) разрывов, переводящих хроматин ядра в линейную форму с последующей его реорганизацией*

(«репрограммированием») в выбранном направлении дифференцировки, созданием новой трехмерной архитектуры хроматина в результате лигирования оц разрывов и конечного восстановления непрерывности геномного континуума, с учетом новых торзионных напряжений, определяющих новую 3D структуру хроматина.

Основой принципа восстановления поврежденных ГСК являются три базовых общебиологических явления, два из которых недавно открыты и описаны для СК. 1. Способность СК различного генеза интернализировать фрагменты двухцепочечных (дц) ДНК естественным природным механизмом (Ritter et al., in press; Petrova et al., in press; Potter et al., in press). 2. Имманентное, строго хронометрированное формирование пангеномных оц разрывов, манифестирующих начало терминальной дифференцировки СК, приводящих клетку (Vayolin et al., 1998) в состояние, которое мы определяем, как «рекомбиногенная ситуация» (Лихачева А.С., Шурдов М.А., Богачев С.С., 2008). 3. Активность механизма «гомологичной рекомбинации» (ГР) при которой происходит замена мутантных участков ДНК на дцДНК здорового донора или дц искусственные фрагменты ДНК или происходит амплификация теломерных или центромерных повторов.

В этот момент времени доставленные во внутренние компартменты СК экстраклеточные фрагменты ДНК становятся «естественными, неактивными, незаметными, не раздражающими, тайными» участниками рекомбинационных процессов, которые связаны с появлением и «залечиванием» указанных оц разрывов. Именно на этом временном отрезке возможны различные рекомбинационные события, приводящие к «ненасильственному» изменению определенных локусов хроматина попавших в зону протекающих репаративных процессов или интеграции добавочного хроматина, например, в центромерные или теломерные агломераты. При этом, способ геномной балансировки имеет два направления: 1. *Стохастическая ненаправленная балансировка.* Стохастическая тотальная геномная балансировка исправляет хроматин, имеющий неопределенный или частично определенный патологический «рельеф». В этом случае будет использоваться депротенинированная геномная двуцепочечная ДНК, фрагментированная до 1-10 нуклеосомных мономеров (200 - 2000 п.н. hDNA^{nmr} – nucleosome monomers related). 2. *Молекулярнонаправленная геномная балансировка.* При направленной балансировке индивидуальных SNP или аллельно-направленной коррекции, будут использоваться искусственные фрагменты двухцепочечной ДНК с откорректированной последовательностью и тем самым балансирующие «патологический рельеф локального геномного участка (hDNA^{cs} – corrected sequence).

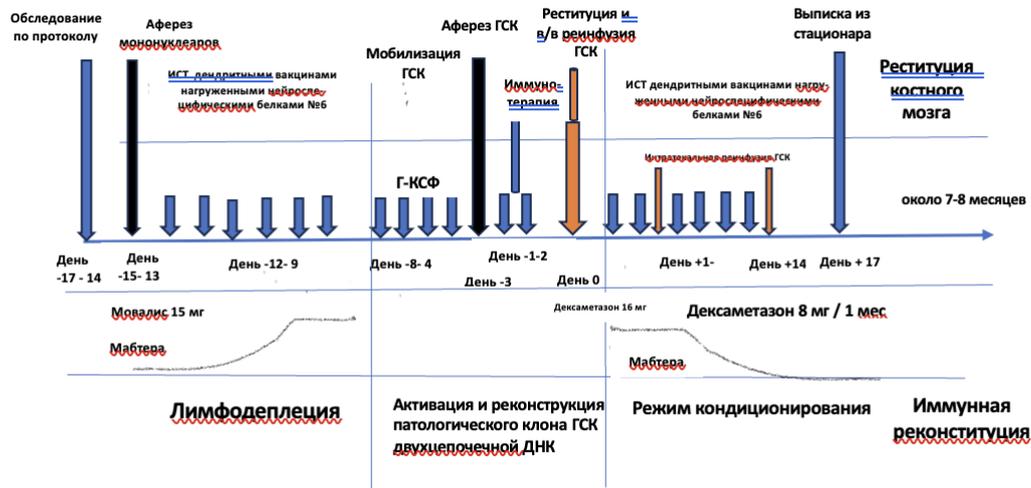
Чем отличается предложенный подход к перепрограммированию иммунитета от уже известных методов изменения системного иммунного ответа, таких как трансплантации костного мозга (ТКМ) или трансплантации ГСК, а также геномного редактирования. В ряде случаев эффект частичной реституции (субституции) при фатальных гематоонкологических БЦ удается получить путем ТКМ или трансплантации ГСК. ТКМ позволяет перезапустить поврежденную иммунную систему и остановить прогрессирование болезни в значительном количестве случаев при злокачественных заболеваниях крови, при незлокачественных заболеваниях крови (апластическая анемия), редких генетических заболеваниях (например, талассемии), при вторичных иммунодефицитах, некоторых видах злокачественных опухолей, аутоиммунных заболеваниях.

Классическая ТКМ и ТГСК предполагает стандартный набор медицинских манипуляций: кондиционирование пациента с помощью цитостатической химиотерапии (ХТ) или лучевой терапии (ЛТ), забор (эксфузия) КМ или сбор ГСК периферической крови (ПК) после стимуляции гемопоэза гранулоцитарным-колониестимулирующими факторами (Г-КСФ) путем лейкоцитофереза или эксфузии КМ, очистка в градиенте феола от эритроцитов и гранулоцитов, криоконсервирование неманипулированных мононуклеаров КМ или ПК в парах жидкого азота, иммуноабляция КМ путем высокодозной ХТ и ЛТ,

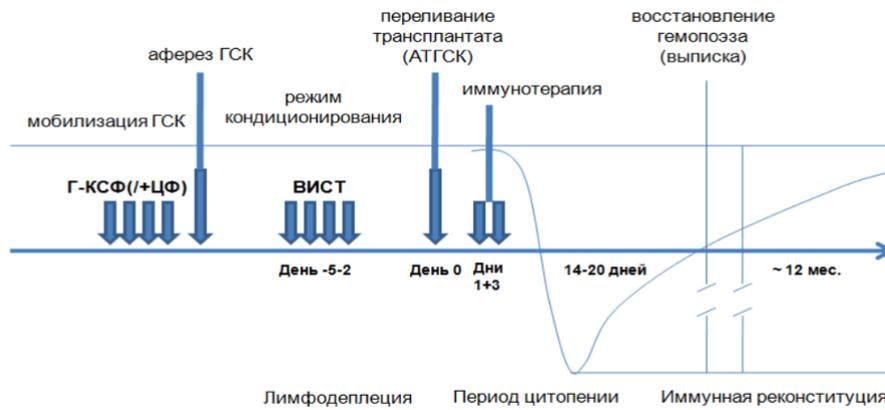
последующей внутривенной реинфузии ГСК, приживление ГСК в КМ пациента, борьба с осложнениями ТКМ в раннем и позднем периоде и реабилитация перепрограммированной иммунной системы. Однако, технология ТКМ и/или ТГСК, несмотря на все ее достоинства, имеет ряд существенных недостатков, которые часто перекрывают ее достоинства. В остром периоде смертность при проведении ТКМ составляет в мире 6-9%, имеется постоянная потенциальная угроза не приживления ГСК, кровотечения и присоединения тяжелых инфекционных осложнений и формирование интерстициального пневмонита и других болезней легких.

Также, после ТКМ имеется высокая вероятность развития реакций «трансплантат против хозяина», формирование венооклюзионной болезни и других фатальных осложнений. Отличия между РКМ и ТКМ представлены на рисунке 1.

Считается: что при ТКМ и ТГСК происходит пересадка и приживление небольшого количества исключительно здоровых клонов неманипулированных аутологических или аллогенных ГСК в КМ, полученных после кондиционирования пациента в условиях иммуносупрессии химиотерапии цитостатиками или лучевой терапии. Но кто сказал, что забранные после кондиционирования клоны (клоны) ГСК являются здоровыми и в их составе нет доминирующих патологических клонов ГСК. Разве кто-то их смотрел на наличие мутаций генов клональности?



А. Схема проведения этапов реституции костного мозга



Б. Схема проведения этапов трансплантации костного мозга (цит. по А. Ю. Полушин*, Ю. Р. Залялов, Н. А. Тотолян, А. Д. Кулагин, А. А. Скопомел, 2021)

Рисунок 1. Сравнение этапов реституции костного мозга и аутологичных ГСК (А) и трансплантации костного мозга и аутологич-ных ГСК (Б). Существующие сокращения: ГСК -гемопоэтическая стволовая клетка Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГСК – гемопоэтические стволовые клетки, ИСТ-иммуносупрессивная терапия; ВИСТ – высокодозная иммуносупрессивная терапия; АТГСК – аутологичная транс- плантация гемопоэтических стволовых клеток; ЦФ – циклофосфамид

На чем основаны эти предположения? На чисто теоретических предположениях и не более того! Специалисты по ТКМ и ТГСК считают, что после кондиционирования лучевой терапией или цитостатиками в первую очередь восстанавливаются здоровые и неповрежденные клоны ГСК, а больные клоны ГСК, якобы менее способны к быстрой реставрации после стимуляции Г-КСФ. Но тогда бы мы имели 100% эффективность ТКМ, а она составляет 35-55%. При этом, олигоклональность или моноклональность доминирующего клона гемопоэза в результате ТКМ при удачном приживлении трансплантата сменяется на моно-и/или олигоклональность кроветворения другого здорового клона (клонов) ГСК, убивая еще 50 000 - 200 000 здоровых клонов ГСК, что приводит к

ремиссии болезни, но является причиной большого количества осложнений после ТКМ.

На сегодняшний уровень геномных и протеомных технологий позволяет определить характеристики доминирующего клона по мутациям генов клональности до проведения ТКМ, собрать и блокировать функциональность патологического клона (клонов) ГСК и после завершения всех манипуляций убедиться по генетическим маркерам (мутации генов клональности) о том, что был изменен системный иммунный ответ организма. Все эти преимущества реализуются в технологии РКМ. Маломанипулированные ГСК при ПРКМ не приживаются в КМ пациента после их реинфузии в кровь, не дают потомков своего клона и постепенно (в течении 6-12 месяцев) вырождаются и полностью исчезают из кровотока. При этом, не нужны стерильные

условия для содержания пациентов после реинфузии ГСК, так как иммунитет у пациента не страдает.

Заключение. Таким образом, термин «реституция костного мозга» и «реституция ГСК» это не придуманный нами вычурный медико-биологический неологизм, с целью обратить на себя внимание, а давно известный синоним таких медицинских слов как «восстановление», «регенерация», «компенсация», «репарация». Новое клиническое содержание термина «реституция» КМ в современной медицине было нами расширено для нужд регенеративной медицины, вообще, и персонализированной медицины, в частности. Это позволило нам предложить принципиально новое решение проблемы восстановления клеточного состава поврежденного костного мозга - восстановление его врожденной и эмбрионально заложенной поликлональности и иммунологической функциональности, которое было у КМ до болезненного состояния. Именно поэтому персонализированная РКМ может стать реальной альтернативой трансплантации костного мозга (ТКМ) и геномному редактированию (ГР) и имеет принципиальные отличия от ТКМ и ТГСК и технологий ГР по конечному результату восстановления физиологического кроветворения и функций врожденного иммунитета, а также отсутствию витальных осложнений характерных для ТКМ и ТГСК и технологии ГР. Возможно, дальнейшее развитие технологий ПРКМ частично снимет вопрос аллогенного донорства и смертельных рисков проведения ТКМ, а также станет реальной альтернативой зарубежным технологиям геномного редактирования, к которым в России пациентам уже доступ ограничен.

Конфликт интересов. Конфликта интересов не существует.

Использованная литература

1. Белушкина Н.Н., Хомяков Ю.Н. Глава 4. «Молекулярный портрет стволовой клетки. Регуляция клеточного цикла, Сигнальные пути клеточной регуляции» в книге «Биология стволовых клеток и клеточные технологии» Под редакцией акад. РАН и РАМН Пальцева М.А., «Медицина», «Шико», М., т.1, 2009
2. Брюховецкий А.С., Шурдов М.А. Гемопоэтическая стволовая клетка в патогенезе болезней цивилизации, ее диагностические возможности и биотерапевтический потенциал.- 2023, М., Издательские решения на платформе Ридеро.- 486 с.
3. Брюховецкий А.С., Шурдов М.А. Клональный гемопоэз как фундаментальный механизм запускающих молекулярно-биологических событий и прогрессирования нейродегенеративных болезней человека и перспективная цель для создания новых методов их лечения//Ж. Евразийский союз ученых. Серия медицинские, биологические и химические науки.- №8(109), 2023.-С.8-27

4. Брюховецкий А.С., Шаталов П.А., Гривцова Л.Ю. Клональный гемопоэз 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// Ж. «Национальная ассоциация ученых» (НАУ).- 2023, №94.-С.9-38 (.) <https://archive.national-science.ru/index.php/nas/issue/view/80>

5. Брюховецкий А.С., Богачев С.С., Гривцова Л.Ю., Шурдов М.А. Персонализированный способ реституции костного мозга для борьбы с прогрессированием и рецидивами различных болезней цивилизации, профилактики старения и внезапной смерти//Заявка и заявление о выдаче Патента на изобретение РФ в Федеральную службу интеллектуальной собственности, дата поступления 01.11.2023 Вх. номер W23062556, Рег. номер 2023128122.- 2023.-107 с.

6. Брюховецкий А.С., Брюховецкий И.С., Гривцова Л.Ю., Шурдов М.А., Н.И.Коваленко, М.А.Хакимзянова Реституция костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток человека: новые технологии персонализированной медицины в терапии прогрессирующих нейродегенеративных, онкологических, аутоиммунных и наследственных болезней// STEMCELLBIO-2023 Трансляционная медицина -спектр возможностей.-Сб.материалов конф. И Школы-конф. «Коллекции культур клеток человека и животных: современные вызовы и сетевые решения».- 16-18 ноября 2023, Санкт-Петербург.-С.17

7. Брюховецкий А.С. Брюховецкий И.С., Гривцова Л.Ю., Шурдов М.А., П.А. Шаталов, Райгородская М.П., М.А.Хакимзянова Клональный гемопоэз как основная причина возникновения и прогрессирования нейродегенеративных болезней человека и перспективная мишень для создания новых стратегий лечения в регенеративной и персонализированной медицине// STEMCELLBIO-2023 Трансляционная медицина -спектр возможностей.-Сб.материалов конф. И Школы-конф. «Коллекции культур клеток человека и животных: современные вызовы и сетевые решения».- 16-18 ноября 2023, Санкт-Петербург.-С.18

8. Винер Н.. Управление и связь в животном и машине. Новые главы кибернетики. М.: Советское радио, 1963

9. Винер Н. Я — математик. М.: Наука, 1964, В 48 51 (09) УДК 510 (092), 354 стр. с илл., тир. 50000 экз.

10. Епифанов, В. А. Восстановительная медицина : учебник / Епифанов В. А. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 304 с. <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970426371.html>

11. Колмогоров А. Н. Теория вероятностей и математическая статистика. — М.: Наука, 1986. — 534 с.

12. Полушин А. Ю, Залялов Ю. Р., Тотолян Н.

- A., Кулагин А. Д., Скоромец А. А. Васокодная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе : современный взгляд на метод(обзор литературы)//Журн. Ученые записки СПбГМУ им .акад. И.П.Павлова .-2021.-XXVIII ,N4.- С.9-21
13. Шевченко В.Е., Арноцкая Н.Е., Кушнир Т.И., Брюховецкий А.С. Транскриптомный анализ нейральных стволовых и прогениторных клеток в сравнении со стволовыми клетками глиобластомы //Ж.Успехи молекулярной онкологии.-2023, Том 10.-№4 .-С.137 - 148 DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-137-148>
14. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Cells of the Adult Human Body — A Catalog Архивная копия от 4 марта 2016 на Wayback Machine — Garland Science, 2007
15. Bick AG, Weinstock JS, Nandakumar SK, Fulco CP, Bao EL, et al. Inherited causes of clonal haematopoiesis in 97,691 whole genomes.// Nature. 2020 Oct;586(7831):763-768. doi: 10.1038/s41586-020-2819-2. Epub 2020 Oct 14.PMID: 33057201
16. Alexandrov LB, Jones PH, Wedge DC, et al. Clock-like mutational processes in human somatic cells//. Nat Genet.- 2015.-47(12):1402-1407
17. Blokzijl F, de Ligt J, Jager M, et al. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life.// Nature. -2016;538(7624):260-264.
18. Bryukhovetskiy A.S., Grivtsova L.Yu, Bogachev S.S. , Ustyugov A.A., Nebogatikov V.O., Shurdov M.A.Technology of genomic balancing of chromatin of autologous hematopoietic stem cells for gene therapy of fatal immune -mediated diseases of civilization, extended life expectancy and sudden human death prevention// International Review of Neurobiology.-2023,Vol. 172, (Available on line 26 September 2023).-Edited by H.S.Sharma.-Academic Press, Print on Elsevier.-Section 7,"Clinical neurology and oncology".-P.237-284 <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2023.07.005>
19. 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 7; Vol26(5):657-674.e8. doi: 10.1016/j.stem.2020.01.017.
20. Hoang ML, Kinde I, Tomasetti C, et al. Genome-wide quantification of rare somatic mutations in normal human tissues using massively parallel sequencing// Proc Natl Acad Sci USA. 2016;113(35):9846-9851
21. Welch J.S., Ley T.J., Link D.C., et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia// Cell. 2012;150(2):264-278.
22. Martincorena I., Campbell P.J. Somatic mutation in cancer and normal cells //Science. 2015;349(6255):1483-1489.
23. Lee-Six H, Øbro NF, Shepherd MS, et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations //Nature. - 2018;561(7724):473-478
24. Osorio F.G., Rosendahl Huber A, Oka R, et al. Somatic mutations reveal lineage relationships and age-related mutagenesis in human hematopoiesis// Cell Rep. 2018;25(9):2308- 2316.e4.
25. Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells.// Nature. 2001;414(6859):105-111.
26. Jaiswal S., Ebert B.L. Clonal hematopoiesis in human aging and disease//Science 2019;366(6465):eaan4673
27. Xie M, Lu C, Wang J, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies.// Nat Med. 2014; 20(12):1472-1478.
28. Genovese G., Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence.// N Engl J Med. 2014;371(26):2477-2487.
29. Jaiswal S., Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes.// N Engl J Med. 2014;371(26):2488-2498.
30. McKerrell T, Park N, Moreno T, et al; Understanding Society Scientific Group. Leukemia-associated somatic mutations drive distinct patterns of age-related clonal hemopoiesis.// Cell Rep. 2015;10(8):1239-1245.
31. Buscariet M, Provost S, Zada YF, et al. DNMT3A and TET2 dominate clonal hematopoiesis and demonstrate benign phenotypes and different genetic predispositions.// Blood. 2017;130(6):753-762.
32. Acuna-Hidalgo R, Sengul H, Steehouwer M, et al. Ultra-sensitive sequencing identifies high prevalence of clonal hematopoiesis-associated mutations throughout adult life. // Am J Hum Genet. 2017;101(1):50-64.
33. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and associated with adverse clinical outcomes. // Cell Stem Cell. 2017;21(3):374-382.e4.
34. Ley TJ, Miller C, Ding L, et al; Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. //N Engl J Med. 2013;368(22):2059-2074.
35. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations.// Blood. 2015;125(9):1367-1376.
36. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes.// N Engl J Med. 2011;364(26):2496-2506.
37. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al; Chronic Myeloid Disorders Working Group of the International Cancer Genome Consortium. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. //Blood. 2013;122(22):3616-3627.
38. Precision Cancer Immunotherapy.- 2023, New York.- Nova Science Publishers, Inc .-Editors Andrey S. Bryukhovetskiy , Hari S.Sharma and Aruna Sharma .- 368 p.

39. Nangalia J, Massie C.E., Baxter E.J., et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. // *N Engl J Med*. 2013;369(25):2391-2405.
40. Abelson S, Collord G, Ng SWK, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. // *Nature*. 2018;559(7714):400-404.
41. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O., et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. // *Nat Med*. 2018;24(7):1015-1023.
42. Bolton KL, Ptashkin RN, Gao T, et al. Oncologic therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/848739v1>. Accessed 1 December 2019.
43. Steensma D.P., Bejar R, Jaiswal S., et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. // *Blood*. 2015;126(1):9-16.
44. Young A.L., Challen G.A., Birmann B.M., Druley T.E. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. // *Nat Commun*. 2016;7:12484.
45. Razavi P, Li B.T., Brown D.N., et al. High-intensity sequencing reveals the sources of plasma circulating cell-free DNA variants. // *Nat Med*. 2019;25(12):1928-1937.
46. Jaiswal S., Natarajan P., Silver A.J., et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease. // *N Engl J Med*. 2017;377(2):111-121.
47. Bick A.G., Pirruccello J.P., Griffin G.K., et al. Genetic interleukin 6 signaling deficiency attenuates cardiovascular risk in clonal hematopoiesis. // *Circulation*. 2020;141(2):124-131.
48. Dorsheimer L., Assmus B., Rasper T, et al. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure. // *JAMA Cardiol*. 2019;4(1):25-33.
49. Young A.L., Tong R.S., Birmann B.M., Druley T.E. Clonal hematopoiesis and risk of acute myeloid leukemia. // *Haematologica*. 2019;104(12):2410-2417.
50. Sperling A.S., Gibson C.J., Ebert B.L. The genetics of myelodysplastic syndrome: from clonal haematopoiesis to secondary leukaemia. // *Nat Rev Cancer*. 2017;17(1):5-19.
51. Lindsley R.C., Ebert B.L. Molecular pathophysiology of myelodysplastic syndromes. // *Annu Rev Pathol*. 2013;8:21-47.
52. Bowman R.L., Busque L, Levine R.L.. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies. // *Cell Stem Cell*. 2018;22(2):157-170.
53. Okano M, Xie S, Li E. Cloning and characterization of a family of novel mammalian DNA (cytosine-5) methyltransferases. // *Nat Genet*. 1998;19(3):219-220.
54. Schübeler D. Function and information content of DNA methylation. // *Nature*. 2015; 517(7534):321-326.
55. He Y.F., Li B.Z., Li Z., et al. Tet-mediated formation of 5-carboxylcytosine and its excision by TDG in mammalian DNA. // *Science*. 2011;333(6047):1303-1307.
56. Ito S, Shen L., Dai Q, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. // *Science*. 2011;333(6047):1300-1303.
57. Ko M., Bandukwala H.S., An J., et al. Ten-eleven-translocation 2 (TET2) negatively regulates homeostasis and differentiation of hematopoietic stem cells in mice. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(35):14566-14571.
58. Challen G.A., Sun D, Jeong M, et al. Dnmt3a is essential for hematopoietic stem cell differentiation. // *Nat Genet*. 2011;44(1):23-31.
59. Moran-Crusio K, Reavie L, Shih A, et al. Tet2 loss leads to increased hematopoietic stem cell self-renewal and myeloid transformation. // *Cancer Cell*. 2011;20(1):11-24.
60. Loberg M.A., Bell RK, Goodwin L.O., et al. Sequentially inducible mouse models reveal that Npm1 mutation causes malignant transformation of Dnmt3a-mutant clonal hematopoiesis. // *Leukemia*. 2019;33(7):1635-1649.
61. Cull AH, Snetsinger B., Buckstein R., Wells R.A., Rauh M.J.. Tet2 restrains inflammatory gene expression in macrophages. // *Exp Hemato*. 2017;55:56-70.e13.
62. Fuster J.J., MacLauchlan S., Zuriaga M.A., et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. // *Science*. 2017;355(6327):842-847.
63. Cook EK, Izukawa T, Young S, et al. Comorbid and inflammatory characteristics of genetic subtypes of clonal hematopoiesis. // *Blood Adv*. 2019;3(16):2482-2486.
64. Bick A.G., Weinstock J.S., Nandakumar SK, et al. Inherited causes of clonal hematopoiesis of indeterminate potential in TOPMed whole genomes <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/782748v1>. Accessed 1 December 2019.
65. Leoni C, Montagner S, Rinaldi A, et al. Dnmt3a restrains mast cell inflammatory responses. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(8):E1490-E1499.
66. Sano S., Oshima K, Wang Y, Katanasaka Y, Sano M, Walsh K. CRISPR-mediated gene editing to assess the roles of Tet2 and Dnmt3a in clonal hematopoiesis and cardiovascular disease. // *Circ Res*. 2018;123(3):335-341.
67. Zhang X., Su J, Jeong M., et al. DNMT3A and TET2 compete and cooperate to repress lineage-specific transcription factors in hematopoietic stem cells. // *Nat Genet*. 2016;48(9):1014-1023.
68. Passamonti F., Rumi E., Pietra D, et al. Relation between JAK2 (V617F) mutation status, granulocyte activation, and constitutive mobilization of CD34+ cells into peripheral blood in myeloproliferative disorders. // *Blood*. 2006;107(9):3676-3682.

69. Nishanth G, Wolleschak D, Fahldieck C., et al. Gain of function in Jak2V617F-positive T-cells. // *Leukemia*. 2017;31(4):1000-1003.
70. Wang W., Liu W., Fidler T, et al. Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in Jak2 V617F mice. // *Circ Res*. 2018;123(11):e35-e47.
71. Wolach O., Sellar R.S., Martinod K., et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. // *Sci Transl Med*. 2018; 10(436):eaan8292.
72. Cassinat B., Harrison C., Kiladjian J.J. Clonal hematopoiesis and atherosclerosis. // *N Engl J Med*. 2017;377(14):1400-1401.
73. Hinds DA, Barnholt KE, Mesa RA, et al. Germ line variants predispose to both JAK2 V617F clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms. // *Blood*. 2016;128(8):1121-1128.
74. Arends CM, Galan-Sousa J., Hoyer K., et al. Hematopoietic lineage distribution and evolutionary dynamics of clonal hematopoiesis. // *Leukemia*. 2018;32(9):1908-1919.
75. Buscarlet M., Provost S., Zada Y.F., et al. Lineage restriction analyses in CHIP indicate myeloid bias for TET2 and multipotent stem cell origin for DNMT3A. // *Blood*. 2018;132(3):277-280.
76. Bogani C, Guglielmelli P, Antonioli E, Pancrazzi A., Bosi A, Vannucchi AMB B-, T-, and NK-cell lineage involvement in JAK2V617F-positive patients with idiopathic myelofibrosis. // *Haematologica*. 2007;92(2):258-259.
77. Larsen T.S., Christensen JH, Hasselbalch HC, Pallisgaard N. The JAK2 V617F mutation involves B- and T-lymphocyte lineages in a subgroup of patients with Philadelphia-chromosome negative chronic myeloproliferative disorders. // *Br J Haematol*. 2007;136(5):745-751.
78. Couronné L., Bastard C., Bernard OA. TET2 and DNMT3A mutations in human T-cell lymphoma. // *N Engl J Med*. 2012;366(1):95-96.
79. Carty SA, Gohil M, Banks L.B., et al. The loss of TET2 promotes CD8⁺ T cell memory differentiation. // *J Immunol*. 2018;200(1):82-91.
80. Ladle B.H., Li K.P., Phillips M.J., et al. De novo DNA methylation by DNA methyltransferase 3a controls early effector CD8⁺ T-cell fate decisions following activation. // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113(38):10631-10636.
81. Dominguez PM, Ghamlouch H, Rosikiewicz W, et al. TET2 deficiency causes germinal center hyperplasia, impairs plasma cell differentiation, and promotes B-cell lymphomagenesis. // *Cancer Discov*. 2018;8(12):1632-1653.
82. Barwick B.G., Scharer C.D., Martinez R.J., et al. B cell activation and plasma cell differentiation are inhibited by de novo DNA methylation. // *Nat Commun*. 2018;9(1):1900.
83. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(suppl 1):S4-S9.
84. Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease [published correction appears in *Nat Rev Cardiol*., published online ahead of print 2 July 2020. doi:10.1038/s41569-020-0414-8]. // *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(3):137-144.
85. van Vlijmen B.J., Gerritsen G, Franken AL, et al. Macrophage p53 deficiency leads to enhanced atherosclerosis in APOE*3-Leiden transgenic mice. // *Circ Res*. 2001;88(8): 780-786.
86. Kahn J.D., Miller P.G., Silver AJ, et al. PPMID-truncating mutations confer resistance to chemotherapy and sensitivity to PPMID inhibition in hematopoietic cells. // *Blood*. 2018;132(11):1095-1105.
87. Gibson C.J., Lindsley RC, Tchekmedyian V, et al. Clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes after autologous stem-cell transplantation for lymphoma. // *J Clin Oncol*. 2017;35(14):1598-1605.
88. Takahashi K, Wang F, Kantarjian H, et al. Preleukaemic clonal haemopoiesis and risk of therapy-related myeloid neoplasms: a case-control study. // *Lancet Oncol*. 2017;18(1): 100-111.
89. Hsu JI, Dayaram T, Tovy A, et al. PPMID mutations drive clonal hematopoiesis in response to cytotoxic chemotherapy. // *Cell Stem Cell*. 2018;23(5):700-713.e6.
90. Sarwar N, Butterworth AS, Freitag DF, et al; IL6R Genetics Consortium Emerging Risk Factors Collaboration. Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies. // *Lancet*. 2012;379(9822):1205-1213.
91. Ferreira RC, Freitag DF, Cutler AJ, et al. Functional IL6R 358Ala allele impairs classical IL-6 receptor signaling and influences risk of diverse inflammatory diseases. // *PLoS Genet*. 2013;9(4):e1003444.
92. Hoischen A, van Bon BW, Rodríguez-Santiago B, et al. De novo nonsense mutations in ASXL1 cause Bohring-Opitz syndrome. // *Nat Genet*. 2011;43(8):729-731.
93. Kaasinen E, Kuismin O, Rajamäki K, et al. Impact of constitutional TET2 haploinsufficiency on molecular and clinical phenotype in humans. // *Nat Commun*. 2019;10(1):1252.
94. Tatton-Brown K, Seal S, Ruark E, et al. Childhood Overgrowth Consortium. Mutations in the DNA methyltransferase gene DNMT3A cause an overgrowth syndrome with intellectual disability. // *Nat Genet*. 2014;46(4):385-388.

Ежемесячный научный журнал

Том 2 №97 / 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

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.