

Евразийский Союз Ученых.  
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 8 (109)/2023 Том 1

**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.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

• **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, 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

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.

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

Художник: Валегин Арсений Петрович  
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:

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

E-mail: [info@euroasia-science.ru](mailto:info@euroasia-science.ru) ;

[www.euroasia-science.ru](http://www.euroasia-science.ru)

Учредитель и издатель ООО «Логика+»

Тираж 1000 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<i>Markov D.Y., Poryazova E.G.</i> ENDOMETRIOSIS AND RELATED NEOPLASMS OF THE OVARY AND ENDOMETRIUM. REPORTING 11 CASES. 3	<i>Евгеньева А.В., Жомова М.В., Лаврухина А.А.</i> ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ 75 ЛЕТ.....30
<i>Брюховецкий А.С., Шурдов М.А.</i> КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАПУСКАЮЩИХ МОЛЕКУЛЯРНО - БИОЛОГИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВНАЯ ЦЕЛЬ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ МЕТОДОВ ИХ ЛЕЧЕНИЯ ....8	<i>Киреева В.В., Усольцев Ю.К., Маркова Е.В., Копысова А.С., Киреев К.А.</i> ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ АМБУЛАТОРНОГО И СТАЦИОНАРНОГО ЗВЕНА.....35
<i>Волкодав О.В., Зинченко С.А.</i> ВОПРОСЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЛИКВОРОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ .....27	<i>Щанкин А.А.</i> КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ТИПЫ РЕАКЦИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ГОЛЕНИ У ДЕВУШЕК НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ .....41

## ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

<i>Potapov V.V., Gorev D.S., Kudrinsky A.A.</i> DEPENDENCE OF PERMEABILITY AND SELECTIVITY OF ULTRAFILTRATION MEMBRANES ON HYDROTHERMAL SiO <sub>2</sub> NANOPARTICLES.....45
--

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

### ENDOMETRIOSIS AND RELATED NEOPLASMS OF THE OVARY AND ENDOMETRIUM. REPORTING 11 CASES.

**Markov Daniel Yordanov**

*Assistant, Department of General and Clinical Pathology, Medical University – Plovdiv, Bulgaria*

*Pathologist, Department of Pathology, UMHAT Pulmed Hospital, Plovdiv, Bulgaria,  
<https://orcid.org/0000-0003-4015-3514>*

**Poryazova Elena Galabova, PhD**

*Associate professor, Department of General and Clinical Pathology, Medical University – Plovdiv, Bulgaria*

*Pathologist, Department of Pathology, UMHAT Pulmed Hospital, Plovdiv, Bulgaria,  
<https://orcid.org/0000-0001-5919-9921>*

#### ABSTRACT

Endometriosis is a common benign gynecological disease among women of reproductive age. Although it is a benign lesion, in some of the cases changes of cellular atypism (atypical form of endometriosis) are described, and in others it is combined with clear cell or endometrioid carcinoma of the ovary, as well as with endometrioid endometrial carcinoma. Atypical endometriosis is considered a borderline precursor lesion for malignancy. Malignant transformation has been associated in the literature with heredity, genetic defects caused by inflammation, hyperestrogenism, and hypoxia in the tumor microenvironment.

We report 11 cases of patients with endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary and the endometrioid endometrial carcinoma, combined with endometriosis. All cases were examined immunohistochemically with HIF-1-Alpha, E-cadherin, Ki67 in order to look for correlations between the expression of these antibodies in endometriosis, endometrial and ovarian carcinomas for analysis of progression.

**Keywords:** endometriosis, endometrial carcinoma, ovarian carcinoma, HIF-1-Alpha, E-cadherin, Ki67

#### Introduction

Endometriosis is an estrogen-stimulated gynecological disease that manifests clinically with pelvic pain, hypermenorrhea and leads to sterility. Its importance is often underestimated. The association between endometriosis, endometrioid carcinoma, and clear cell carcinoma of the ovary is well known (1). A threefold higher risk of developing both forms of ovarian carcinoma has been found in women with ovarian endometriosis (2). However, the relationship between endometriosis and endometrial carcinoma has not been well studied (3). Endometriosis and endometrial carcinoma share common etiologic factors that include estrogen stimulation, chronic inflammation, and oxidative stress. The propensity of endometriosis for neoplastic transformation is well known, although it is erroneous to consider endometriosis a premalignant lesion given the low incidence of malignant transformation. It is a benign estrogen-stimulated process, in rare cases with the potential for malignant development. Tumors that arise from endometriosis are called endometriosis-related carcinomas.

#### Presentation of the cases

We describe cases of 5 women with clear cell and endometrioid carcinoma of the ovary combined with ovarian endometriosis and 6 women with endometrioid carcinoma of the uterine body combined with adenomyosis. We present 4 cases of ovarian endometriosis combined with ovarian carcinoma (1 of them endometrioid type and 3 clear cell type) and 3 cases of uterine endometrioid carcinoma combined with endometriosis. In two of the cases with ovarian

carcinoma, the patients had recurrent bilateral endometrial ovarian cysts. Endometrioid carcinoma of the ovary is highly differentiated - G1 with foci of atypical endometriosis. In endometrioid endometrial carcinomas, two of them are moderately differentiated - G2, and one is poorly differentiated - G3. In two of the cases with endometrial carcinoma, a combination of adenomyosis with endometrial cysts of the ovary was found. Tissue hypoxia in the literature is associated with carcinogenesis. HIF-1-Alpha plays an essential role in the adaptive cellular response to hypoxia (4). HIF-1 is a transcription factor composed of two subunits, HIF-1-Alpha and HIF-1-Beta. Hypoxia leads to stabilization of HIF-1-Alpha, facilitates its nuclear binding and restores oxygen homeostasis in the cell by inducing anaerobic glycolysis.

#### Materials and methods

The present study was conducted to investigate the correlation between the expression of various antibodies in endometriosis and endometrial and ovarian carcinomas, by immunohistochemical technique. All the examined materials are from the biopsy array of the Department of Clinical Pathology of the UMHAT - "Pulmed" - Plovdiv for a period of five years (2019-2023). A total of 280 patients were reviewed retrospectively and prospectively. Of these, 50 patients were tested with immunohistochemistry. Inclusion and exclusion criteria were drawn up to select cases with carcinomas associated with endometriosis. We report 11 cases of carcinomas associated with endometriosis.

DAKO antibodies were used for the immunohistochemical study.

For immunohistochemical analysis, 4- $\mu\text{m}$ -thick sections were cut from blocks of paraffin-embedded tissue. The antibodies used for the experiment are as follows: anti-HIF-1, E-Cadherin and Ki 67.

An automatic immunostainer (DAKO) was used following the manufacturer's protocols.

#### Interpretation of immunohistochemical staining

For interpretation of the immunohistochemical results, a scale from 0 to 3+ was used, depending on the intensity of cytoplasmic and/or membranous signals for E-Cadherin, and nuclear signals for anti-HIF-1 and Ki 67 relatively.

- 0: there is no evidence of cytoplasmic/membranous or nuclear expression;
- 1+: there is weak cytoplasmic/membranous or nuclear expression in tumor cells, seen at high magnification  $\times 20$ ;

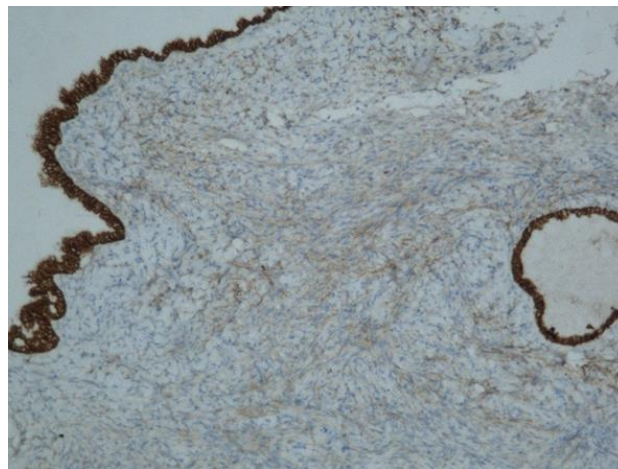
- 2+: there is intermediate cytoplasmic/membranous or nuclear expression in tumor cells, seen at low magnification  $\times 10$ ;

- 3+ – there is strong cytoplasmic/membranous or nuclear expression in tumor cells, seen at low magnification  $\times 4$ .

For statistical purposes, the absent (0) and weak (1+) signals were considered negative, while intermediate (2+) and strong (3+) signals were considered positive.

#### Results

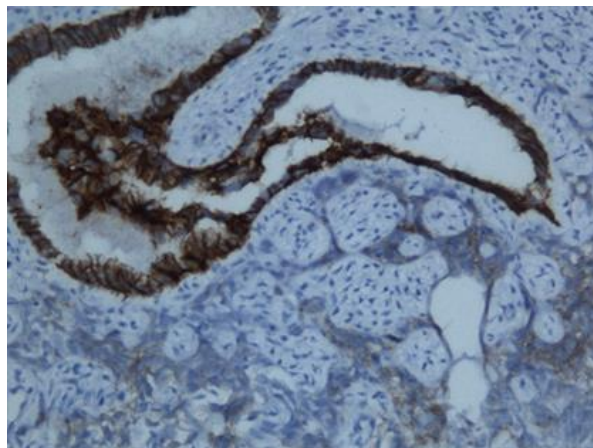
We compared the strength of E-cadherin expression in the endometriosis focus and in the tumor lesions – Fig.1.



*Fig. 1 Immunohistochemical E-cadherin expression in eutopic and the ectopic endometrial glands, magn.  $\times 100$ : 2+ (diffuse high-intensity immunoreactivity of more than 10% of the epithelial cells).*

According to the strength of E-cadherin expression, we did not find a statistically significant difference in the two localizations – in the endometriosis focus and in the tumor (z-test,  $p \geq 0.05$ ).

However, according to the expression pattern, we found a statistically significant difference, with the diffuse pattern being significantly more prevalent in the endometriosis focus compared to carcinomas - Fig.2.

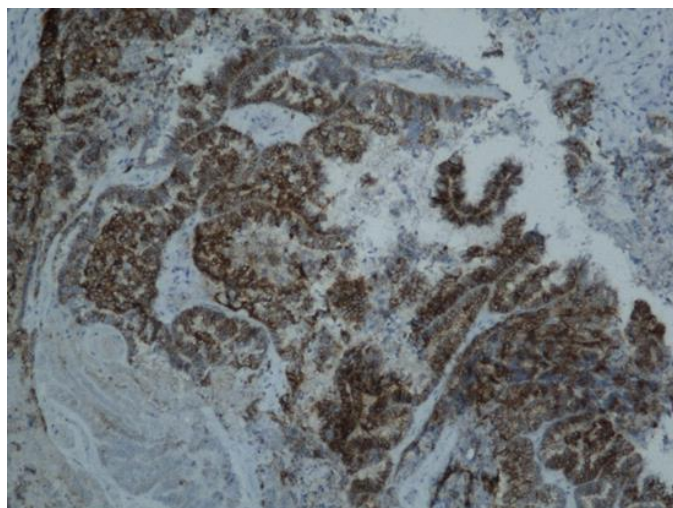


*Fig. 2 Immunohistochemical E-cadherin expression in a focus of atypical endometriosis, magn.  $\times 100$ : 2+ (diffuse high-intensity immunoreactivity of more than 10% of the epithelial cells). A moderately differentiated endometrioid adenocarcinoma is seen adjacent, with weak expression of E-cadherin, a heterogeneous expression pattern.*

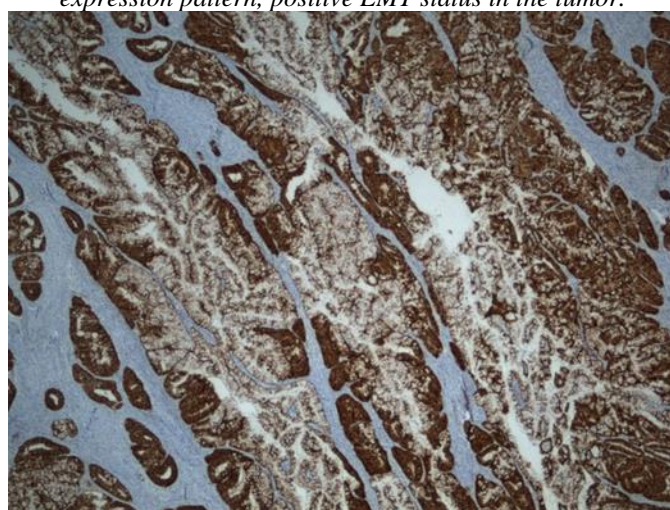
We also compared the EMF status in these two locations, but found no significant differences. Foci

with reduced expression of E-cadherin and positive EMP were observed in a heterogeneous pattern of E-

cadherin expression in ovarian and endometrial carcinoma - Fig. 3, 4.



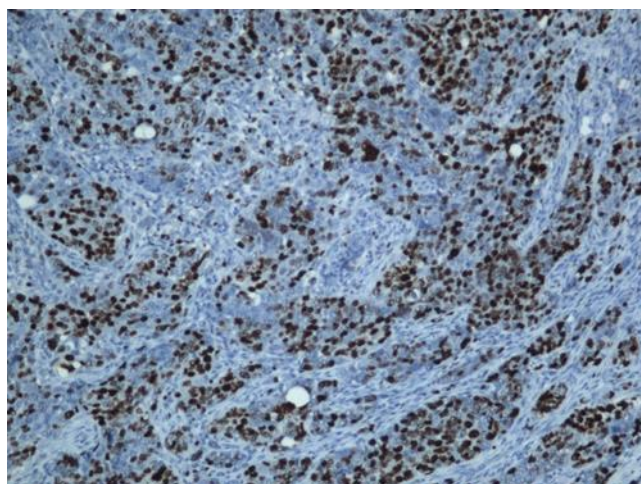
*Fig.3 Endometrioid carcinoma of the endometrium of the uterus. IHC, x100, E-cadherin, heterogeneous expression pattern, positive EMT status in the tumor.*



*Fig.4 Clear cell carcinoma of the ovary. IHC, x100, E-cadherin, heterogeneous expression pattern, positive EMT status in the tumor.*

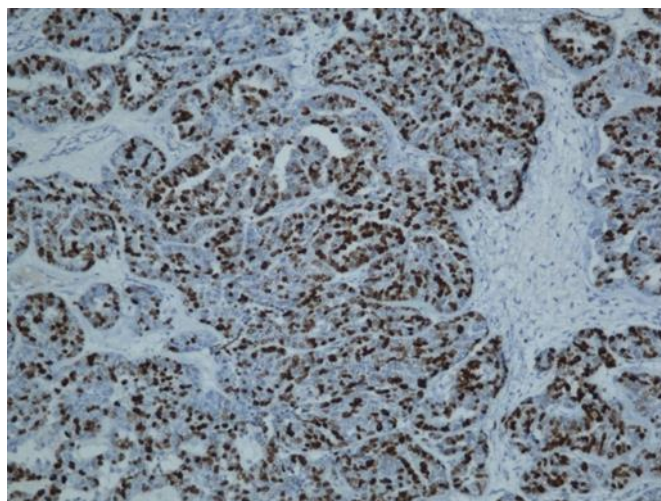
In the analysis of Ki-67 expression, we observed significant differences in the endometriotic focus and in the carcinomas in both the degree of expression and the pattern of expression.

In endometriosis, Ki-67 is in most cases expressed in 1 to 10 percent of cells, and in carcinomas, positive expression was reported in 10 to 50 percent of tumor cells in most cases Fig. 5, 6.





*Fig.5 Endometrioid carcinoma of the endometrium of the uterus. IHC, x100, Ki67 expression- strong expression of Ki67 in more than 50% of tumor cells*

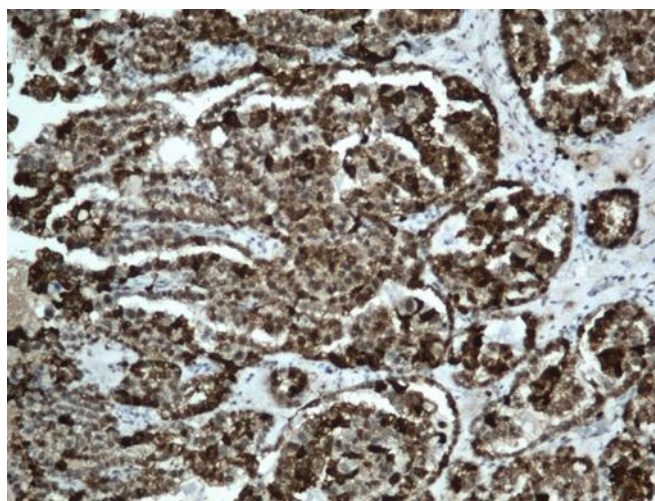


*Fig.6 Clear cell carcinoma of the ovary. IHC, x100, Ki67 expression - strong expression of Ki67 in more than 50% of tumor cells*

The difference in Ki-67 expression in both localizations is significant.

We reported the expression of HIF-1-Alpha in the endometriosis focus and in the tumor cells of the carcinomas. Regarding the expression pattern in

endometriosis, mostly diffuse pattern, weak and moderate expression was observed. In ovarian and endometrial carcinomas, we also observed a diffuse pattern, moderate and strong expression - Fig.7.]



*Fig.7 Clear cell carcinoma of the ovary. IHC, x100, HIF1-high expression, heterogeneous expression pattern*

The study of endometriosis foci with different localization (peritoneal, ovarian and deep infiltrating) and with different morphology (typical and atypical endometriosis) can provide an answer for the evolution of this hormone-dependent disease, as well as for carcinogenesis.

Analysis of the expression of E-cadherin and the decreased expression in the tumor cells indicates the presence of heterogeneous foci in the tumor and the development of epithelial-mesenchymal transition. Usually, these areas encompass rapidly proliferating tumor cells with a high invasive potential, as is the case described by us.

Examining the expression of Ki-67, which we associate with the proliferative activity of tumors when comparing endometrial lesions and carcinomas, sheds additional light on these processes. The increased

expression of Ki-67 in the ovarian and endometrial tumors of our patients, combined with endometriosis, are a sign of high proliferative activity.

A number of studies have demonstrated a link between endometriosis and epithelial-mesenchymal transition in carcinogenesis. We did not notice a difference in the EMT status in the described patients in the foci of endometriosis and in the tumor tissue.

The measurement of HIF-1-Alpha expression in endometriosis, endometrial and endometriosis-related ovarian carcinoma can be used as a morphological marker of hypoxia and a stimulus for angiogenesis and proliferation in tumor tissue. In the cases described by us in the tumor tissue, we reported moderate and strong expression of HIF-1-Alpha in the endometrial carcinoma with a predominantly heterogeneous pattern, and in the clear cell ovarian carcinomas with a diffuse

staining pattern. In the endometriosis focus, we mainly observed a diffuse HIF-1-Alpha staining pattern.

#### Discussion

In 1925, Sampson (5) first described malignant changes in endometriosis and proposed criteria for the diagnosis of carcinomas associated with endometriosis: 1- coexistence of carcinoma and endometriosis in the same ovary, 2- similar histological pattern and 3- exclusion of a second malignant tumor elsewhere. Later, in 1953, Scott (6) made an addition to Sampson's morphologic criteria, namely that when endometriosis is adjacent to carcinoma, this malignancy is described as arising from it.

Atypical endometriosis was first described by B. Czernobilsky and W. J. Morris (7). Most often, the transition from atypical endometriosis to carcinoma is associated with transition from a borderline tumor followed by invasive carcinoma. The relevance for the diagnosis of atypical endometriosis in clinical practice is unclear. Moll et al. (8) reported a chronological relationship between ovarian atypical endometriosis and subsequent large clear cell carcinoma arising in the same ovary. Clinicians do not understand the morphological descriptions associated with cellular atypism and dysplasia. This does not diminish the importance of this lesion for the malignant transformation of endometriosis into a tumor. Hyman (9), reported two patients who developed endometrioid carcinoma years after surgery for endometriosis. In a study by Seidman (10), 1 of 20 patients with atypical endometrial hyperplasia developed endometrioid adenocarcinoma during a follow-up period of 8 years.

Hypoxia is an important stage in the process of carcinogenesis in solid tumors. It leads to the development of a more aggressive phenotype with increased survival, invasiveness and rapid proliferation of tumor cells. Modesitt et al. (11) reported a case of carcinosarcoma arising from atypical endometriosis of the abdominal wall, in the caesarean scar, years after surgery.

Endometriotic cells exhibit abnormal apoptotic regulation. Aberrant activation of the Wnt/Beta-catenin signaling pathway may also be involved in the resistance of endometriotic stromal cells to apoptosis through the TNF $\alpha$ -MMP-9 axis (12). In addition, abnormal activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway may facilitate the growth of endometriosis through increased invasive phenotype and resistance to apoptosis of endometriotic cells.

Furthermore, abnormal activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in the secretory endometrium may result in the preservation of the proliferative phenotype and impaired decidualization in infertile endometriosis patients. The Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway is also involved in the cellular and molecular mechanisms underlying fibrosis in endometriosis. A small molecule antagonist of the Tcf/ $\beta$ -catenin complex prevents fibrosis progression (12).

A critical step in cancer progression is the epithelial-mesenchymal transition (EMT), in which cells lose the quiescent epithelial phenotype characterized by a rigid cytoskeleton and extensive cell-cell interactions and adopt a mesenchymal

phenotype characterized by motility that is activated by fluid cytoskeleton, loss of cell-cell interactions and increased interactions with and remodeling of the extracellular matrix (ECM). Many HIF target genes contribute to each of these changes. In many cancers, EMT is controlled by a group of transcriptional repressors, including SNAIL, SLUG, TWIST, ZEB1, and ZEB2, which down-regulate the expression of E-cadherin and other epithelial cell-specific genes, and one or more of these repressors is HIF-regulated in many types of cancer. HIF-dependent expression of many signaling proteins also promotes EMT.

HIF-1 plays a critical role as a master regulator of the balance between oxidative and glycolytic metabolism. The conventional wisdom is that cells switch from oxidative to glycolytic metabolism under hypoxic conditions to sustain ATP production (13).

Hypoxia plays a leading role in endometrial tissues. HIF-1 $\alpha$  plays a significant role in a wide range of diseases and treatment strategies focused on HIF1 inhibition in endometriosis progression as well as therapy.

#### Conclusion

In persistent cases of endometriosis and in the presence of atypical endometriosis on morphological examination of the lesions, malignant transformation should be suspected. Long-term follow-up of patients is necessary. Such patients have an increased risk of developing endometrial cancer of the uterine body, as well as clear cell or endometrioid ovarian cancer. Immunohistochemistry with E-cadherin, Ki-67, and HIF-1-Alpha may help to develop criteria for assessing the risk of malignancy in these patients.

#### Acknowledgments

The present study is funded by the Medical University of Plovdiv through intra-university doctoral project "DPDP-04/2022".

#### References

- Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, Hunter DJ. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2004 Nov;104(5 Pt 1):965-74. doi: 10.1097/01.AOG.0000142714.54857.f8. PMID: 15516386.
- Worley MJ, Welch WR, Berkowitz RS, Ng SW. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2013 Mar 6;14(3):5367-79. doi: 10.3390/ijms14035367. PMID: 23466883; PMCID: PMC3634491.
- Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol.* 2001 Apr;20(2):133-9. doi: 10.1097/00004347-200104000-00004. PMID: 11293158.
- Seeber LM, Horr e N, Vooijs MA, Heintz AP, van der Wall E, Verheijen RH, van Diest PJ. The role of hypoxia inducible factor-1alpha in gynecological cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 Jun;78(3):173-84. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.05.003. Epub 2010 Jun 7. PMID: 20627616.

Sampson JA: Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. Arch Surg 1925;10:1–72.

Scott RB: Malignant changes in endometriosis. Obstet Gynecol 1953;2:283–289.

Czernobilsky B, Morris WJ: A histologic study of ovarian endometriosis with emphasis on hyperplastic and atypical changes. Obstet Gynecol 1978;53:318–323.

Moll UM, Chumas JC, Chalas E, Mann WF: Ovarian carcinoma arising in atypical endometriosis. Obstet Gynecol 1990;75:537–539.

Hyman MP: Extraovarian endometrioid carcinoma: a review of the literature and report of two cases with unusual features. Am J Clin Pathol 1977;68:522–527.

Seidman JD: Prognostic importance of hyperplasia and atypia in endometriosis. Int J Gynecol Pathol 1996;15:1–9.

Modesitt SC, Tortolaro-Luna G, Robinson JB, Jubilee B, Gershenson DM, Wolf JK: Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. Obstet Gynecol 2002;100:788–795.

Matsuzaki S, Botchorishvili R, Pouly JL, Canis M. Targeting the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway in endometriosis: a potentially effective approach for treatment and prevention. Mol Cell Ther. 2014 Nov 19;2:36. doi: 10.1186/s40591-014-0036-9. PMID: 26056600; PMCID: PMC4451963.

Zhan L, Wang W, Zhang Y, Song E, Fan Y, Wei B. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ : A promising therapeutic target in endometriosis. Biochimie. 2016 Apr;123:130–7. doi: 10.1016/j.biochi.2016.01.006. Epub 2016 Feb 18. PMID: 26898675.

Helen S, William C, Stephane L: Endometriosis-associated ovarian cancer: a clinicopathologic review. J Obstet Gynaecol Can 2004;26:709–715.

Tagashira Y, Shimada M, Kigawa J, Iba T, Terakawa N: Ovarian endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis in a young woman. Gynecol Oncol 2003;91:643–647.

Modesitt SC, Tortolaro-Luna G, Robinson JB, Jubilee B, Gershenson DM, Wolf JK: Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. Obstet Gynecol 2002;100:788–795.

Vercellini P, Scarfone G, Bolis G, Carinelli S, Crosignani PG: Site of origin of epithelial ovarian cancer: the endometriosis connection. Br J Obstet Gynaecol 2000;107:1155–1157.

Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi T, Hirakawa T, Ariyoshi K, Kamura T, Nakano H: Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. Gynecol Oncol 2000;77:298–304.

Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S: Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumors. Histopathology 1997;30:249–255.

Tanase Y, Furukawa N, Kobayashi H, Matsumoto T. Malignant Transformation from Endometriosis to Atypical Endometriosis and Finally to Endometrioid Adenocarcinoma within 10 Years. Case Rep Oncol. 2013 Sep 21;6(3):480–4. doi: 10.1159/000355282. PMID: 24163664; PMCID: PMC3806695.

LaGrenade A, Silverberg SG: Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. Hum Pathol 1988;19:1080–1084.

---

## КЛОНАЛЬНЫЙ ГЕМОПОЭЗ КАК ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАПУСКАЮЩИХ МОЛЕКУЛЯРНО - БИОЛОГИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ПЕРСПЕКТИВНАЯ ЦЕЛЬ ДЛЯ СОЗДАНИЯ НОВЫХ МЕТОДОВ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

---

*Брюховецкий А.С.,*

*профессор д.м.н.*

*Шурдов М.А.*

*к.б.н.*

*АО Клинический госпиталь «НейроВита» (г. Москва, Россия)*

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.109.1856

### АБСТРАКТ

Целью работы стало установление и подтверждение научного факта существования клонального кроветворения при возникновении и прогрессировании нейродегенеративных болезней (НДБ) человека и проверка научной гипотезы о том, что НДБ инициируются и пролонгируются геномным повреждением и формированием патоспецифических клонов собственных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга (КМ). В исследование были взяты 20 больных с различными НДБ (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и др.), которым был произведен геномный анализ ДНК, выделенной из ГСК КМ и ДНК выделенной из лимфоцитов периферической крови (ПК) методом секвенирования нового поколения (NGS). Было проведено целевое парноконцевое секвенирование экзона 22 000 генов с целью поиска генетических полиморфизмов, специфичных для НДБ и выявление дополнительных соматических мутаций (ДСМ) в генах клональности и генах стволовости. Герминогенный полиморфизм, свидетельствующий о наследственном генезе болезни, был выявлен только у одного пациента с НДБ, все остальные заболевания имели спорадический генез. У всех пациентов с прогрессированием НДБ были выявлены различные мутации генов клональности, что свидетельствует о наличии у них клонального гемопоэза (КГ). При этом, сравнение выявленных ДСМ (нуклеотидных замен ДНК) в генах клональности в ГСК КМ и в лимфоцитах ПК практически были не отличимы у всех пациентов, что свидетельствует о моноклональности или олигоклональности кроветворения при



прогрессировании НДБ. Было выявлено 123 ДСМ из которых 114 мутаций составили нуклеотидные замены генов клональности и 9 мутаций генов стволовости. Если общее количество ДСМ генов клональности принять за 100%, то у больных с НДБ было выявлено 18 типов мутаций гена клональности АКТ1 (16,5%), 16 типов мутаций гена ASXL1 (14,67%), 20 типов мутаций гена CBL (18,3%), 17 типов мутаций гена JAK2 (15,6%), 12 типов мутаций гена PTEN (11%), 1 тип мутаций гена PPM1D (0,9%), 10 типов мутаций гена TET2 (9,2%), 12 типов мутаций гена TP53 (11%), 2 типа мутаций гена DNMT3A (1,8%), 3 типа мутаций гена DNMT3B (2,75%) и 1 тип мутаций гена DNMT1 (0,9%). При этом мутаций генов стволовости отмечено немного: 6 типов мутаций гена NANOG и 3 типа мутаций гена MTOR. Было показано, что ДСМ при НДБ структурно отличаются от ДСМ при старении, что говорит о молекулярно-генетическом различии этих возрастзависимых болезней. Клональный гемопоэз, выявленный у всех пациентов с НДБ, объясняет постоянную активность ИКК крови, поддерживающих системное нейровоспаление в «клинической оси нейродегенерации» при НДБ. Блокирование клонального гемопоэза может стать новой стратегией лечения и остановки прогрессирования НДБ.

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

### Введение

В 21-м веке нейродегенеративные болезни (НДБ) человека остаются одной из глобальных нерешенных проблем мирового здравоохранения и основной причиной постоянного увеличения числа людей в мире с прогрессирующим слабоумием и неизлечимыми фатальными дегенеративно-атрофическими болезнями центральной нервной системы (ЦНС) (Hurd M.D., Martorell P., Delavande A. et al. 2013; WHO; Bryukhovetskiy A.S. et al., 2020; Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023). В настоящее время известно достаточно большое количество НДБ, которые поражают ЦНС, вызывают нарушение межнейрональных связей, нарушают сенсорные, моторные и когнитивные процессы, включая зрение, слух, движение, речь и речевые обороты, память и другие функции высшей нервной деятельности (Roewe W., Serpi K., Tanner C.M. et al., 2017). Это нарушение нейронных связей ученые объясняют отложением нейроспецифических (бета-амилоида, тау-белков, телец Леви, а-синуклеина, FUS-белков, SOD1-белков и т.д.) белков внутри нейрона и в его микроокружении, прогрессирующей деградацией синапсов и аксонов, что в конечном итоге приводит к гибели нейронов (Mullin S., Schapira A.H., 2015; Bryukhovetskiy A.S., Grivtsova L.Yu., 2020). К нейродегенеративным заболеваниям относят болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), болезнь Хантингтона (БХ), мультисистемную атрофию (МСА), деменцию с тельцами Леви и еще более 20 нозологий. По прогнозам, по мере старения населения число случаев нейродегенерации и деменции во всем мире к 2050 году резко возрастет, что представляет значительную угрозу для глобальных систем охраны здоровья в мире в целом, и для министерств здравоохранения отдельных стран, в частности (Power M.C., Mormino E., Soldan A. et al., 2018; Брюховецкий А.С., Хоньюнг Х., Лин Ч., 2018). Хотя НДБ очень сложны и могут быть этиологически различными, выявление общих черт в механизмах заболевания и патологиях может привести к более глубокому пониманию запускающих событий при нейродегенерации и

создать возможности для новых паннейродегенеративных терапевтических направлений (Wareham L.K., Liddelow S.A., Temple S. et al., 2022).

При наборе в поисковике Google запроса о механизмах этиопатогенеза нейродегенеративных болезней (НДБ) на более чем 42 700 сайтах имеется подробная специализированная информация о известных механизмах этих болезней, что свидетельствует о большом интересе исследователей и ученых к этой проблеме и очень большом количестве нерешенных проблем в этой области. Результатом отсутствия системных знаний в этой области неврологии является неспособность современной медицины понять их причину, невозможность излечить эти болезни или даже приостановить прогрессирование этих смертельных заболеваний (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023). Лейбмотивом большинства имеющихся в сети Интернет публикаций и статей в специализированных научных журналах является констатация отсутствия объективных научных фактов о начале возникновения этих болезней и причинах прогрессирования этих заболеваний. Не один из известных молекулярно-биологических маркеров НДБ не способен диагностировать эти болезни на доклинической стадии. Диагностировать большинство НДБ можно только тогда, когда погибло более 50-90% нейронов головного и/или спинного мозга.

Научный скандал, разразившийся в 2022 году после разоблачительной публикации журнала Science (J. Science Vol., 377, ISSUE 6604 22 Jul. 2022), в которой было заявлено, что теория и патогенез развития болезни Альцгеймера и других НДБ основаны на фальшивых данных, представленных профессором Sylvain Lesne в 2006 году в J.Nature, привел к дискредитации большого количества научных исследований, посвященных изучению механизмов НДБ. Обнаружение через 20 лет в статье самого престижного научного журнала в мире, подготовленной в Мичиганском университете, фальсификации данных «смогло ввести в заблуждение целую область научных исследований» в мире на десятилетия, более того, эти данные «цитировались... тысячи раз» во всех

мировых научных журналах, как главная причина болезни и привели к необоснованной трате миллиардов денежных средств на научные исследования для подтверждения фальсифицированных результатов (Piller Ch., 2022). В итоге, много лет существующие научные представления о том, что начало БА обусловлено накоплением бета-амилоида в нейронах, как фундаментальной первопричины этой болезни, подверглись жесточайшей критике в J. Science (2022) из-за грубой подтасовки и подделки научных фактов и фотографий. Соответственно, факты о накоплении патоспецифических белков в нейронах и нервной ткани при других НДБ, как первопричина их возникновения, стали сомнительны и не однозначны.

Но далеко не все мировые ученые фальсифицируют и подтасовывают полученные результаты и не всё так трагично в области исследования НДБ. При всем многообразии современной научной литературы последнего времени, посвященной патогенетическим механизмам нейродегенерации, по нашему мнению, следует отдать предпочтение одной из самых фундаментальных и очень системных научно-исследовательских работ последних лет (Wareham L.K., Liddelow S.A., Temple S. et al., 2022), выполненной научным консорциумом, состоящим из 21 американского исследователя из нескольких университетов США, в которой достаточно наукоёмко и многосторонне проанализированы основные базовые механизмы нейродегенерации у человека и показаны ее нерешенные проблемы и основные пробелы наших знаний в этой области. Достоверность представленных в данной работе результатов точно не вызывает сомнения. Несомненно, выявление, систематизация и обобщение молекулярных общих черт улучшит понимание нейродегенеративных событий, которые затем могут быть использованы при разработке комплексной терапии нейродегенеративных механизмов при различных заболеваниях. По мнению Wareham L.K., Liddelow S.A., Temple S. et al. (2022), для достижения широко применимой и эффективной терапии НДБ остаются значительные пробелы в наших знаниях, которые можно сформулировать рядом фундаментальных научных положений: (i) неизвестны общие молекулярные события на ранних стадиях прогрессирования заболевания, т. е. запускающие события, которые перевешивают чашу весов в каскаде усиления, приводящем к нейродегенерации, (ii) не определены события в прогрессировании, которые катализируют уже существующие нейродегенеративные события, (iii) не понятно какие типы клеток задействованы, (iv) не определены общие патологические конечные точки, т. е. как мы можем поддержать - отслеживание этих событий для предотвращения или замены пораженной ткани и, наконец, (v) нет определения того, какие события являются про-

дегенеративными, а какие репаративными или даже прорегенеративными.

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

**Целью настоящей работы** стала проверка научной гипотезы о том, что неврологические проявления НДБ головного мозга (ГМ) и спинного мозга (СМ) человека это не причина этих болезней, а следствие и исход иммуноопосредованных болезней крови, которые инициируются и пролонгируются геномным повреждением собственных ГСК КМ пациентов и иммуноагрессивностью их потомков к клеткам нервной ткани в виде формирования патологической клональности кроветворения (гемопоэза). Проверка была осуществлена путем проведения полногеномного секвенирования 22 000 генов и диагностики дополнительных соматических мутаций (ДСМ) генов клональности в ДНК аутологичных ГСК костного мозга и лимфоцитах периферической крови (ПК) пациентов с НДБ и определением роли и места клонального гемопоэза в инициации и прогрессировании этих болезней и как возможной терапевтической мишени для перспективного лечения данных фатальных заболеваний.

**Материал и методы исследования.** В исследование были взяты 20 (двадцать) больных с различными нейродегенеративными заболеваниями находящиеся на лечении в Клиническом госпитале «НейроВита» в 2022-м и 2023 году: 10 пациентов с БАС, 3 пациента с болезнью Альцгеймера, 4 пациента с болезнью Паркинсона и 3 пациента с системным нейродегенеративным заболеванием. Всем пациентам в асептических условиях проводилась пункция костного мозга из заднего гребня подвздошной кости (справа или слева) и осуществлялась эксфузия 2 мл костного мозга и из полученного биоптата КМ в дальнейшем на

клеточном сортере CliniMax (Германия) на магнитных шариках с антителами к CD34 осуществлялась экстракция аутологичных ГСК, которые в дальнейшем направлялись на генетическое исследование в генетическую лабораторию МНИИО им. П.А.Герцена- Филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (Россия, Москва).

Всем 20 пациентам был произведен анализ ДНК из ГСК костного мозга и анализ ДНК из лимфоцитов периферической крови методом секвенирования нового поколения (NGS). Целевое парноконцевое секвенирование проводилось на приборе MGISEQ-G400 с использованием мультиплексной панели MGIEasy Exome Capture V5 с частотой покрытия  $x=100$  с целью поиска дополнительных соматических мутаций (ДСМ) в генах клонального гемопоэза (AKT, ASXL1, CBL, mTOR DNMT1, DNMT 3a, DNMT 3b, JAK2, MYD88, Pi3-K, PPM1D, PTEN, SF3B1, TET, TP53) и в генах стволовости ГСК и лимфоцитов (panog, Oct- 4, SOX2). Биоинформатическая обработка данных проводилась с использованием программ для демультиплексирования, картирования (BOWTIE2 v 2.2.5), определения вариантов (GATK 3.8-0) и аннотирования (SNPEff 4.3T Annovar 2017J) и других инструментов. Оценка риска патогенности выполнялась согласно рекомендациям ACMG (SF v2.0)/МГНЦ, включающая критерии: низкой популяционной частоты (частота варианта 1000genomes и/или EXAC <0, 01), повреждающий эффект (nonsens, framesift), наличие информации о варианте в локус специфических базах данных и др.

## Результаты

В результате проведенного целевого парноконцевого секвенирования ДНК ГСК костного мозга и ДНК лимфоцитов ПК у всех обследованных 20-ти пациентов с НДБ были выявлены различные мутации генов клональности, что свидетельствует о наличии клонального гемопоэза у всех этих пациентов. При этом сравнение выявленных ДСМ (нуклеотидных замен ДНК) в генах клональности в ГСК КМ и в лимфоцитах ПК практически были не отличимыми у всех пациентов, что свидетельствует о моноклональности гемопоэза (доминирование клеток-потомков одного патологического клона ГСК) или олигоклональности кроветворения (доминирование нескольких клонов ГСК). Доминирование патологического клона (клонов) ГСК у больных с НДБ отмечалось как в лимфоцитах периферической крови, так и в ГСК костного мозга. Лишь в одном случае был подтвержден факт наследственного НДБ. Для иллюстрации этого факта приводим генетические данные выявленных мутаций генов клональности ГСК костного мозга больной Ф-вой Е.В., 55 лет с болезнью Паркинсона (Таблица 1). У данной больной нейродегенеративное заболевание носит наследственный характер: в 41 экзоне гена LRRK2 был выявлен патогенный полиморфизм (NM\_198578.4):c.6055G>A (p.Gly2019Ser) rs34637584. Данный вариант является патогенным полиморфизмом и ассоциирован с наследственным развитием болезни Паркинсона.

Таблица №1

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

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*22A>G	NM_015338.6	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*90T>C	NM_015338.6	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENST00000375687.4: p.Ser1253=	NM_015338.6	Доброкачественный вариант
ASXL1	ENSP00000364839.4:p.Pro 815=	NM_015338.6	Доброкачественный вариант
DNMT1	ENST00000676610.1_1:exon20:c.A1734G:p.Thr 594T	NM-001130823.3	Доброкачественный вариант
DNMT1	ENST00000676610.1_1:exon20:c.A1734G:p.Pro463=	NM-001130823.3	Доброкачественный вариант
DNMT3b	ENST00000456297.6_1:exon12:c.T1386C:p.Cys524=	NM_006892.4	Доброкачественный вариант
DNMT3b	ENST00000624081.1_1:exon2:c.A139G:p.Tyr 558=	NM_006892.4	Доброкачественный вариант
DNMT3A	ENST00000624081.1_1:exon2:c.A139G:p.Pro9=	NM_006893.4	Доброкачественный вариант
DNMT3A	ENST00000624081.1_1:exon2:c.A139G:p.Leu422=	NM_006893.4	Доброкачественный вариант
JAK2	ENSP00000371067.3:p.His163=	<b>NM_004972.4</b>	Доброкачественный вариант
JAK2	ENSP00000371067.3:p.Leu830=	NM_004972.4	Доброкачественный вариант

			вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon33:c.G4731A:p.Asn999=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon19:c.C2997T:p.Asp479=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon10:c.T1437C:p.Leu2303=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon10:c.T1437C:p.Ser1891=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
MTOR	ENST00000361445.9_1:exon10:c.T1437C:p.Ala1577=	NM_004958.4	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.-653C>G	NM_000314.8	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326 G >C	NM_000314.8	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1516 T>C	NM_000314.8	Доброкачественный вариант
PTEN	NM_001304717: 89623901: c.*2175 C>T	NM_000314.8	Доброкачественный вариант
PTEN	ENST00000371953.3:c.-366_363del	NM_000314.8	Доброкачественный вариант
SF3B1	ENSP00000442788.1:p.Gly877= ENST00000540549.1:c.5284A>G	NM_12433,4	Вариант неопределенного значения
SF3B1	ENST00000540549.1:p.Val 1219=	NM_12433,4	Доброкачественный вариант
SF3B1	ENST00000540549.1:p.Lys141=	NM_12433,4	Доброкачественный вариант
TP53	ENSP00000269305.4:p.Pro72Arg	NM_000546,6	Вариант неопределенного значения
TP53	ENST00000269305.4:c.72+38C>G	NM_000546,6	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.376 -91G>A	NM_000546,6	Доброкачественный вариант
TP53	ENST00000269305.4:c.*826 G>A	NM_000546,6	Доброкачественный вариант

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

На данном примере больной Ф-вой Е.В., 55 лет мы показали возможности полногеномного секвенирования экзома человека в выявлении специфичных полиморфизмов НДБ и явлений моноклонального гемопоэза.

При болезни Альцгеймера (БА) мы также у всех пациентов опытной группы диагностировали наличие клонального гемопоэза, хотя не выявили не одного случая наследственного заболевания. Все случаи БА имели спорадический характер. Для иллюстрации представим геномные и протеомные исследования больного М-ва В.И., 72 лет с диагностированной в Германии БА (Таблица 2,3).

Таблица №2

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

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности
AKT1	ENST00000554581.1:c.1173-89C>T	rs149990267	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.287+30A>G	rs2494735	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+106_1260+110del	rs55839843	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+98G>A	rs2498800	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+23A>G	rs2494732	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.726G>A	rs1130233	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.288-92A>G	rs2498797	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+110G>C	rs12590657	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+106_1260+107insC		Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.140+26A>G	rs2295454	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.471+89A>G	rs3818190	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.3759T>C	rs4911231	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*22A>G	rs2295764	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*90T>C	rs2295763	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C:exon13:p.L815P	rs6058694	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.719-100C>T	rs2295765	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*394A>G	rs2295762	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*548G>C	rs41289852	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.*4931T>C	rs2510145	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.1514-88G>A	rs7869668	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.2886+71G>A	rs10974955	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.2490G>A	rs2230724	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.3060-72A>G	rs10815163	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.489C>T	rs2230722	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.80-96A>G	rs1903858	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-511G>A	rs12573787	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.1026+32T>G	rs555895	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.802-3_802-2insT	rs34003473	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.5284A>G:exon11:p.I1762V	rs2454206	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.672+62A>G	rs1625895	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.376-91G>A	rs2909430	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.215C>G:exon4:p.P72R	rs1042522	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.74+38C>G	rs1642785	Непатогенная мутация

Таблица №3

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

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



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

В данном случае пациента М-ва В.И., 72 лет с болезнью Альцгеймера имеют незначительные различия мутаций генов клоальности (*TET2* и *AKT1*) в ДНК ГСК костного мозга и ДНК лейкоцитов, что свидетельствует о олигоклоальности гематопоза. В исследуемом образце обнаружены мутации в генах, вовлеченных в процесс спорадического клоального гематопоза. В образце ДНК ГСК костного мозга выявлено одиннадцать мутаций гена *AKT1*, являющегося внутриклеточным ферментом, одним из трёх членов семейства протеинкиназ В. Киназа *AKT1* является ключевым ферментом сигнального пути Р3К/АКТ и вовлечена в регуляцию пролиферации, роста и выживания клеток. *AKT1* выступает в роли онкогена при многих злокачественных заболеваниях. Обнаружено девять мутаций гена *ASXL1*. Мутации в этом гене нарушают способность к самообновлению гематопозических стволовых клеток. Обнаружена одна мутация гена *CBL*, кодирующего белок *CBL*, который представляет собой убиквитин-протеиновую лигазу Е3, участвующую в передаче клеточных сигналов и убиквитинировании белка. Известно, что мутации в данном гене вовлечены в ряд раковых заболеваний человека, особенно в острый миелоидный лейкоз. Целесообразно динамическое наблюдение онколога и гематолога. Обнаружены пять мутаций гена *JAK2*. Мутации в данном гене часто встречаются в миелопролиферативных новообразованиях, где могут являться единственной драйверной мутацией. Известно, что мутации в гене *JAK2* снижают способность к самообновлению отдельных ГСК, но дают

преимущество потомкам данных клеток по сравнению с другими клонами. Обнаружены пять мутаций гена *PTEN*, которые могут быть ассоциированы с заболеванием, называемым синдромом Коудена. Синдром Коудена повышает риск развития определенных видов рака (рак молочной железы; рак матки (эндометрия); рак щитовидной железы; колоректальный рак (рак толстой и прямой кишки) и образование полипов в толстой кишке; рак почек). Мутации гена *PTEN* также увеличивают риск развития других типов рака. Обнаружены две мутации в гене *TET2*. Клоальный гематопоз, ассоциированный с мутациями в этом гене, резко увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Мутации *TET2* в гематопозических стволовых клетках, способствуют самообновлению ГСК, давая им конкурентное преимущество в плане экспансии по сравнению с другими клонами. Таким образом, мутации в гене *TET2* играют важную роль в развитии как миелоидных, так и лимфоидных злокачественных новообразований. Обнаружены четыре мутации в гене *TP53*, кодирующем белок p53. p53 является фактором транскрипции, который регулирует большое количество генов в ответ на различные клеточные повреждения, включая активацию онкогена, повреждение ДНК и воспаление. Эти факторы активируют p53 посредством посттрансляционных модификаций, которые приводят к увеличению уровня экспрессии белка p53 и трансактивационной активности. Активированный p53 индуцирует остановку роста, апоптоз, репарацию ДНК и дифференцировку в поврежденных клетках для подавления клеточной трансформации. p53 является критическим

регулятором поведения гемопоэтических стволовых клеток, поддерживает состояние покоя ГСК и регулирует их ответ на повреждение ДНК]. p53 активирует транскрипцию генов-мишеней, опосредуя репарацию повреждений ДНК, остановку роста или апоптоз. TP53 входит в первую пятерку среди генов, имеющих мутации при клональном гемопоэзе. Известно, что распространение клонов с мутациями TP53

ассоциировано с развитием гематологических новообразований у пожилых людей.

Аналогичные результаты грубого молекулярно-биологического повреждения доминирующего клона (клонов) ГСК мы получили у всех 10 обследованных больных с БАС. Вот типичный пример клональности гемопоэза у пациента А. Аль К-и 35 лет с БАС (Таблица 4).

Таблица №4

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

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности
AKT1	ENST00000554581.1:c.703-30del		Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.1173-31C>G	rs61761201	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Непатогенная мутация
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Непатогенная мутация
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C:exon13;p.L815P	rs6058694	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.-103_-95del	rs57028199	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.869+44_869+45insT	rs3842642	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.*366_*365insGG	rs397958007	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.*2698G>A	rs1207361567	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.195+84C>G	rs1592364794	Непатогенная мутация
CBL	ENST00000264033.4:c.747+74del	rs373788107	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.-108-61A>G	rs2274471	Непатогенная мутация
JAK2	ENST00000381652.3:c.*1119G>T	rs12000101	Непатогенная мутация
PPM1D	ENST00000305921.3:c.*68T>C	rs370221881	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.802-3_802-2insT	rs34003473	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-798A>G	rs577569375	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-366del	rs71022512	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.253+109_253+110insTCTTA	rs1799734	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1457_*1459del	rs5786797	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1458_*1459del	rs5786797	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.80-96A>G	rs1903858	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.1026+32T>G	rs555895	Непатогенная мутация
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1516T>C	rs701848	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.3035C>T:exon3;p.P1012L	rs587778707	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.86C>G:exon3;p.P29R	rs12498609	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.-46-39_-46-38insTAGATAGA	rs58201766	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.3954+26C>A	rs369415952	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.2771A>G:exon3;p.H924R	rs34485921	Непатогенная мутация
TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.215C>G:exon4;p.P72R	rs1042522	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.672+62A>G	rs1625895	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.376-91G>A	rs2909430	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.74+38C>G	rs1642785	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.993+409_993+410insTT	rs34308401	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.673-71_673-70insA	rs752774596	Непатогенная мутация
TP53	ENST00000269305.4:c.96+41_97-54del	rs59758982	Непатогенная мутация

Поскольку больных с БАС было статистически достаточное количество (10 пациентов) мы проанализировали все варианты

ДСМ которые отмечались у данных пациентов. Эти данные были сведены нами в таблицу №5.

Таблица №5

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

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности	Количество пациентов с этой мутацией
AKT1	ENST00000554581.1:c.1251C>T:exon11:p.Y417Y	rs139297659	Доброкачественный вариант	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+93C>T	rs150861537	Доброкачественный вариант	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.288-92A>G	rs2498797	Доброкачественный вариант	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.287+30A>G	rs2494735	Доброкачественный вариант	4
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Доброкачественный вариант	4
AKT1	ENST00000554581.1:c.703-30del		Непатогенная мутация	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+106_1260+110del	rs55839843	Доброкачественный вариант	3
AKT1	ENST00000554581.1:c.1260+98G>A	rs2498800	Доброкачественный вариант	3
AKT1	ENST00000554581.1:c.288-92A>G	rs2498797	Доброкачественный вариант	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+23A>G	rs2494732	Доброкачественный вариант	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.726G>A	rs1130233	Доброкачественный вариант	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+69G>C	rs3803304	Доброкачественный вариант	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Доброкачественный вариант	10
AKT1	ENST00000554581.1:c.1172+23A>G	rs2494732	Непатогенная мутация	2
AKT1	ENST00000554581.1:c.1173-31C>G	rs61761201	Непатогенная мутация	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.1173-89C>T	rs149990267	Непатогенная мутация	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.175+18C>T	rs3730358	Непатогенная мутация	1
AKT1	ENST00000554581.1:c.567+35G>A	rs3730346	Доброкачественный вариант	1
ASXL1	ENST00000375687.4:c.-26A>G		Доброкачественный вариант	3
ASXL1	ENST00000375687.4:c.57+41T>G	rs156922791 1	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.57+36C>G		Непатогенная мутация	1
ASXL1	ENST00000375687.4:c.140+26A>G	rs2295454	Непатогенная мутация	1
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C(p.Leu815Pro)	rs6058694	Доброкачественный вариант	5
ASXL1	ENST00000375687.4:c.719-100C>T	rs2295765	Доброкачественный вариант	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.471+89A>G	rs3818190	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.1085+95A>G	rs56016114	Непатогенная мутация	1
ASXL1	ENST00000375687.4:c.159C>T	rs751085375	Непатогенная мутация	1

			мутация	
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*90T>C	rs2295763	Непатогенная мутация	3
ASXL1	ENST00000375687.4:c.3759T>C	rs4911231	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*22A>G	rs2295764	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C:exon13:p.L815P	rs6058694	Непатогенная мутация	4
ASXL1	ENST00000375687.4:c.719-100C>T	rs2295765	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*394A>G	rs2295762	Непатогенная мутация	2
ASXL1	ENST00000375687.4:c.*1239G>A	rs112187626	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.747+74del	rs373788107	Непатогенная мутация	2
CBL	ENST00000264033.4:c.-103_-95del	rs57028199	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*2698G>A	rs120736156 7	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*7978A>G	rs2511836	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.747+74_747+75insT	rs373788107	Доброкачественный вариант	1
CBL	ENST00000264033.4:c.869+44_869+45insT	rs3842642	Непатогенная мутация	2
CBL	ENST00000264033.4:c.748-67_748-66insT	rs367590251	Доброкачественный вариант	2
CBL	ENST00000264033.4:c.*6610G>C		Доброкачественный вариант	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*7655A>C	rs136152268 5	Доброкачественный вариант	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*366_*365insGG	rs397958007	Непатогенная мутация	3
CBL	ENST00000264033.4:c.*4864_*4863insT	rs572265582	Непатогенная мутация	2
CBL	ENST00000264033.4:c.*559_*560insCAA	rs3833768	Вариант неопределенного значения	2
CBL	ENST00000264033.4:c.1432-61G>T	rs2298650	Доброкачественный вариант	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*7580_*7581del	rs376134331	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.2251+50G>C	rs2509660	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.2592C>T	rs1893177	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*4931T>C	rs2510145	Непатогенная мутация	2
CBL	ENST00000264033.4:c.*5907T>C	rs2511844	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.*7559C>G	rs1052121	Непатогенная мутация	1
CBL	ENST00000264033.4:c.195+84C>G	rs159236479 4	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.-197T>C	rs2274472	Доброкачественный вариант	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.1514-88G>A	rs7869668	Непатогенная мутация	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.*1329_*1330del	rs139964957	Доброкачественн	2

			ый вариант	
JAK2	ENST00000381652.3:c.3059+61_3059+63del	rs3831163	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.1514-88G>A	rs7869668	Непатогенная мутация	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.2886+71G>A	rs10974955	Непатогенная мутация	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.2490G>A	rs2230724	Непатогенная мутация	4
JAK2	ENST00000381652.3:c.-108-61A>G	rs2274471	Непатогенная мутация	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.3060-72A>G	rs10815163	Непатогенная мутация	3
JAK2	ENST00000381652.3:c.489C>T	rs2230722	Непатогенная мутация	4
JAK2	ENST00000381652.3:c.*1185A>C	rs567730823	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.3059+23A>T	rs2274649	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.-197T>C	rs2274472	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.*1119G>T	rs12000101	Непатогенная мутация	2
JAK2	ENST00000381652.3:c.614+79C>T	rs7872649	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.1929T>C	rs2230728	Непатогенная мутация	1
JAK2	ENST00000381652.3:c.3291+96T>G	rs12005968	Непатогенная мутация	1
PTEN	ENST00000371953.3:c.802-3_802-2insT	rs34003473	Вариант неопределенного значения	4
PTEN	ENST00000371953.3:c.-457T>G	rs904599717	Доброкачественный вариант	1
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1516T>C	rs701848	Доброкачественный вариант	4
PTEN	ENST00000371953.3:c.-366del	rs71022512	Доброкачественный вариант	5
PTEN	ENST00000371953.3:c.253+109_253+110insTCTTA	rs1799734	Непатогенная мутация	2
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1457_*1459del	rs5786797	Непатогенная мутация	4
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Доброкачественный вариант	5
PTEN	ENST00000371953.3:c.-798A>G	rs577569375	Непатогенная мутация	1
PTEN	ENST00000371953.3:c.1026+32T>G	rs555895	Непатогенная мутация	3
PTEN	ENST00000371953.3:c.80-96A>G.	rs1903858	Непатогенная мутация	3
PTEN	ENST00000371953.3:c.-653C>G		Доброкачественный вариант	1
PTEN	NM_001304717: 89623901: c.G194C p.C65S		Доброкачественный вариант	1
PPM1D	ENST00000305921.3:c.*68T>C	rs370221881	Непатогенная мутация	1
TET2	ENST00000540549.1:c.3954+26C>A	rs369415952	Непатогенная мутация	1
TET2	ENST00000540549.1:c.5162T>G(p.Leu1721Trp)	rs34402524	Вариант неопределенного значения	1



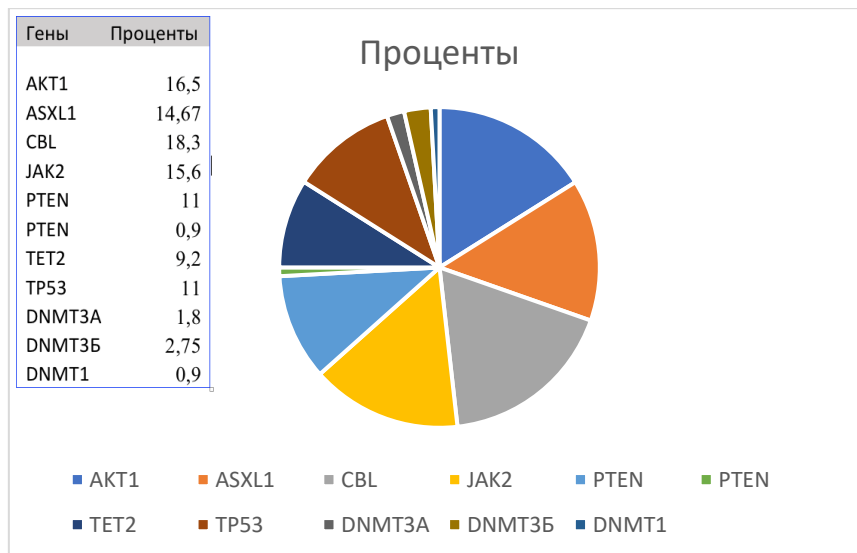
TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Доброкачественный вариант	5
TET2	ENST00000540549.1:c.3035C>T:exon3:p.P1012L	rs587778707	Непатогенная мутация	1
TET2	ENST00000540549.1:c.-46-46_-46-39del	rs58201766	Непатогенная мутация	2
TET2	ENST00000540549.1:c.-46-39_-46-38insTAGATAGA	rs58201766	Непатогенная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

NANOG	ENST00000229307.9_1:exon2:c.G246T:p.K82N		Доброкачественный вариант	1
NANOG	ENST00000229307.9_1:exon2:c.G276A:p.P92P		Доброкачественный вариант	1
NANOG	ENST00000229307.9_1:exon2:c.C363T:p.S121S		Доброкачественный вариант	1
NANOG	ENST00000229307.9_1:exon4:c.T531C:p.L177L		Доброкачественный вариант	1
NANOG	ENST00000528386.4_1:exon1:c.A47C:p.E16A		Доброкачественный вариант	1

При полногеномном секвенировании ДНК аутологичных ГСК у пациентов с нейродегенеративными болезнями мы выявили 123 ДСМ из которых 114 мутаций составили нуклеотидные замены генов клоальности и 9 мутаций генов стволовости. Если общее количество ДСМ генов клоальности принять за 100%, то у больных с НДБ было выявлено 18 типов мутаций гена клоальности АКТ1 (16,5%), 16 типов мутаций гена клоальности АSXL1 (14,67%), 20 типов мутаций гена клоальности СВL (18,3%), 17 типов мутаций гена клоальности JAK2 (15,6%), 12 типов мутаций гена клоальности РТЕН (11%),

1 тип мутаций гена РРМ1D (0,9%), 10 типов мутаций гена ТЕТ2 (9,2%), 12 типов мутаций гена TP53 (11%), 2 типа мутаций гена DNMT3A (1,8%), 3 типа мутаций гена DNMT3B (2,75%), 1 тип мутаций гена DNMT1 (0,9%). При этом мутаций генов стволовости отмечено немного: 6 типов мутаций гена NANOG и 3 типа мутаций гена МТОR.

На рисунке 1 представлена диаграмма процентного распределения мутаций генов клоальности при нейродегенеративных заболеваниях человека.



*Рисунок 1. Доля распространенных мутаций клоального гемопоэза (КГ) у 10 пациентов с боковым амиотрофическим склерозом у которых можно идентифицировать драйверные гены. Они варьируются от исследования к исследованию, но указаны общие пропорции.*

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

Таблица 6.

**Частота наибольшей встречаемости (в процентах) мутаций генов клональности у 10 пациентов с нейродегенеративными болезнями**

Ген	Нуклеотидная замена	rs (если имеется)	Критерий патогенности	Встречаемость (%) драйверной мутации
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+42T>C	rs2494749	Патоспецифический вариант	100
AKT1	ENST00000554581.1:c.287+30A>G	rs2494735	Доброкачественный вариант	40
AKT1	ENST00000554581.1:c.46+43G>A	rs2494748	Доброкачественный вариант	40
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C(p.Leu815Pro)	rs6058694	Часто встречаемый вариант	50
ASXL1	ENST00000375687.4:c.2444T>C:exon13:p.L815P	rs6058694	Непатогенная мутация	40
JAK2	ENST00000381652.3:c.2490G>A	rs2230724	Непатогенная мутация	40
JAK2	ENST00000381652.3:c.489C>T	rs2230722	Непатогенная мутация	40
PTEN	ENST00000371953.3:c.802-3_802-2insT	rs34003473	Вариант неопределенного значения	40
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1516T>C	rs701848	Доброкачественный вариант	40
PTEN	ENST00000371953.3:c.-366del	rs71022512	Часто встречаемый вариант	50
PTEN	ENST00000371953.3:c.*1457_*1459del	rs5786797	Непатогенная мутация	40
PTEN	ENST00000371953.3:c.-326G>C	rs2943772	Часто встречаемый вариант	50
TET2	ENST00000540549.1:c.4538-113C>T	rs2647243	Часто встречаемый вариант	50
TP53	ENST00000269305.4:c.993+409_993+410insTT	rs34308401	Часто встречаемый вариант	50

Мы показали, что мутации гена клональности AKT1 в виде нуклеотидной замены ENST00000554581.1:c.46+42T>C в ДНК костного мозга и лимфоцитах периферической крови имели место в 100% наблюдений, что нуждается в дополнительной проверке данной мутации как драйверной при большинстве НДБ.

**Обсуждение полученных результатов.**

На конкретных клинических примерах 20-ти пациентов с разными НДБ мы показали, что при прогрессировании этих заболеваний значительную роль в их патогенезе играет формирование патологического КГ, который в каждом конкретном случае имеет определенный набор ДСМ и определенные драйверные мутации генов клональности, которые, по нашему мнению, являются запускающим и поддерживающим заболевание молекулярно-биологическим процессом патогенеза. Ранее мы не нашли в доступной нам литературе ссылок на наличие подтвержденного феномена клональности при различных НДБ человека.

Известно, что КГ обусловлен накоплением дополнительных соматических мутаций (ДСМ) в долгоживущих клетках организма (нервных

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

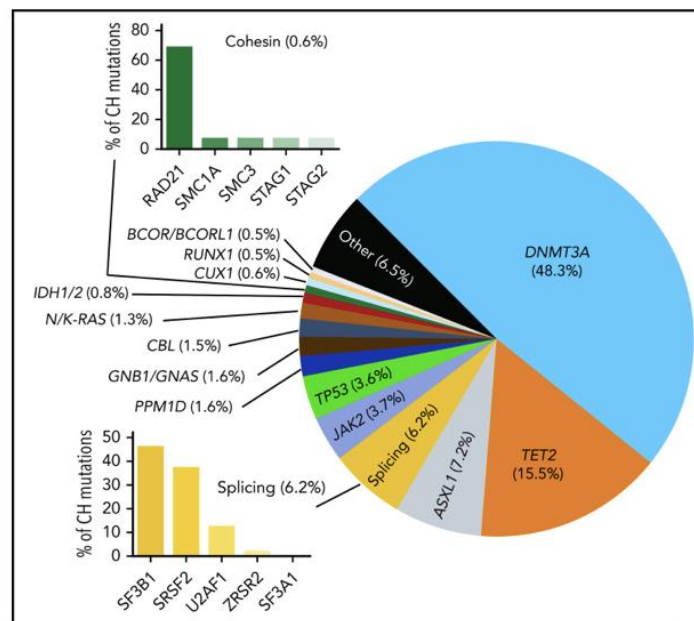
Клональное кроветворение относится к любому состоянию клональной экспансии в кроветворной системе. Рак крови, такой как хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) или миелодиспластический синдром (МДС), является типичным примером клонального кроветворения. Однако те же самые мутации, обнаруженные при этих видах 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 гематопоз с неопределенным потенциалом* (CHIP) (Steensma D.P., Vejar R., Jaiswal S., et al., 2015). CHIP определяется наличием связанной с раком соматической мутации в крови или костном мозге у лиц без известных гематологических раковых заболеваний или других клональных состояний, таких как моноклональная гаммапатия.

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

включая психологию, погоду и местность. Шанс всегда играет определенную роль, и, наконец, вероятность победы также зависит от количества соревнующихся бегунов».

Однако такой подход к КГ не объясняет наличие драйверных мутаций в генах клональности у молодых людей при большинстве аутоиммунных, нейродегенеративных и онкологических БЦ, которые мы также обнаружили у наших пациентов (Брюховецкий А.С., 2023). Поэтому механизм накопления критического количества драматических ДСМ в ГСК необязательно обусловлен только исключительно возрастом. В его основе лежат и другие механизмы формирования КГ. Они подробно обсуждены и исследованы в работе Grant A. Challen and Margaret A. Goodell (2020). Эти исследователи приводят типичное долевое участие генов клональности при старении (Рисунок 2). Сравнивая доли распределения мутаций в генах клональности у пожилых людей и стариков с долей распределения мутаций при прогрессировании нейродегенеративных заболеваний становится очевидно, что это совсем разные болезни, хотя и те и другие зависят от возраста людей (возрастзависимые).



*Рисунок 2. Доля распространенных мутаций клонального гематопоза (CH) у пожилых людей и стариков, у которых можно идентифицировать драйвер. Они варьируются от исследования к исследованию, но указаны общие пропорции (цит. по G.A. Challen and M.A. Goodell, 2020)*

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

Доминирующими мутациями генов клональности при старении были DNMT3A (48,3%)

и TET2 (15,5%), а при нейродегенеративном процессе доминирующими мутациями генов клональности были мутации генов CBL (18,3%), мутации гена AKT1 (16,5%) и мутации гена ASXL1 (14,7%). Но каким образом, выявленный нами КГ при всех НДБ, обеспечивает запуск и прогрессирование НДБ? Установленные нами факты патологической клональности гематопоза при прогрессировании различных НДБ очень логично укладывается в «запускающее молекулярно-биологическое начало» «клинической оси нейродегенерации», предложенной консорциумом

американских ученых (Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al., 2022). Иницирующими и поддерживающими событиями нейродегенерации является формирование патологических клонов ГСК, формирование их доминирования в гемопоэзе и постепенного расширения в системе кроветворения, подавления (ингибирования) других 100 000- 200 000 эмбрионально заложенных практически здоровых клонов ГСК костного мозга и постоянная целенаправленная репродукция и миграция активированных ИКК крови агрессивных к нервной ткани ГМ и СМ и способных бесконечно долго поддерживать системное нейровоспаление в нервной ткани мозга.

По-видимому, именно КГ является основным иницирующим и системообразующим механизмом начального этапа клинической оси нейродегенерации, описанной консорциумом американских ученых (Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al., 2022). Большой научный коллектив американских исследователей из разных Университетов США, Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al. (2022) определили несколько, так называемых, общих механистических областей сосредоточения, которые могут обеспечить потенциальные паннейродегенеративные терапевтические стратегии. К ним они отнесли: факторы окружающей среды, нейровоспаление, метаболический стресс, нейроваскулярную связь и генетический вклад в развитие заболевания. Казалось бы все верно! Но мы полагаем, что в этих стройных научных построениях имеет место системная фундаментальная методологическая ошибка! Факторы окружающей среды, как основной иницирующий момент болезни не являются звеном патогенеза, это возможный этиологический фактор, но не молекулярный механизм патогенеза НДБ! А в остальном, несомненно, они правы в своих выводах и суждениях. Также, американские исследователи не ответили на самые главные, поставленные ими же самими, вопросы о молекулярно-биологических событиях, запускающих (продегенеративные), катализирующих и поддерживающих нейродегенерацию! Это самые главные аспекты патогенеза этих болезней, так как все выявленные ими различные механистические сосредоточения (генетический вклад, нейровоспаление, метаболический стресс, формирование патологических белков, сосудистое повреждение и т.д.) это не причины болезни, а ее закономерное следствие. Нейродегенерация включает сложные взаимодействия между соседними клетками и их аксональными проекциями; нейроны имеют как проксимальные, так и дистальные области, которые имеют различное клеточное окружение и, в свою очередь, различные механизмы патологии (Mullin S., Schariga A.H., 2015). Кроме того, ЦНС не всегда действует изолированно; периферическая нервная система (ПНС) и периферическая иммунная система, также как и сосудистая система все чаще становятся активными участниками дегенерации ЦНС (Liesz A., 2019). Что же является

первопричиной системной нейродегенерации? Давайте еще раз внимательно посмотрим на строгие и научно обоснованные рассуждения консорциума американских ученых! Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al. (2022) четко и строго определили клиническую ось развития нейродегенерации: *активированные иммунные клетки запускают активацию глиальных клеток, астроцитов и микроглии, что приводит к хроническому нейровоспалению, оксидативному стрессу, метаболическим и сосудистым повреждениям, накоплениям патологических белков внутри клетки и в межклеточном пространстве нервной ткани и как следствие - дегенерация нейронов*. А что же вызывает активацию большинства иммунокомпетентных клеток (ИКК) иммунной системы? Почему при длительности жизни активированных ИКК не более 80-120 дней процесс нейродегенерации длится годами и приводит к смерти человека? Что является «костром», который постоянно «подогревает» высокий уровень активации ИКК в каждом их новом поколении? Почему с естественной смертью короткоживущих активированных ИКК болезнь не прекращается? Ответ банален это наличие КГ при всех НДБ и мы первые это показали в этом исследовании.

Известный американский специалист в области КГ S. Jaiswal (2020) в своем аналитическом обзоре о СНП показал, что соматические мутации со временем накапливаются во всех клетках организма, что подтвердили и другие исследователи (Welch J.S., Ley T.J., Link D.C., et al., 2012; Alexandrov L.B., Jones P.H., Wedge D.C., et al., 2015; Martincorena I., Campbell P.J., 2015; Blokzijl F., de Ligt J., Jager M., et al., 2016; Hoang M.L., Kinde I., Tomasetti C., et al., 2016). Эти мутации чаще всего представляют собой замены оснований (известные как однонуклеотидные варианты [SNV]), небольшие вставки или делеции (indels) или изменения числа копий больших хромосомных областей (известные как структурные варианты [SV]). По оценкам, ГСК приобретают примерно 20 соматических мутаций в год во всем геноме (Lee-Six H., Øbro N.F., Shepherd M.S., et al., 2018 ; Osorio F.G., Rosendahl Huber A., Oka R., et al., 2018) и примерно 0,1 мутации в год в экзонах, кодирующих белок (Welch J.S., Ley T.J., Link D.C., et al., 2012), подавляющее большинство из которых являются SNV. В костном мозге только долгоживущие ГСК обладают способностью к самообновлению на протяжении всей жизни организма (Reya T., Morrison S.J., Clarke M.F., Weissman I.L., 2001). Поэтому в большинстве случаев только мутации, возникающие в ГСК, сохраняются на протяжении всей жизни человека. Учитывая, что на человека приходится от ~50 000 до ~200 000 ГСК, ожидается, что к 70 годам у людей будет от 350 000 до 1 400 000 кодирующих мутаций в пуле ГСК. Если хотя бы одна из этих мутаций способна обеспечить селективное преимущество в отношении ГСК, в котором она возникает, клональная экспансия в



крови должна быть обычным явлением при старении (Jaiswal S., Ebert V.L., 2019) и возникновении других болезней цивилизации (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023), в том числе и при НДБ. Действительно, это явление, называемое клональным гематопозом, тесно связано со старением и показано в нескольких исследованиях у лиц, не отобранных для изучения гематологических нарушений (Xie M., Lu C., Wang J., et al., 2014; Genovese G., Köhler A.K., Handsaker R.E., et al., 2014; Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., et al., 2014; McKerrell T., Park N., Moreno T., et al., 2015; Buscarlet M., Provost S., Zada Y.F., et al., 2017; Acuna-Hidalgo R., Sengul H., Steehouwer M., et al., 2017; Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M., et al., 2017).

В большинстве исследований мутации, используемые для определения клонального кроветворения, аналогичны мутациям, обнаруживаемым при гематологическом раке (Jaiswal S., Fontanillas P., Flannick J., et al., 2014; Coombs C.C., Zehir A., Devlin S.M., et al., 2017). Наиболее часто мутирующие гены в клональном

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

Без устранения КГ остановить прогрессирование НДБ и профилировать ее

рецидив даже теоретически не возможно. Основываясь на имеющихся собственных данных по КГ при аутоиммунных, онкологических и наследственных заболеваниях описанной в нашей монографии (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023), мы полагаем, что реституционные механизмы саногенеза в поврежденных органах и тканях достаточно жестко завязаны на кроветворение и иммунитет. Именно системообразующая и регуляторная, управляющая роль ГСК формирует реституционный саногенетический механизм восстановления поврежденных органов и тканей. Если в организме эукариот существует поликлональность гемопоза (работают все или большинство существующих клонов ГСК), то саногенетические механизмы организма работают исправно и четко. Поликлональность кроветворения обеспечивает постоянную замену или ремонт пострадавших специализированных клеток крови и реставрацию специализированных дифференцированных клеток органов и тканей (Jaiswal S., 2020). Чем больше клонов ГСК участвуют в процессе формирования пула всех 36 миллиардов циркулирующих в организме клеток крови, тем меньше шансов возникновения НДБ или нарушений саногенеза. При нормально работающей иммунной системе и поликлональности кроветворения накопление патологических белков в тканях, в том числе и нервной ткани, не возможно по определению.

Много лет в иммунологии, онкологии и гематологии существовала догма о том, что ГСК это всего лишь клетки-родоначальницы всех клеток крови и иммунитета (Ширин А.Д., Баранова О.Ю., Френкель М.А. с соавт., 2023). Репродукция новых клеток крови считалась их главной и основной функцией в организме. Других функций у них в организме якобы не предусмотрено в принципе! Считалось, что они способны из одной клетки восстановить весь многомиллиардный клеточный пул крови, но никаких управляющих и регуляторных функций у них нет (Тупицын Н.Н., Чулкова С.В., Шолохова Е.Н. с соавт., 2019). За последние десятилетия накоплено много важных научных фактов о том, что ГСК это не только прародительницы всех клеток крови, но ГСК, образно выражаясь, это главные «композиторы», «дирижеры» и «оранжировщики» в «оркестре всех существующих иммунных реакций», происходящих в организме человека и животных (Брюховецкий А.С., Шурдов М.А., 2023). Все 230 известных типов клеток организма человека (Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al., 2003) находятся к ним в зависимых и управляемых ими клеточных подсистемах. ГСК являются главными регуляторными и системообразующими структурными элементами организма, формируя в конкретных условиях, необходимое количество требуемых регуляторных, киллерных и цитотоксических клеток крови в ответ на появление в организме патогена (онкогена, вируса, бактерию, простейшего и др.) и обеспечивают основную иммунную память организма (B. de Laval, J.

Maurizio, P.K. Kandalla et al., ,2020). ГСК являются самыми медленными клетками в организме человека и животных. Клеточный цикл ГСК в организме человека составляет 360 дней. Клеток с более медленным клеточным циклом в организме человека в норме нет (Белушкина Н.Н., Хомяков Ю.Н.,2009). Как говорил основоположник кибернетики и математической теории систем великий математик Норберт Винер: «Управляющей в любой самой сложной системе является самая медленная фаза» (N.Wiener,1989). Это положение «работает» всегда во всех химических, биохимических, физических и математических системах и сегодня не подлежит обсуждению в математической теории систем (Колмагоров А.Н.,2023). Поэтому ГСК, в иерархии всех клеток организма, занимает самое верхнее доминирующее положение и все клетки тела находятся к ней в подчиненной зависимости. Аналогией ее работы в живых системах является роль и место пчеломатки в улье пчел или царицы в муравейнике или термитнике. Если пчеломатка решит покинуть улей, то весь рой улетит вместе с ней и его не удержать.

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

Таким образом, наши скромные исследования позволяют ответить на значительные пробелы в наших знаниях о механизмах НДБ, сформулированные американскими исследователями (Wareham L.K., Liddelov S.A., Temple S. et al., 2022) по ряду фундаментальных научных положений: (i) клональность кроветворения является общим молекулярно-биологическим событием на ранних стадиях прогрессирования заболевания всех НДБ, т. е. КГ определяет все запускающие события, которые перевешивают чашу весов в каскаде усиления, приводящем к нейродегенерации, (ii) КГ определяет весь спектр события в прогрессировании, которые катализируют уже существующие нейродегенеративные события, (iii) Главным типом клеток задействованных в прогрессировании НДБ являются аутологичные ГСК, (iv) общими патологическими конечными точками НДБ являются ДСМ генов клональности ГСК и клеток крови, т. е. мониторингом динамики

ДСМ ГСК и клеток крови мы можем поддержать - отслеживание этих событий для предотвращения или замены пораженной ткани и, наконец, (v) Именно КГ обеспечивает и поддерживает события, которые являются про-дегенеративными и только после его блокирования и устранения возможен запуск репаративных или даже прорегенеративных процессов восстановления поврежденной нервной ткани при НДБ. При этом, формирование клонального гемопоэза (КГ) при НДБ рассматривается нами как главное молекулярно-биологическое событие, инициирующее и поддерживающее патогенез НДБ, а их неврологические проявления это не причина болезни, а следствие и исход иммуноопосредованного воздействия активированных иммунокомпетентных клеток (ИКК) крови на клетки нервной ткани мозга, приводящее к прогрессированию механизмов нейровоспаления и нейродегенерации

### Заключение

В данной статье мы впервые на небольшом клиническом материале продемонстрировали наличие фундаментального научного факта инициации и прогрессирования НДБ человека в виде клонального гемопоэза и обосновали предположение о том, что этот установленный научный феномен действительно является определяющим и системообразующим молекулярно-биологическим событием, инициирующим нейродегенерацию и обеспечивающим её прогрессирование. Несомненно эти работы требуют масштабирования и большей выборки больных с НДБ. В процессе жизни человека и животных или стрессового воздействия окружающей среды происходит накопление достаточно большого количества ДСМ в долгоживущих клеточных системах и во всех стволовых клетках. Часть этих ДСМ в таких долгоживущих клетках как ГСК теоретически может становится драйверными и драматическими и приводить к формированию КГ. В крови формируется один (моноклональность) или несколько десятков доминирующих клонов кроветворения (олигоклональность), которые «выигрывают соревнование» среди других стволовых кроветворных клеток (Jaswal S.,2020). Они получают приоритет в репродукции клеток крови в КМ, регуляторные и управляющие функции, так как их клеточный цикл становится самым большим и самым медленным среди других 100 000 -200 000 клонов ГСК КМ. Постепенно расширяясь в объеме, потомки ГСК и гемопоэтических предшественников доминирующего клона (клонов) кроветворения вытесняют иммунокомпетентные клетки (ИКК) других клонов во всей циркулирующей крови и тканях и формируют при НДБ их патологическую активность против глиальных клеток, астроцитов и микроглии нервной ткани. Бывает, что количество ИКК доминирующего клона (клонов) ГСК в общей циркуляции клеток крови достигает до 70%, а иногда до 93% при разных НДБ. Именно они

начинают поддерживать нейровоспаление в нервной ткани головного и спинного мозга и патогенез НДБ. Поэтому, клональный гемопоэз мы рассматриваем как геномно-постгеномное заболевание собственных ГСК, главный фундаментальный иницирующий процесс формирования этиопатогенеза большинства иммуноассоциированных НДБ и одной из центральных терапевтических молекулярно-биологических мишеней в инновационных стратегиях лечения НДБ.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность руководителю отдела иммунологии МРНЦ им .Ф. Цыба -Филиал ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (г.Обнинск, Россия) д.б.н., к.м.н. Гривцовой Л.Ю. за подготовку проб ГСК костного мозга на клеточном сепараторе CliniMax™ для полноэкзомного секвенирования 22 000 генов и анализа мутаций генов клональности , а также благодарят руководителя генетической лаборатории ФГБУ НМИЦ радиологии Минздрава России (г. Москва, Россия) д.б.н. Шаталова П.А. и научному сотруднику этой лаборатории к.б. н. М.П. Райгородской.

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

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

#### Литература:

Брюховецкий А.С., Шурдов М.А. Гемопоэтическая стволовая клетка в патогенезе болезней цивилизации, ее диагностические возможности и биотерапевтический потенциал .-[ б.м.]: Издательские решения, 2023.- 486 с.

Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States// *N Engl J Med.* -2013.-Vol.368.-P.1326–34.

Bryukhovetskiy A.S., Bryukhovetskiy I.S., Grivzova L.Y. and Sharma H.S. Is the ALS a motor neuron disease or the hematopoietic stem cell disease?// *Progress in Brain Research / Neuropharmacology of Neuroprotection*, Chapter 8.- ISSN 0079-6123, <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.09.006> © 2020 Elsevier B.V. – P.381-396

(WHO) WHO. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. -2017.

Poewe W., Seppi K., Tanner C.M., Halliday G.M., Brundin P., Volkman J., Schrag A.E. and Lang A.E. Parkinson disease// *Nat Rev Dis Primers.* 2017.-Vol.3.-P.17013.

Mullin S., Schapira A.H. Pathogenic mechanisms of neurodegeneration in Parkinson disease // *Neurol Clin.* 2015;33:1–17.

Power M.C., Mormino E., Soldan A., James B.D., Yu L., Armstrong N.M., Bangen K.J., Delano-Wood L., Lamar M., Lim Y.Y., Nudelman K., Zahodne L., Gross A.L., Mungas D., Widaman KF and Schneider J. Combined neuropathological pathways account for age-related risk of dementia // *Ann Neurol*, 2018 Vol. 84.-P.10–22.

Liesz A. The vascular side of Alzheimer's disease// *Science.* -2019.-Vol.365.-P.223–4.

Piller Ch. Blots on a field? A neuroscience image sleuth finds signs of fabrication in scores of Alzheimer's articles, threatening a reigning theory of the disease // *Science.*- Vol. 377.- Issue 6604 .-doi.org/10.1126/science.add9993

Wareham L.K., Liddelow S.A., Temple S., Benowitz , Di Polo A., Wellington C., J.L. Goldberg et al. Solving neurodegeneration: common mechanisms and strategies for new treatments// *Molecular Neurodegeneration.*- Vol. 17, Article N 23 (2022) <https://doi.org/10.1186/s13024-022-00524-0> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650442/>

Mitchell E., Chapman M.S., Williams N. et al. Clonal dynamics of haematopoiesis across the human lifespan // *Nature.*-2022.- Vol. 606, pages343–350 <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04786-y> <https://www.nature.com/articles/s41586-022-04786-y#auth-Emily-Mitchell>

Jaiswal S. Clonal hematopoiesis and nonhematologic disorders// *Blood.* - 2020 Oct 1; 136(14): P.1606–

1614. doi: 10.1182/blood.2019000989 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32736379/>

Siddhartha Jaiswal<sup>1</sup>, Benjamin L Ebert<sup>2,3</sup> Clonal hematopoiesis in human aging and disease *Science.* 2019 Nov 1;366(6465):eaan4673.-doi: 10.1126/science.aan4673.

DOI: 10.1126/science.aan4673 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672865/>

Kar S.P., Quiros P.M., Gu M. et al. Genome-wide analyses of 200,453 individuals yield new insights into the causes and consequences of clonal hematopoiesis// *Nat Genet.*-2022 ,Vol. **54**.-P. 1155–1166 . <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01121-z> <https://www.nature.com/articles/s41588-022-01121-z#article-info>

Tsai F.D. and Lindsley R.C. Clonal hematopoiesis in the inherited bone marrow failure syndromes// *Blood.* 2020 Oct 1.-Vol. 136(14):-P.1615–1622. Prepublished online 2020 Jul <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7530647/>

Fabre M.A., de Almeida J.G, Fiorillo E. et al. The longitudinal dynamics and natural history of clonal haematopoiesis// *Nature.*- 2022 Jun;606(7913):335–342. doi: 10.1038/s41586-022-04785-z. Epub 2022 Jun 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650444/>

Pan Yu, Gu Z, Lyu Y., Yang Yi, Chung M., Dr. Pan X., and Sa Cai Link between senescence and cell fate: Senescence-associated secretory phenotype (SASP) and its effects on stem cell fate transition//*Rejuvenation Research.*-2022 ,Vol. 25, No. 4 Published Online:4 Jun 2022<https://doi.org/10.1089/rej.2022.002110.1038/s41586-022-04785-z>. Epub 2022 Jun 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35650444/>

Piller Ch. Research backing experimental Alzheimer's drug was first target of suspicion// *J. Science* Vol., 377, ISSUE 6604 22 Jul. 2022.-P.363

Welch J.S., Ley T.J., Link D.C. ,Miller C.A. et al. The Origin and Evolution of Mutations in Acute

Myeloid Leukemia//Cell,-2012,Vol.150.-Issue 2.- P.264-278 DOI :https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.06.023

Alexandrov L.B., Jones P.H., Wedge D.C., et al. Clock-Like Mutational Signatures Are Present in Human Cancers// Cancer Discov .-2016, Vol 6 (1): OF19. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-RW2015-226

Ширин А.Д., Баранова О.Ю., Френкель М.А., Мисюрин В.А., Палладина А.Д., Тупицын Н.Н. Современные проблемы диагностики и дифференциальной диагностики миелодиспластических синдромов. Краткий обзор литературы// Журнал Иммунология гемопозеза.- Том: 21, Номер: 1-2.-2023.- С.34-63

Тупицын Н.Н., Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Грищенко Н.В., Купрышина Н.А., Чернышева О.А., Колбацкая О.П., Френкель М.А. Стволовые гемопоэтические и опухолевые

клетки в костном мозге онкологических больных // Отчет Минздраву России .-2019.- № АААА-А16-116122210071-4, 47 с. https://istina.msu.ru/profile/Tupitsyn/

Alberts B., Johnson A., Lewis J. et al. Molecular biology of the cell. 4th edn. //Ann Bot. 2003 Feb, Vol. 91(3).-P. 401. doi: 10.1093/aob/mcg023

de Laval B., Maurizio J., Kandalla P.K. et al. C/EBP $\beta$ -Dependent Epigenetic Memory Induces Trained Immunity in Hematopoietic Stem Cells// Cell Stem Cell.- 2020, May 2020,Vol. 7;26(5) .-P.657-674.e8. doi: 10.1016/j.stem.2020.01.017. Epub 2020 Mar 12.

Norbert Wiener. The Human Use of Human Beings. — London: Free Association Books, 1989. — ISBN 1-85343-075-7.

Колмогоров А. Н. Об истории, филологии, кибернетике .-Изд-во МЦНМО, 2023.-272 с.

УДК: 616.134.9–007.271–07–089

## ВОПРОСЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ЛИКВОРОДИНАМИКИ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ С ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ

*Волкодав О.В., Зинченко С.А.*

*Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского, 2 95051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия*

## ISSUES OF RESTORATION OF CEREBROSPINAL FLUID DYNAMICS IN CHILDREN OF THE FIRST MONTHS OF LIFE WITH HYDROCEPHALUS

*O.V. Volkodav, S.A. Zinchenko*

*Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky, Simferopol, Russia*

### АННОТАЦИЯ

Рассматриваются вопросы восстановления ликвородинамики при гидроцефалии у детей первых месяцев жизни за период с 2000 года, Крым. Недоношенными родились 327 детей (1 группа), доношенными 153 ребенка (2 группа). Стандартное лечение, включающее люмбальные пункции, вентрикуло-субгалеальное дренирование и вентрикуло-перитонеальное шунтирование, выполнено в 1 группе у 184 детей, во второй группе у 107 детей. При окклюзии желудочков с блоком субарахноидального пространства у 143 детей 1 группы и 46 детей 2 группы в лечение включались авторские методики транслабдовидной вентрикулостомии и вентрикуло-субарахноидального стентирования, что позволило восстановить ликвородинамику с компенсацией гидроцефалии ( $p < 0,001$ ), устранить гипертензионное снижение перивентрикулярной плотности мозга, стабилизировать размеры желудочков.

### ABSTRACT

The issues of restoration of cerebrospinal fluid dynamics in hydrocephalus in children of the first months of life for the period since 2000, Crimea are considered. 327 children (group 1) were born prematurely, 153 children (group 2) were born full-term. Standard treatment, including lumbar punctures, ventriculosubgaleal drainage and ventriculo-peritoneal bypass surgery, was performed in group 1 in 184 children, in the second group in 107 children. In case of ventricular occlusion with a block of subarachnoid space in 143 children of group 1 and 46 children of group 2, the author's methods of translabdoid ventriculostomy and ventriculo-subarachnoid stenting were included in the treatment, which allowed restoring cerebrospinal fluid dynamics with compensation for hydrocephalus ( $p < 0.001$ ), eliminating a hypertensive decrease in periventricular density of the brain, stabilizing ventricular sizes.

**Ключевые слова:** ликвородинамика, гидроцефалия, дети

**Keywords:** cerebrospinal fluid dynamics, hydrocephalus, children

Введение

До настоящего времени остаются актуальными вопросы восстановления ликвородинамики при постгеморрагической

гидроцефалии (ПГГ) у детей первых месяцев жизни [1-6]. Прогрессирующее повышение внутричерепного давления (ВЧД) с увеличением желудочков приводит к интерстициальному отеку

и снижению перивентрикулярной плотности мозга (ППМ) [7-9]. В качестве рекомендаций лечения по ЛВВ-протоколу рассматриваются люмбальные пункции (ЛП), вентрикуло-субгалеальное дренирование (ВСГД), вентрикуло-перитонеальное шунтирование (ВПШ) [3]. Отмечается, что нет общепринятого мнения лечения при декомпенсации ПГГ [7-14], необходимостью персонализации лечебной тактики, направленной на восстановление ликвородинамики [3], снижение частоты ВПШ [13-14].

**Цель исследования:** изучение вопросов восстановления ликвородинамики при гидроцефалии у детей первых месяцев жизни.

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Собран, изучен и проанализирован клинический материал по лечению ПГГ у 480 новорожденных по данным Республики Крым за период с 2000 года. Недоношенными родились 327 детей (1 группа), доношенными 153 ребенка (2 группа). Стандартное лечение по ЛВВ-протоколу выполнено в 1 группе у 184 детей, во второй группе у 107 детей.

При декомпенсации ПГГ у 143 недоношенных (1 группа) и 46 доношенных детей (2 группа) в лечебный комплекс на начальном этапе включалась коронаро-транслябдовидная субарахновентрикулостомии – КТСВ [15], при прогрессировании гидроцефалии вентрикуло-субарахноидальное стентирование – ВСС [16]. Осложнения и летальность, связанные с операционной травмой отсутствовали.

Критериями декомпенсации ПГГ являлось 5-10 кратное повышение ВЧД от возрастного с окклюзией желудочков и блоком субарахноидального пространства (САП), вторичное снижение ППМ, вследствие напряжения трансэндимарного пути всасывания ликвора в watershed-области, на расстоянии 3-10 мм от стенок боковых желудочков. Выделены степени декомпенсации ППМ: 1 степени (17-18едН), 2

степени (15-16едН), 3 степени (13-14едН) и 4 степени (10-12едН).

КТСВ выполнялось путем пункции из двух точек через коронарный и лямбовидный швы иглами диаметром 14G передних и затылочных рогов боковых желудочков с их разгрузкой от крови и ликвора, декомпрессией САП. Проводилась санация физиологическим раствором желудочков и САП с формированием между желудочками и САП дренирующих каналов.

Система ВСС обеспечивала возможность дренирования ликвора из желудочков в САП через вентрикулярный дренаж и перфорации основания помпы. Дополнительно осуществляется временный отток ликвора из помпы через фрагмент дистального дренажа в субгалеальный карман (СК), что позволяет сгладить перепады ВЧД в послеоперационном периоде.

При обработке данных использовалась прикладная программа STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA). Для сравнения процентных долей в двух группах использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Достоверными изменениями показателей считали такие, при которых вероятность нулевой гипотезы была  $p < 0,05$ .

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Хирургический индекс стабилизации ликвородинамики (ХИСЛ) отражал выход в компенсацию ПГГ: на начальном этапе лечения по ЛВВ - протоколу ХИСЛ – 17,9% (у 33 из 184 недоношенных детей), при включении в комплекс лечения опции КТСВ ХИСЛ – 34,3% с компенсацией ПГГ у 49 из 143 детей, ( $p=0,046$ ), что обеспечивалось эффективной разгрузкой желудочков от сгустков крови иглами 14G, санацией краниоспинальных ликворных путей физ.раствором, устранением окклюзии, После ВСГД ХИСЛ – 12,6% наблюдался у 19 из 151 детей, после включения опции ВСС компенсация ПГГ отмечена у 59 из 94 детей с ХИСЛ – 62,8% ( $p < 0,001$ ) (табл.1).

Таблица 1.

#### **Сравнительный анализ компенсации гидроцефалии у недоношенных детей**

Компенсация гидроцефалии	Кол-во детей	%	p*
После ЛП и ВП (по ЛВВ - протоколу)	33	17,9	0,046
После включения КТСВ (в комплексе с ЛП)	49	34,3	
После ВСГД (по ЛВВ - протоколу)	19	12,6	< 0,001
После включения ВСС (в комплексе с ВСГД и ЛП)	59	62,8	

\* по ТКФ

Выявленные отличия отмечены и у доношенных детей (табл.2).

Таблица 2.

#### **Сравнительный анализ компенсации гидроцефалии у доношенных детей**

Компенсация гидроцефалии	Кол-во детей	%	p*
После ЛП и ВП (по ЛВВ - протоколу)	17	15,9	0,027
После включения КТСВ (в комплексе с ЛП)	24	52,2	
После ВСГД (по ЛВВ - протоколу)	5	5,6	< 0,001
После включения ВСС (в комплексе с ВСГД и ЛП)	13	59,1	

\* по ТКФ

Эффективность компенсации ПГГ при включении опции КТСВ в ЛВВ - протокол ( $p < 0,05$ ) достигается за счет использования большего диаметра мозговых игл и зон пункционных доступов с формированием между желудочками и САП дренирующих каналов, устранением окклюзии. Этапное включение опции ВСС обеспечивало восстановление циркуляции и всасывания ликвора на этапе пролонгированной санации ликворных пространств ( $p < 0,001$ ). Для повышения эффективности функционирования системы ВСС был предложен самораскрывающийся вентрикуло-субарахноидальный стент [17] с герметизирующей манжетой.

Отмечено, что динамика ППМ определяла восстановление неврологического статуса при компенсации ПГГ и зависела от морфофункциональной зрелости ребенка. Так, у детей до 37 недели гестации с показателями ППМ 16едН и после 37 недели с ППМ 17-18едН отмечалось хорошее восстановление мышечного тонуса, рефлексов и двигательной активности с единичными перивентрикулярными кистами.

При снижении ППМ 15едН до 37 недели и 15-16едН после 37 недели мы отмечали неполную обратимость процесса с кистозной трансформацией перивентрикулярных структур. После стабилизации ликвородинамики наблюдался регресс гиперкинезов и миоклоний с медленным восстановлением сегментарных и позотонических рефлексов.

При снижении ППМ 13-14едН отмечалась кистозная трансформация перивентрикулярных структур без распространения на субкортикальные отделы. Необходимо отметить, что снижение ППМ при ПГГ протекало в сочетании с церебральной ишемией у 54,7% недоношенных и 48,4% доношенных детей, что ухудшало прогноз. Так, полной декомпенсации с критическим снижением ППМ до 10 – 12едН, сопутствовала церебральная ишемия 2-3 степени с перивентрикулярно – субкортикальными ликворными кистами, судорожной готовностью, атрофическими изменениями и компенсаторной вентрикуломегалией. Улучшение показателей ППМ рассматривалось нами как объективный критерий восстановления ликвородинамики в комплексе с данными нейровизуализации.

Таким образом, хорошая динамика наблюдалась при ППМ 17-18едН с единичными перивентрикулярными кистами. При ППМ 15-16едН отмечалась кистозная трансформация перивентрикулярных структур. Критическое снижение ППМ до 10 – 12едН определяло выход в формирование перивентрикулярно – субкортикальных кист с судорожной готовностью.

Интеграция системы ВСС с перитонеальным сегментом шунта обеспечивала отведение ликвора из желудочков в САП и его дозированный сброс в брюшную полость с адаптацией резорбтивной емкости САП к возрастающему объему продукции ликвора первого года [1-2].

## ВЫВОДЫ

Показатели ППМ могут служить объективным критерием восстановления ликвородинамики при ПГГ. Повышение компенсации ПГГ ( $p < 0,001$ ) обеспечивается за счет восстановления циркуляции и всасывания ликвора с устранением гипертензионного снижения ППМ.

Интеграция системы ВСС с перитонеальным сегментом шунта при сохранении нарушений ликвородинамики расширяет потенциал использования шунтирующих систем для лечения ПГГ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Литература / References

Robinson S. Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr.* 2012; 9(3): 242-58.

<https://doi.org/10.3171/2011.12.PEDS11136>

Miyajima M., Arai H. Evaluation of the Production and Absorption of Cerebrospinal Fluid. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2015; 55(8): 647-56. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0003>

Крюков Е. Ю., Иова А. С., Андрущенко Н. В., Крюкова И. А., Усенко И. Н. Персонализация лечения постгеморрагической гидроцефалии у новорожденных. *Нейрохирургия и неврология детского возраста.* 2017; 3(17): 58-62. [Kryukov E. Yu., Iova A. S., Andrushchenko N. V., Kryukova I. A., Usenko I. N. Personalization of treatment of posthemorrhagic hydrocephalus in newborns. *Neurosurgery and neurology of children.* 2017; 3(17): 58-62. (In Russ.)]. [https://neurobaby.ru/files\\_pdf/Neyro-53L](https://neurobaby.ru/files_pdf/Neyro-53L)

Wright Z., Larrew T. W., Eskandari R. Pediatric Hydrocephalus: Current State of Diagnosis and Treatment. *Pediatr Rev.* 2016; 37(11): 478-490. <https://doi.org/10.1542/pir.2015-0134>

Melo J. R. T., Passos R. K., Carvalho M. L. C. Cerebrospinal fluid drainage options for posthemorrhagic hydrocephalus in premature neonates. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017; 75(7): 433-438. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20170060>

Tan A. P., Svrcokova P., Cowan F. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018; 22(4): 690-717. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.04.008>

Хачатрян В. А., Самочерных К. А., Ким А. В., Николаенко М. С., Сысоев К. В., Дон О. А., Шаповалов А. С., Абрамов К. Б., Иванов В. П., Кобозев В. В. Вентрикуло-синустрансверзостомия в лечении декомпенсированной гидроцефалии у детей (результаты клинической апробации метода). *Трансляционная медицина.* 2017; 4 (1): 20-28. [Khachatryan W. A., Samochernyh K. A., Kim A. V., Nikolaenko M. S., Sysoev K. V., Don O. A., Shapovalov A. S., Abramov K. B., Ivanov V. P., Kobozev V. V. Ventriculo-sinus transversal hunt in the treatment of decompensated hydrocephalus in children (the results of clinical testing of the

method). *Translational Medicine*. 2017; 4(1): 20-28. (In Russ.]. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-1-20-28>

Wellons J. C. 3rd, Shannon C. N., Holubkov R. Hydrocephalus Clinical Research Network. Shunting outcomes in posthemorrhagic hydrocephalus: results of a Hydrocephalus Clinical Research Network prospective cohort study. *J Neurosurg Pediatr*. 2017; 20(1): 19-29. <https://doi.org/10.3171/2017.1.PEDS16496>

Ahya K. P., Suryawanshi P. Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology* 2018; 8: 1–8. . <https://doi.org/10.2147/RRN.S125575>

Whitelaw A., Lee-Kelland R. Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6; 4: CD000216. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000216.pub2>

Kim H. M., Kim K. H. Clinical Experience of Infantile Posthemorrhagic Hydrocephalus Treated with Ventriculo-Peritoneal Shunt. *Korean J Neurotrauma*. 2015; 11(2): 106-11. <https://doi.org/10.13004/kjnt.2015.11.2.106>

Zaben M., Finnigan A., Bhatti M. I., Leach P. The initial neurosurgical interventions for the treatment of posthaemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: A focused review. *Br J Neurosurg*. 2016; 30(1):7-10. <https://doi.org/10.3109/02688697.2015.1096911>

Christian E. A., Melamed E. F., Peck E. Surgical management of hydrocephalus secondary to intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *J Neurosurg Pediatr*. 2016; 17(3): 278-84. <https://doi.org/10.3171/2015.6.PEDS15132>

Kulkarni A. V., Sgouros S., Leitner Y. International Infant Hydrocephalus Study (IIHS): 5-year health outcome results of a prospective, multicenter comparison of endoscopic third ventriculostomy (ETV) and shunt for infant hydrocephalus. *Childs Nerv. Syst*. 2018; 34 (12): 2391-2397. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3896-5>

Патент № 2715535. RU. Способ лечения постгеморрагической окклюзионной гидроцефалии у новорожденных / Волкодав О.В. - Оpubл. 26.02.2020. - Бюл №7. [Patent № 2715535. RU. Method for the treatment of post-hemorrhagic occlusive hydrocephalus in newborns / Volkodav O.V. - Publ. 26.02.2020. - Bul. №7. (In Russ.)].

Патент № 2721455. RU. Способ лечения прогрессирующей гидроцефалии у детей / Волкодав О.В. - Оpubл. 19.05.2020. - Бюл. №14. [Patent № 2721455. RU. Method for the treatment of progressive hydrocephalus in children / Volkodav O.V. - Publ. 19.05.2020. - Bul. №14. (In Russ.)].

Patent No. 2018/0071501 A1. US. Shunt systems and methods for removing excess cerebrospinal fluid / Oleg Volkodav, Irina Koucky. - Pub. Date: Mar. 15, 2018. United States

---

## ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ПРОЯВЛЕНИЯ СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ 75 ЛЕТ.

---

*Евгеньева А.В., Жомова М.В., Лаврухина А.А.*

*ГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра госпитальной терапии с профпатологией*

## THE INFLUENCE OF OBESITY ON THE MANIFESTATIONS OF SENILE ASTHENIA SYNDROME IN PATIENTS OVER 75 YEARS OF AGE.

*Evgenyeva A.V., Zhomova M.V., Lavrukhina A.A.*

*Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology*

**Евгеньева Александра Валерьевна**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии с профпатологией, ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, 89159954868, Evgenyeva Alexandra Valerievna, Ph.D. Medical Sciences, Assistant, Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University, 89159954868

**Жомова Мария Васильевна**, канд. мед. наук, ассистент, кафедра госпитальной терапии с профпатологией, ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, Zhomova Maria Vasilievna, Ph.D. Medical Sciences, Assistant, Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University, 89159608283

**Лаврухина Алина Александровна**, доцент, канд. мед. наук кафедра госпитальной терапии с профпатологией, ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, 89038240161

Lavrukhina Alina Aleksandrovna, docent, Ph.D. Medical Sciences, Department of Hospital Therapy with Occupational Pathology, Yaroslavl State Medical University

**Ответственный за контакты с редакцией** – Евгеньева Александра Валерьевна, 150000, Россия, Ярославская область, Ярославль, улица Революционная, 5, 89159954868

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.109.1857

### АННОТАЦИЯ

Цель исследования – определение роли ожирения как причины снижения физической активности и когнитивных нарушений у лиц старше 75 лет.



В исследовании участвовали 40 пациентов в возрасте  $80,2 \pm 3,8$  лет. Мужчины (19 пациентов) в возрасте  $80,9 \pm 5,5$  лет и женщины (21 человек) в возрасте  $79,5 \pm 3,6$  лет были сопоставимы по возрасту и заболеваниям. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): 17 пациентов (42,5%) с ИМТ менее  $30 \text{ кг/м}^2$  ( $25,8 \pm 2,1 \text{ кг/м}^2$ ) и 23 человека (57,5%), страдающих ожирением (ИМТ  $33,2 \pm 2,9 \text{ кг/м}^2$ ). Вероятность развития ССА по данным шкалы Морсе и опросника «Возраст не помеха» и был на 71,2% и на 40%, соответственно, выше в группе пациентов с ожирением. По данным опросника MINI-COG менее 3 баллов в группе с нормальным ИМТ набрали 3 пациента (17,6%), в группе пациентов с ожирением 8 человек (34,8%), что является одним из проявлений деменции. В группе пациентов с нормальным ИМТ проявления легкой деменции по шкале MMSE отмечались у 4 человек (23,6%), умеренной деменции у 5 человек (29,4%); в группе пациентов с ожирением – у 9 (39,2%) и 7 (30,5%) пациентов, соответственно. Низкие показатели динамометрии в группе пациентов с нормальными показателями ИМТ были выявлены у 8 человек ( $23,6 \pm 0,15 \text{ кг}$ ), в группе пациентов с ожирением у 19 человек ( $19,8 \pm 0,9 \text{ кг}$ ). Была выявлена положительная корреляция ИМТ с показателями шкалы Морсе ( $r=0,49$ ,  $p < 0,05$ ); и обратная зависимость ИМТ с данными школы MMSE ( $r=-0,56$ ,  $p > 0,05$ ). Наблюдалась обратная корреляционная связь между показателями динамометрии и возрастом пациентов ( $r=-0,53$ ,  $p < 0,05$ ), а также ИМТ ( $r=-0,42$ ,  $p < 0,05$ ).

По результатам проведенного исследования было выявлено значимое снижение уровня физической активности, мышечной силы и когнитивного статуса среди пациентов, страдающих ожирением. Полученные данные возможно объяснить развитием у пациентов с ИМТ более  $30 \text{ кг/м}^2$  «саркопенического ожирения», когда избыточная масса только маскирует дефицит мышечной массы, что подтверждается данными динамометрии. Проявления синдрома старческой астении выявлены более, чем у половины обследуемых пациентов, что свидетельствует о необходимости более широкого внедрения в медицинскую практику методик комплексного гериатрического осмотра у пациентов старших возрастных групп. Также важно, что выявление зависимости признаков синдрома старческой астении от ИМТ, что является модифицируемым фактором, в отличие от возраста.

#### ABSTRACT

The aim of the study is to determine the role of obesity as a cause of decreased physical activity and cognitive impairment in people over 75 years of age. The study involved 40 patients aged  $80.2 \pm 3.8$  years. Men (19 patients) aged  $80.9 \pm 5.5$  years and women (21 people) aged  $79.5 \pm 3.6$  years were comparable in age and diseases. Patients were divided into 2 groups depending on body mass index (BMI): 17 patients (42.5%) with a BMI of less than  $30 \text{ kg/m}^2$  ( $25.8 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$ ) and 23 people (57.5%) obese (BMI  $33.2 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ ). The probability of developing SSA according to the Morse scale and the questionnaire "Age is not a hindrance" was 71.2% and 40% higher, respectively, in the group of obese patients. According to the MINI-COG questionnaire, 3 patients (17.6%) scored less than 3 points in the group with normal BMI, and 8 people (34.8%) in the group of obese patients, which is one of the manifestations of dementia. In the group of patients with normal BMI, manifestations of mild dementia on the MMSE scale were observed in 4 people (23.6%), moderate dementia in 5 people (29.4%); in the group of obese patients – in 9 (39.2%) and 7 (30.5%) patients, respectively. Low dynamometry values in the group of patients with normal BMI were detected in 8 people ( $23.6 \pm 0.15 \text{ kg}$ ), in the group of obese patients in 19 people ( $19.8 \pm 0.9 \text{ kg}$ ). There was a positive correlation of BMI with Morse scale indicators ( $r=0.49$ ,  $p < 0.05$ ); and an inverse relationship of BMI with MMSE school data ( $r=-0.56$ ,  $p > 0.05$ ).

There was an inverse correlation between dynamometry indicators and the age of patients ( $r=-0.53$ ,  $p < 0.05$ ), as well as BMI ( $r=-0.42$ ,  $p < 0.05$ ). According to the results of the study, a significant decrease in the level of physical activity, muscle strength and cognitive status among obese patients was revealed. The obtained data can be explained by the development of "sarcopenic obesity" in patients with a BMI of more than  $30 \text{ kg/m}^2$ , when excess weight only masks a lack of muscle mass, which is confirmed by dynamometry data. Manifestations of senile asthenia syndrome were detected in more than half of the examined patients, which indicates the need for wider introduction into medical practice of methods of complex geriatric examination in patients of older age groups. It is also important to identify the dependence of the signs of senile asthenia syndrome on BMI, which is a modifiable factor, unlike age.

**Ключевые слова:** синдром старческой астении, саркопения, когнитивные нарушения, ожирение.

**Keywords:** senile asthenia syndrome, sarcopenia, cognitive impairment, obesity.

**Введение.** Синдром старческой астении (ССА) распространенное состояние среди пациентов пожилого и старческого возраста. Старческая «хрупкость» связана со снижением функциональной активности, недостатком мышечной массы, склонностью к падениям, а также характеризуется когнитивными расстройствами различной степени выраженности. На организм оказывают влияние не только возраст, но и хронические заболевания, образ жизни, характер питания, социальные-экономические условия

жизни человека [1]. Постановка диагноза ССА зачастую задерживается, так как пациенты обращаются за медицинской помощью к специалистам другого профиля. Так первичной диагностикой вынуждены заниматься не геронтологи и гериатры, а чаще неврологи, эндокринологи и др. Скрининг на предмет наличия синдрома старческой астении с использованием коротких опросников и шкал должен осуществляться везде, где пожилой человек встречается с медицинским работником [2]. Меры

по выявлению лиц с признаками ССА предупредят ее развитие, а, следовательно, будут способствовать сохранению функциональных и когнитивных функций человека.

Цель – определение роли ожирения как причины снижения физической активности и когнитивных нарушений у лиц старше 75 лет.

Задачи:

оценить частоту встречаемости признаков ССА среди обследуемых пациентов;

выявить разницу показателей ССА у лиц с нормальным ИМТ и в группе пациентов, страдающих ожирением;

определить зависимость показателей опросников, данных динамометрии от ИМТ.

**Материалы методы.** В исследовании участвовали 40 пациентов терапевтического профиля в возрасте  $80,2 \pm 3,8$  лет. Мужчины 19 человек в возрасте  $80,9 \pm 5,5$  лет и 21 женщина в возрасте  $79,5 \pm 3,6$  лет были сопоставимы друг с другом по возрасту и заболеваниям. В качестве основной патологии выступали заболевания сердечно-сосудистой системы (72,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (8,2%), ожирение (28,6%), сахарный диабет (7,5%). Критериями исключения были выраженная полиорганная недостаточность, заболевания в стадии декомпенсации, а также нарушения, затрудняющие передвижение и самообслуживание. Риск развития синдрома старческой астении (ССА) оценивался с помощью опросника «Возраст не помеха», оценка риска падений у госпитализированных пациентов определялась с помощью шкалы Морсе, когнитивные нарушения определялись с помощью опросника MINI-COG и шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE).

Для оценки состояния мышечной системы определяли силу кистей с помощью динамометра ДК – 50 (ЗАО "Нижнетагильский медико-инструментальный завод" (НТМИЗ), г.Нижний Тагил). Измерения проводились трижды на каждой руке, выбирался наилучший результат (в

деканьютонах - daN), далее вычислялся средний суммарный показатель правой и левой руки. За признак вероятной саркопении принимались показатели менее 16 daN у женщин и 27 daN у мужчин.

Для статистической обработки результатов использовались электронные таблицы Excel 7.00, пакеты статистических программ BioStat (версия 5.9.8.5, AnalystSoft, Copyright 2023). Вычислялись показатели среднего значения и стандартного отклонения и их различия по критерию Стьюдента. Анализ зависимостей проводился методом Пирсона. За уровень достоверности принималось значение  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Индекс массы тела (ИМТ) всех участников исследования составил  $30,1 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>, данные опросника «Возраст не помеха» составили  $3,7 \pm 1,6$  баллов, шкалы Морсе –  $61,9 \pm 20,5$  баллов. Признаки вероятной старческой астении по результатам опросника «возраст не помеха» (5-7 баллов) были выявлены у 14 человек (35% случаев). Высокий риск падений (51 и более баллов) по данным шкалы Морсе был выявлен в 57,5% случаев (23 человека), низкий риск - у 37,5% (15 человек), у 2 человек (5%) риск падений отсутствовал. Показатели когнитивного статуса согласно опроснику MINI-COG составили  $3,3 \pm 0,9$  баллов, по шкале MMSE –  $21,1 \pm 4,3$  баллов. Менее 3 баллов согласно опроснику MINI-COG набрали 11 человек (27,5%), что является одним из показателей деменции. По данным шкалы MMSE у 3 человек (7,5%) не было выявлено нарушений; столько же пациентов имели легкие когнитивные нарушения (28 баллов); умеренные когнитивные нарушения (25-27 баллов) были обнаружены у 9 пациентов (22,5%), легкая деменция (24-20 баллов) – у 13 человек (32,5%), умеренная деменция (19-10 баллов) – у 12 человек (30%). Снижение мышечной силы по данным динамометрии (менее 16 daN у женщин и менее 27 daN у мужчин) выявлено у 27 пациентов. В таблице 1 представлены данные используемых опросников и шкал, как проявлений синдрома старческой астении.

Табл. 1.

**Проявления синдрома старческой астении**

Показатели	Частота наблюдений	
	Абсолютные/средние значения	Относительные значения (%)
Количество пациентов	40	100
«Возраст не помеха» (5-7 баллов)	14	35
Морсе (менее 24 баллов)	2	5
Морсе (25-50 баллов)	15	37,5
Морсе (51 и более баллов)	23	57,5
MINI-COG (менее 3 баллов)	11	27,5
Шкала MMSE (30-29 баллов)	3	7,5
Шкала MMSE (28 баллов)	3	7,5
Шкала MMSE (25-27 баллов)	9	22,5
Шкала MMSE (24-20 баллов)	13	32,5
Шкала MMSE (19-10 баллов)	12	30
Сниженные показатели динамометрии	27	67,5

Была выявлена положительная корреляция ИМТ с показателями шкалы Морсе ( $r=0,49$ ,  $p$

$< 0,05$ ); и обратная зависимость ИМТ с данными шкалы MMSE ( $r=-0,56$ ,  $p > 0,05$ ). При этом

статистически значимой связи между показателями опросников и возраста пациентов выявлено не было. Наблюдалась обратная корреляция между показателями динамометрии и ИМТ ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ).

В зависимости от ИМТ участники исследования были разделены на 2 группы: 17 пациентов (42,5%) с ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> (25,8±2,1 кг/м<sup>2</sup>) и 23 человека (57,5%), страдающих ожирением (ИМТ 33,2±2,9 кг/м<sup>2</sup>).

Показатели физической активности согласно опроснику «Возраст не помеха» составила 3,0±1,2 баллов в группе лиц с нормальной массой тела и 4,2±1,7 баллов в группе пациентов, страдающих ожирением. У пациентов с ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> значения шкалы Морсе составили 43,8±14,0 баллов, с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> – 75,0±17,3 баллов. Разница показателей физических возможностей у пациентов старше 75 лет в зависимости от ИМТ пациентов отражена в таблице 2.

Табл. 2

**Показатели физической активности у пациентов старше 75 лет в зависимости от ИМТ**

Показатели	ИМТ менее 30 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup>	%
ВНП (баллы)	3,0±1,2	4,2±1,7	40%, $p\geq 0,05$
Морсе (баллы)	43,8±14,0	75,0±17,3	71,2%, $p\leq 0,05$

Следовательно, риск старческой астении по шкале Морсе достоверно выше в группе пациентов с ожирением.

Признаки вероятной старческой астении (5-7 баллов по результатам опросника «возраст не помеха») в группе пациентов с ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> были выявлены у 4 человек (23% случаев), тогда как в группе пациентов с ожирением – у 10 человек

(43,4% случаев). Высокий риск падений по шкале Морсе (51 и более баллов) наблюдался у 4 человек (23% случаев) с нормальной массой тела, в то время как у пациентов с ожирением отмечался у 19 пациентов (83,6% случаев). Сравнительная характеристика показателей пациентов в зависимости от ИМТ представлена в таблице 3.

Табл. 3

**Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от ИМТ**

Показатели	Абсолютные/относительные значения	
	ИМТ менее 30 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup>
Количество пациентов	17 (100%)	23 (100%)
«Возраст не помеха» (5-7 баллов)	4(23%)	10 (43,4%)
Морсе (51 и более баллов)	4(23%)	19(83,6%)

По данным опросника когнитивных нарушений MINI-COG менее 3 баллов в группе с нормальным ИМТ набрали 3 пациента (17,6%), в группе пациентов с ожирением 8 человек (34,8%), что является одним из показателей деменции. Легкая деменция (24-20 баллов) по данным шкалы MMSE выявлена у 4 человек (23,6%) в группе

пациентов с нормальным ИМТ и у 9 пациентов (39,2%) с ожирением; признаки умеренной деменции (19-10 баллов) наблюдались – у 5 человек (29,4%) и 7 пациентов (30,5%), соответственно.

В таблице 4 отражена детальная характеристика пациентов в зависимости от ИМТ по показателям когнитивного статуса

Табл. 4

**Показатели когнитивного статуса пациентов в зависимости от ИМТ**

Показатели	Абсолютные/относительные значения	
	ИМТ менее 30 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ более 30 кг/м <sup>2</sup>
Количество пациентов	17 (100%)	23 (100%)
MINI-COG (менее 3 баллов)	3 (17,6%)	8 (34,8%)
Шкала MMSE (30-29 баллов)	2 (11,7%)	1 (4,3%)
Шкала MMSE (28 баллов)	2 (11,7%)	1 (4,3%)
Шкала MMSE (25-27 баллов)	4 (23,6%)	5 (21,7%)
Шкала MMSE (24-20 баллов)	4 (23,6%)	9 (39,2%)
Шкала MMSE (19-10 баллов)	5 (29,4%)	7 (30,5%)

Снижение показателей динамометрии в группе пациентов с ИМТ менее 30 кг/м<sup>2</sup> были выявлены у 8 человек (23,6±0,15 daN), в группе пациентов с ожирением у 19 человек (19,8±0,9 daN). Также стоит отметить, что низкие показатели мышечной силы по данным кистевой динамометрии были выявлены у всех пациентов с высоким риском падений (51 и более баллов) по шкале Морсе и дементными нарушениями по шкале MMSE.

**Обсуждение.** В проведенном исследовании по данным скрининга снижение функциональной

активности и когнитивные изменения были выявлены более чем у половины обследуемых. Полученные данные согласуются с эпидемиологическими наблюдениями пациентов пожилого и старческого возраста [3].

По данным исследований особую опасность в плане развития ССА представляют собой пациенты с ИМТ менее 23 кг/м<sup>2</sup>, ненамеренной потерей веса более 5 кг за последние 6 месяцев. Согласно клиническим рекомендациям пациентам с синдромом старческой астении и значением ИМТ

25–29,9 кг/м<sup>2</sup>. Согласно клиническим рекомендациям снижение ИМТ менее 23 кг/м<sup>2</sup> повышает риск развития саркопении, приводит к уменьшению минеральной плотности тканей, потере костной массы [4]. Таким пациентам не рекомендовано дальнейшее снижение веса. Однако стоит отметить, что ожирение также не несет никаких преимуществ для пациентов с синдромом старческой астении. В данном исследовании было выявлено значимое снижение уровня функциональной активности и когнитивного статуса среди пациентов с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>. Возможно предположить, что полученные данные свидетельствуют о варианте «саркопенического ожирения», когда избыточный вес тела маскирует дефицит мышечной массы, что подтверждается данными динамометрии. Саркопеническое ожирение характеризуется накоплением жировой ткани, и замещением мышечных клеток жировыми, что проявляется значительным снижением мышечной массы, силы мышц и функциональных возможностей человека. В первую очередь происходит снижение мышечной силы, далее уменьшение объема мышц [5, 6]. Таким образом, даже при относительном сохранении объема мышечной ткани ее функция страдает. Доказано, что потеря мышечной массы не всегда приводит к снижению веса и уменьшению ИМТ, при саркопеническом ожирении вес тела не только не уменьшается, но может и увеличиться.

Среди различных механизмов, способствующих развитию саркопенического ожирения выделяют воспалительные процессы, хронические заболевания, инсулинорезистентность, снижение уровня андрогенов и гормона роста. Дополнительный вклад в развитие данной патологии вносят снижение физической активности и переизбыток [7], что подтверждается выявленными корреляциями проявлений ССА и ИМТ пациентов.

Пожилым людям с высоким риском развития ССА необходимо регулярное обследование для выявления признаков саркопении и снижения минеральной плотности костной ткани, рекомендации специалиста по изменению питания с учетом достаточного потребления белка (1,0-1,5 г/кг в сутки) поддержки [8]. Требуется ориентироваться на концепцию «успешного» старения населения, направленную на сохранение мыслительной деятельности, вовлеченность пожилого человека в общественную жизнь, а не только на борьбу с хроническими заболеваниями.

**Выводы.** Признаки ССА были выявлены более чем у половины обследуемых пациентов, что

свидетельствует о необходимости внедрения в медицинскую практику методик комплексного гериатрического осмотра у пациентов старших возрастных групп. Данные скрининга можно использовать для рекомендации более детального обследования, например, денситометрии.

Показатели физической активности и когнитивного статуса, а также данные динамометрии были достоверно ниже среди пациентов, страдающих ожирением.

Выявленная корреляция ИМТ с признаками синдрома старческой астении по шкале Морсе ( $r=0,49$ ,  $p<0,05$ ) и MMSE ( $r=-0,56$ ,  $p>0,05$ ); показателями динамометрии ( $r=-0,42$ ,  $p<0,05$ ) позволяет рассматривать ожирение, как фактор развития ССА у лиц старше 75 лет.

### Список литературы

Клинические рекомендации «Старческая астения». Российский журнал гериатрической медицины, 2020; №1

Остапенко, В.С. Распространенность и структура гериатрических синдромов у пациентов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Москвы: авторефер. дис. канд. мед.наук / В.С. Остапенко; - М.: 2017.- 24 с.

Solomon C. Y. Yu, Kareean S. F. Khaw, Agathe D. Jadcak, Renuka Visvanathan Clinical Screening Tools for Sarcopenia and Its Management. Current Gerontology and Geriatrics Research. Vol. 2016

Stessman J, Jacobs JM, Ein-Mor E, Bursztyn M. Normal body mass index rather than obesity predicts greater mortality in elderly people: the Jerusalem longitudinal study. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 2232–2238.

Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Климина Н.А. Саркопеническое ожирение. РМЖ. 2017;1:24-29.

Бочарова К.А., Герасименко А.В., Жабоева С.Л. К вопросу об ассоциации саркопении с основными гериатрическими синдромами. Современные проблемы науки и образования. 2014; 6: 1036–1043

Быков А.Т., Корниенко Н.А., Маляренко Т.Н. Саркопения: этапы и причины возникновения, факторы риска. Медицинский журнал. 2015. Т. 54; 4: 151–155

Freiberger E., Goisser S., Porzel S. et al. Sarcopenicobesity and complex interventions with nutrition and exercise in community-dwelling older persons — a narrative review. Clinical Interventions in Aging. 2015.

УДК 614.23:159.923:616-084

---

## ЭМОЦИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ АМБУЛАТОРНОГО И СТАЦИОНАРНОГО ЗВЕНА

---

**Киреева Виктория Владимировна**

*кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы Клинической Больницы ИИЦ СО РАН, старший научный сотрудник отдела медико-биологических исследований и технологий ИИЦ СО РАН г.Иркутск, Россия*

**Усольцев Юрий Константинович**

*Кандидат медицинских наук, главный врач Клинической Больницы ИИЦ СО РАН, г.Иркутск, Россия*

**Маркова Елена Владимировна**

*врач-терапевт Клинической Больницы ИИЦ СО РАН, г.Иркутск, Россия.*

**Копысова Анастасия Сергеевна**

*врач-эпидемиолог Клинической Больницы ИИЦ СО РАН, г.Иркутск, Россия.*

**Киреев Константин Александрович**

*Магистрант, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ" им. В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Россия.*

### EMOTIONAL BURNOUT OF OUTPATIENT AND INPATIENT MEDICAL STAFF

**Kireeva Victoria Vladimirovna,**

*Candidate of Sciences in Medicine, Deputy Chief Physician for the outpatient department at the Clinical Hospital of the Institute of Scientific Research Center SB RAS, Irkutsk, Russia., Senior Researcher of the Department of Biomedical Research and Technology, Central Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia,*

**Usoltsev Yuri Konstantinovich**

*Candidate of Medical Sciences, Chief Physician at the Clinical Hospital of the Institute of Scientific Research Center SB RAS, Irkutsk, Russia.*

**Markova Elena Vladimirovna**

*Therapist at the Clinical Hospital of the Institute of Scientific Research Center SB RAS, Irkutsk, Russia.*

**Kopysova Anastasia Sergeevna**

*Epidemiologist at the Clinical Hospital of the Institute of Scientific Research Center SB RAS, Irkutsk, Russia.*

**Kireev Konstantin Alexandrovich**

*Master's student, St. Petersburg State Electrotechnical Institute University "LETI" IN AND. Ulyanova (Lenin), St. Petersburg, Russia*

[DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.109.1858](https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.109.1858)

### АННОТАЦИЯ

Исследование посвящено проблеме эмоционального выгорания медицинских работников, оказывающих первичную медико-санитарную помощь. С помощью опросников качества жизни и эмоционального выгорания проведено сравнение между сотрудниками стационарного и амбулаторного звеньев лечебных учреждений. По результатам исследования планируется разработка персонализированных программ реабилитации сотрудников с синдромом эмоционального выгорания. Созданные реабилитационные программы снизят уровень профессионального выгорания и будут направлены на преодоление профессиональной адаптации, что позволит улучшить климат профессиональной среды и сохранить психическое и физическое здоровье, а также повысят профессиональный престиж медицинских специальностей и обеспечат снижение оттока кадров из лечебных учреждений.

### ABSTRACT

The study is devoted to the problem of emotional burnout of medical workers providing primary health care. Using quality of life and emotional burnout questionnaires, a comparison was made between employees of inpatient and outpatient units of medical institutions. Based on the results of the study, it is planned to develop personalized rehabilitation programs for employees with burnout syndrome. The created rehabilitation programs

will reduce the level of professional burnout and will be aimed at overcoming professional adaptation, which will improve the climate of the professional environment and maintain mental and physical health, as well as increase the professional prestige of medical specialties and ensure a reduction in the outflow of personnel from medical institutions.

**Ключевые слова:** синдром выгорания, медицинские сотрудники, опросники, реабилитация, персонализированная медицина

**Key words:** burnout syndrome, medical staff, questionnaires, rehabilitation, personalized medicine

Профессия медработника отличается повышенным стрессом и это может стать причиной развития синдрома эмоционального выгорания [1]. Темп жизни в современном обществе растает и в последнее время наиболее сильна нестабильность в различных областях деятельности, на фоне этого актуальность темы синдрома эмоционального выгорания в медицинском сообществе очень велика.

Впервые понятие профессионального выгорания в медицине появилось в конце шестидесятых годов XX века как способ оценки психологического стресса, который испытывает медицинский персонал при работе в бесплатных лечебных учреждениях [2]. Ежедневный стресс и эмоциональное напряжение являются следствием большой нагрузки у медицинских работников. Механизмом психологической защиты в ответ на действие травмирующих агентов в форме частичного или полного исключения эмоционального фактора является синдром эмоционального выгорания [3,4].

Синдром профессионального выгорания, по различным данным, встречается у 30-90% медицинских работников и зависит от пола, возраста, специальности, стажа работ, а также места проживания [5,6].

Симптомы характерные для синдрома эмоционального выгорания (социально-психологические, психофизические, поведенческие) широко распространены среди врачей и медицинских сестер. Медицинские работники предъявляют жалобы на излишнюю напряженность, ненормированность рабочего времени и сложность работы [2].

В отличие от работников стационара работа в амбулаторно-поликлиническом звене имеет свои особенности и закономерно связана с наиболее высокой психоэмоциональной нагрузкой. Пациенты ждут от медицинского персонала сочувствие и заботу, что в свою очередь, требует проявления эмпатийности. Поэтому, учитывая серьезные физические и психические перегрузки, в медицину должны идти люди с высоким уровнем эмпатии, но без психологической работы и самоанализа это ведет к развитию эмоционального выгорания, поэтому медицинские работники должны иметь высокий уровень эмоциональной устойчивости и способность к дистанцированию помимо эмпатии [7].

Причиной эмоционального выгорания могут быть и индивидуальные особенности личности, например, идеалистическое отношение к работе, склонность к излишнему сочувствию. Поэтому

актуальна своевременная диагностика и коррекция симптомов эмоционального выгорания [8].

Профессиональное выгорание имеет серьезные последствия в отношении здоровья медицинского работника, развития у него депрессии, сердечно-сосудистых заболеваний, сокращения продолжительности жизни, злоупотребления алкоголем, а также влияет на качество медицинской помощи пациентам [9].

Всё вышеперечисленное, для исключения социально значимых последствий эмоционального выгорания у медицинских сотрудников амбулаторно-поликлинической службы, доказывает необходимость поиска эффективных методов объективизации, профилактики и реабилитации расстройств функционального состояния, возникающих на фоне повышенной нагрузки и сформировавшегося синдрома профессионального выгорания, который в настоящий момент имеет тенденцию к омоложению. С целью укрепления и сохранения профессионального престижа медицинской профессии необходимо принятие управленческих решений и создание оптимального психологического климата на рабочих местах, а также разработки новых направлений профилактики и коррекции психологического состояния, должны внедряться комплексные программы, направленные на оздоровление профессиональной среды медиков [10].

Для изучения данной тематики разработан протокол исследования: «Персонализированный подход к реабилитации медицинских сотрудников амбулаторно-поликлинического звена с синдромом выгорания», с оценкой здоровья и психологического статуса медицинских работников амбулаторно-поликлинического и стационарного звеньев лечебных учреждений.

Целью нашего исследования было разработать единые методические подходы для определения синдрома профессионального выгорания, связь со здоровьем медицинских работников амбулаторного и стационарного звена и меры по реабилитации и профилактике.

Были поставлены следующие **задачи:**

1. Провести разностороннее обследование и оценить спектр нарушений функций и ограничения жизнедеятельности, резвившиеся вследствие профессионального выгорания у медицинских работников амбулаторного и стационарного звеньев лечебных учреждений.

2. Провести тестирование исследуемой группы опросниками качества жизни (когнитивные способности, оценка депрессии, оценка

психоэмоционального статуса) и выявить ведущие составляющие качества жизни, нуждающиеся в коррекции с использованием методов индивидуальной реабилитации.

3. Предложить персонализированный комплекс эффективной реабилитации медицинских работников в соответствии с результатами индивидуальных исследований.

4. Разработать единые методические подходы в реабилитации и профилактике профессионального выгорания медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена.

#### Материалы и методы:

В исследование было включено 50 медицинских сотрудников (врачи и медицинские сестры в равном соотношении) амбулаторного и стационарного звеньев лечебного учреждения в равном количестве.

Всем участникам проведено обследование:

- Лабораторные: гематологическое исследование крови, биохимический анализ крови (уровень глюкозы, холестерин, креатинин, общий белок, АЛТ, ЛДГ, АСТ, СРБ), состояние системы гемостаза; Д-димер; Ферритин.

- Инструментальные исследования: спирография с бронхотестом, рентгенография или МСКТ легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, щитовидной железы, сердца, брахицефальных артерий.

- Анкетирование: опросник EQ-5D в модификации 3L, госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, оценка эмоционального выгорания по методике В.В.Бойко [11].

- Консультации невролога, психиатра/психотерапевта, пульмонолога, кардиолога и др. специалистов по профилю выявленных нарушений.

- Консультация физиотерапевта.

Для каждого участника на основании выявленных нарушений и данных опросников разработана персонализированная программа реабилитации функции организма и оценка ее эффективности.

#### Результаты исследования и их обсуждение:

В исследование было включено 25 медицинских сотрудников амбулаторного звена и 25 стационарного. Клинико-демографическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика исследованных групп

Показатель	Медики амбулаторного звена	Медики стационара
	n=25 (50 %)	n=25 (50 %)
Возраст (M ± sd; Me [Q1; Q3])	51.24 ± 9.95 49 [46; 61]	43.68 ± 12.17 43 [34; 53]
Стаж	22.42 ± 11.16 20 [15.5; 27]	20.56 ± 12.31 20 [12; 32]
Переболели ковидом:		
да	20 (80 %)	19 (76 %)
нет	5 (20 %)	6 (24 %)
Постковидный синдром (количество симптомов):		
менее 5	9 (45 %)	8 (42.1 %)
5-8	9 (45 %)	11 (57.9 %)
9 и более	2 (10 %)	0 (0 %)
ИМТ	26.7 ± 7.47 24 [22.5; 29]	-
ИМТ:		
норма	16 (64 %)	-
изб. вес	4 (16 %)	-
ожирение 1 ст	3 (12 %)	-
выраж. ожирение	2 (8 %)	-
Заболевания НС:		
норма	1 (4 %)	-
ДЭП	6 (24 %)	-
др. патология	18 (72 %)	-
Заболевания ДС:		
норма	6 (24 %)	-
БА	6 (24 %)	-
др. патология	13 (52 %)	-
ССЗ:		
норма	2 (16.7 %)	-
отклонения	10 (83.3 %)	-
Отклонения на МСКТ:		
норма	10 (40 %)	-
фиброз, пневмосклероз	3 (12 %)	-
очаговые образования, кальцинаты, лимфоаденопатия	3 (12 %)	-



несколько патологий	(36 %)	
---------------------	--------	--

При сравнении результатов всех опросников у групп: амбулаторных (n=25) и стационарных медицинских работников (n=24), достоверно различающиеся результаты получены только по опроснику Бойко.

Исследование показало (применения Т-критерия Стьюдента), что результаты опросника Бойко хуже у амбулаторных медиков, в сравнении со стационарными ( $p$  значение  $> 0.05$ ), рисунок 1.

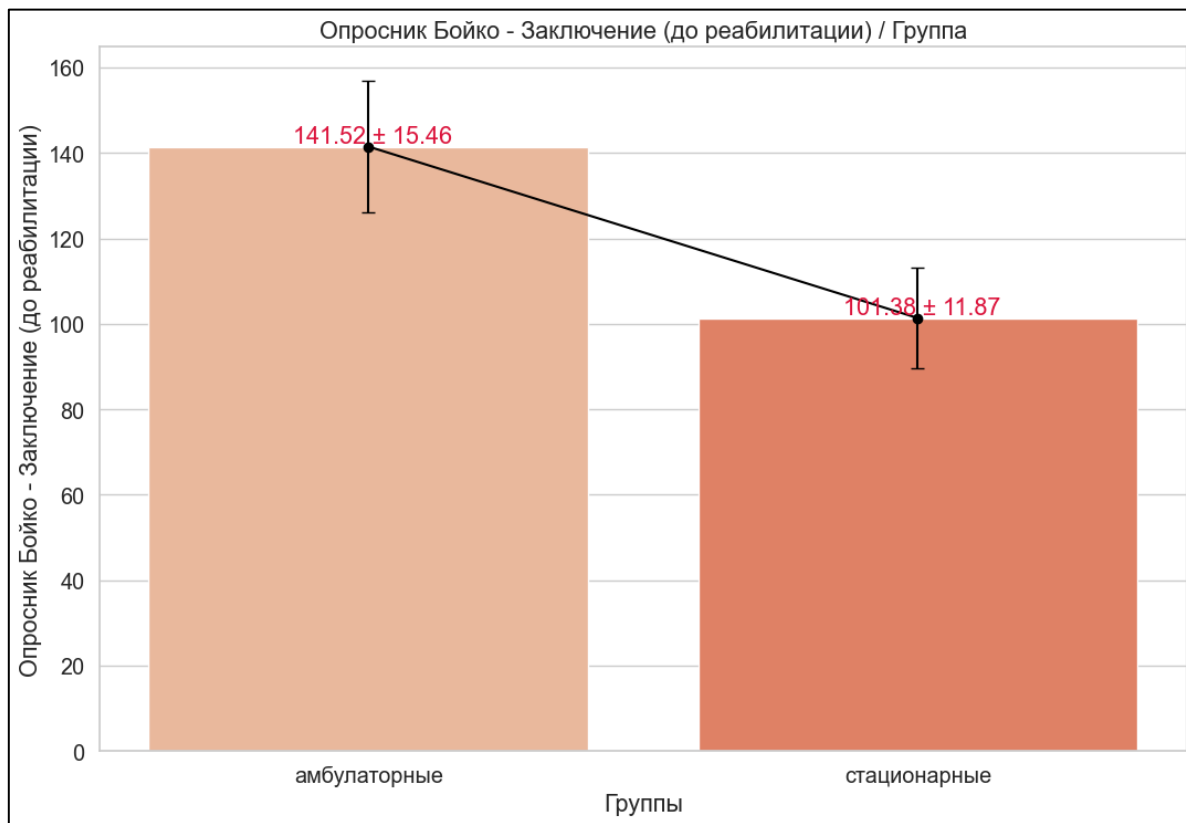


Рисунок 1. Данные опросника Бойко в группах стационарных и амбулаторных(до реабилитации) медицинских сотрудников

Всем сотрудникам амбулаторного звена по результатам выявленных нарушений проведены реабилитационные мероприятия в виде комплекса физиопроцедур, массажа и психологических тренингов.

После проведенной реабилитации были сравнены результаты опросников качества жизни и опросника Бойко до и после мероприятий в группе амбулаторных медиков. С помощью применения W

критерия Уилкоксона в группах амбулаторных медицинских сотрудников до реабилитации (n=25):  $Me [Q_1, Q_3]: 127 [77, 206]$  и после реабилитации (n=25):  $Me [Q_1, Q_3]: 66 [50, 100]$ , было зарегистрировано, что результаты опросника Бойко в группе до реабилитации хуже, чем после реабилитации ( $p$  значение  $> 0.001$ ), рисунок 2.

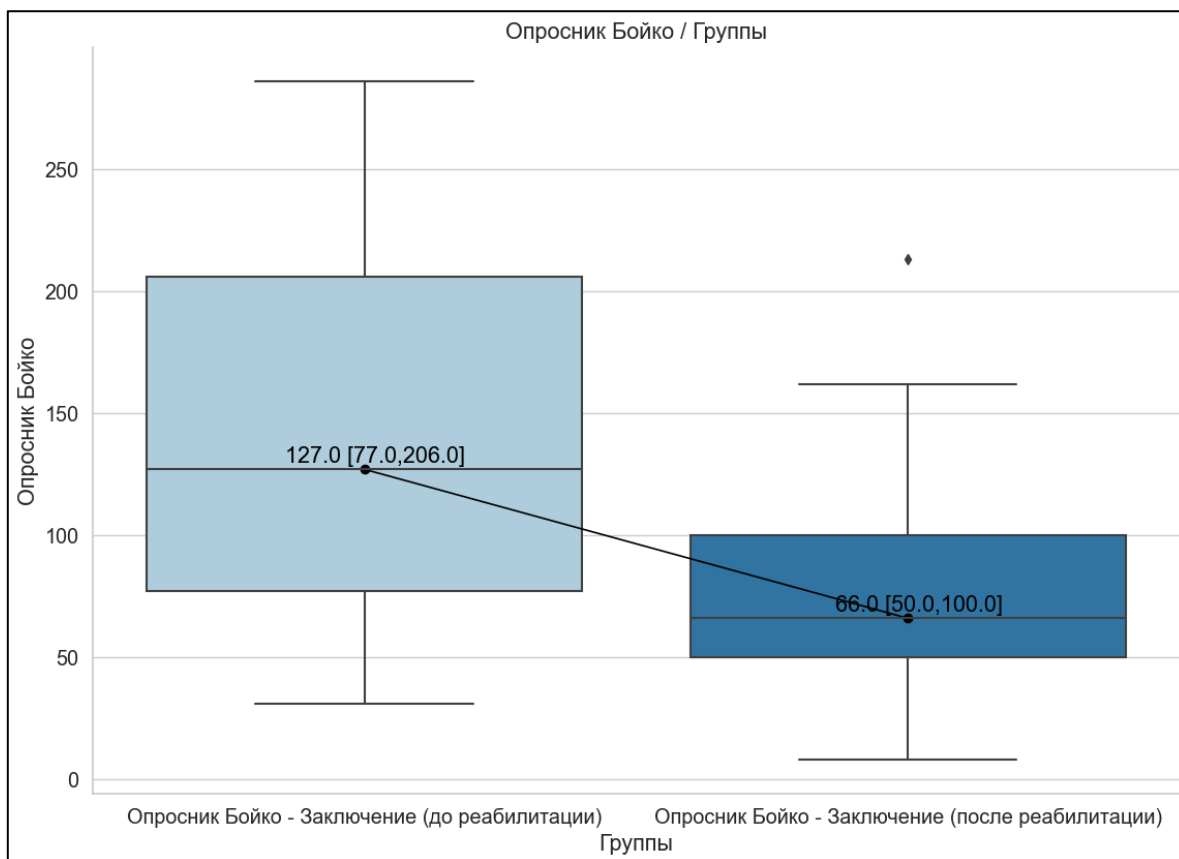


Рисунок 2. Результаты опросника Бойко в группе амбулаторных медиков до и после реабилитации

Суммарное количество баллов опросника Бойко составляет 360 баллов, при этом значения выше 120 баллов считаются сформировавшимся синдромом профессионального выгорания.

Нами в исследовании было (применение критерия МакНемара с поправкой Эдвардса)

выявлено, что количество испытуемых после реабилитации, у которых опросник Бойко выше 120 баллов, меньше количества до реабилитации (р значение >0.05), рисунок 3.

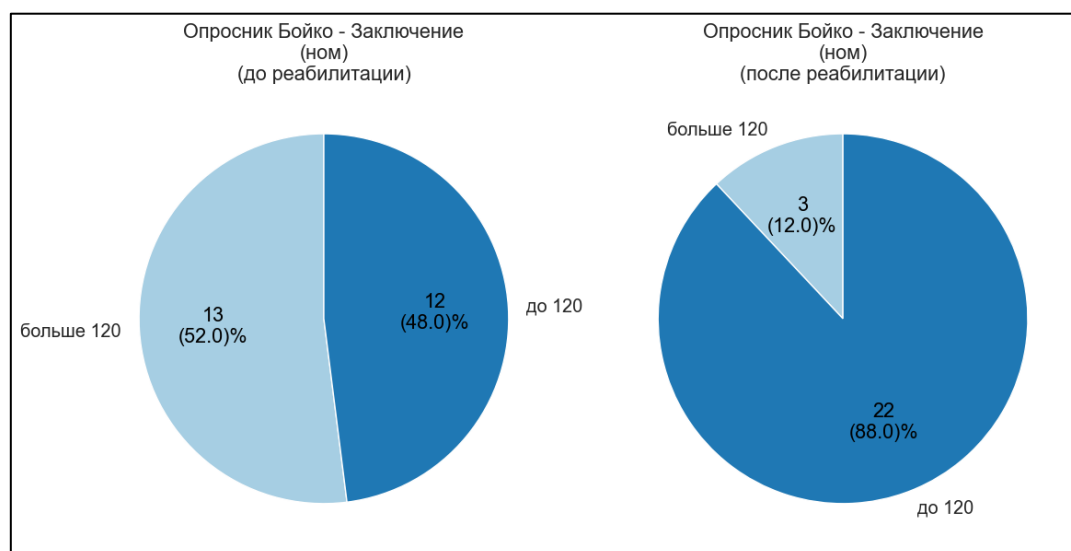


Рисунок 3. Баллы опросника Бойко до и после реабилитации у амбулаторных медиков

На основании полученных результатов выявлены факторы объективизации синдрома «выгорание», определяющие потребность в медицинской реабилитации у медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена. Оценены нарушения функций и ограничения

жизнедеятельности у медицинских работников амбулаторного и стационарного звеньев лечебных учреждений на основании проведенного разностороннего обследования и выявлено, что в первой группе больше частота встречаемости синдрома эмоционального выгорания.

Проведенное тестирование исследуемых групп опросниками качества жизни (когнитивные способности, оценка депрессии, оценка психоэмоционального статуса) позволило выявить ведущие составляющие качества жизни, нуждающиеся в коррекции с использованием методов индивидуальной реабилитации. В соответствии с результатами индивидуальных исследований по результатам анализа предложен персонализированный комплекс эффективной реабилитации медицинских работников первичного звена в условиях повышенной нагрузки.

Внедрение разработанных единых методических подходов в реабилитации и профилактике профессионального выгорания медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена позволит улучшить качество жизни.

#### Заключение

Реализация данной программы позволяет получить новые данные о рисках для здоровья медицинских работников «первичного» звена с приобретенным синдромом в условиях повышенной нагрузки. Определены основные факторы объективизации синдрома «выгорание», определяющие потребность в медицинской реабилитации у медицинских работников амбулаторно-поликлинического звена.

С учетом полученных данных о формировании синдрома эмоционального выгорания у исследованных медицинских работников предлагается включить реабилитационные программы для сотрудников лечебно-профилактических учреждений и учитывать индивидуальные психотипы медицинских работников в качестве превентивных мер и методов помощи, что может улучшить качество исполняемых обязанностей и уровень оказания помощи пациентам.

В результате ожидается, что, внедряя все методические рекомендации, качество жизни медицинских работников с синдромом профессионального выгорания будет оптимизировано, что будет препятствовать развитию у них профессиональной дезадаптации, возникновению психогенно обусловленных расстройств здоровья и уходу из профессии.

#### Список литературы

1. Федорцова С.С. Эмоциональное выгорание среди представителей профессиональной группы медицинские// Вестник Таганрогского государственного педагогического института. 2021. № 1. С.91–97.

2. Rotenstein L.S., Torre M., Ramos M.A., Rosales R.C., Guille C., Sen S. et al. Prevalence of Burnout among Physicians: A Systematic Review// JA-MA. 2018. №320(11). P.1131-50.

3. Попов В.В. Факторы профессионального выгорания врачей-терапевтов поликлиник// Гигиена и санитария. 2017. № 3. С.265- 269.

4. Частоедова И. А. Особенности проявлений синдрома эмоционального выгорания у врачей общей практики// Вятский мед.вестн. 2015. №1. С. 45-49.

5. Kumar S. Burnout and Doctor: Prevalence, Prevention and Intervention// Healthcare. 2016. № 4(3). P.37-46.

6. West CP, Dyrbye LN, Erwin PJ et al. Intervention to prevent and reduce physician burnout: a systematic review and meta-analysis// The Lancet. 2016. № 388(10057). P. 2272-81.

7. Липатова Е.Е., Александровская Е.И., Ахмадеева Л.Р. Эмоциональное выгорание медицинских работников стационарного и амбулаторного звена// Вестник «Здоровье и образование в XXI веке». 2018. № 20(8). С. 46-50.

8. Лебедева Т.В., Есина Е.Ю., Зуйкова А.А. и др. Синдром эмоционального выгорания у медицинских работников амбулаторного учреждения // Прикладные информационные аспекты медицины. 2019. № 22(1). С. 66-70.

9. Salyers MP, Bonfils KA, Luther L et al. The Relationship between Professional Burnout and Quality and Safety in Healthcare: A Meta-Analysis// Journal of General Internal Medicine. 2017. № 32(4). P.475–82.

10. Погосова Н. В., Исакова С. С., Соколова О. Ю. и др. Особенности профессионального выгорания, психологического статуса и качества жизни врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения // Кардиология. 2021. №61(6). С. 69-78.

11. Бойко В.В. Психоэнергетика. СПб.: Питер, 2008. с.416.

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest*

**Контактная информация:** Киреева Виктория Владимировна; тел.: (3952) 42-97-90. +7 (902) 51-67-132; Россия. 664033. г. Иркутск, ул. Лермонтова, д. 283 «В».

**Corresponding author:** Victoria V. Kireeva; tel.: (3952) 42-97-90. +7 (902) 51-67-132; 283 «v». Lermontova str., Irkutsk, Russia. 664033.

## КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ТИПЫ РЕАКЦИЙ ГЕМОДИНАМИКИ ГОЛЕНИ У ДЕВУШЕК НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

**Щанкин Александр Алексеевич**

*канд. мед. наук, д-р биол. наук, проф., ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет», Россия, г. Москва*

У девушек в возрасте 18,09±1,04 лет проводилось измерение антропометрических показателей и определение конституционального типа возрастной эволюции. Исследование гемодинамики левой голени осуществлялось методом реовазографии в состоянии покоя, после однократной дозированной физической нагрузки в объеме 50% от индивидуального PWC 170 и в периоде восстановления. В состоянии покоя конституциональных особенностей, объемного кровотока голени выявлено не было. Влияние трохантерного индекса и конституционального типа возрастной эволюции организма на объемный кровоток голени проявлялось при физической нагрузке (статистически значимая обратная корреляционная связь трохантерного индекса с реографическим индексом). В результате при средних значениях трохантерного индекса (нормэволютивный тип конституции) наблюдалась адекватная реакция гемодинамики голени на физическую нагрузку. При отклонении ТИ от средних значений отмечались конституциональные особенности гемодинамических реакций.

Girls aged 18,09±1,04 years was measured anthropometric indices and age determination of the constitutional type of evolution. Hemodynamic study was carried out by the left leg rheovasography at rest, after a single dosage of physical activity in 50% of the individual PWC 170 and in the recovery period. In the resting state constitutional features, leg blood flow were detected. Effect trohanterного index and constitutional evolution of the body such as age at the leg blood flow during exercise was shown (a statistically significant inverse correlation with the index trohanterного rheographic index). As a result, the average values trohanterного index (normevolutive type of constitution), there was an adequate hemodynamic response to exercise legs. If you deviate from the mean values of TI noted constitutional features of hemodynamic responses.

**Ключевые слова:** антропометрия, трохантерный индекс, эволютивная конституция, реовазография, гемодинамика.

**Keywords:** anthropometry, trohanterny index, evolutive constitution, rheovasography, hemodynamics.

### Введение

Конституциональный тип возрастной эволюции организма во многом определяет адаптационные возможности организма. Это проявляется в частности конституциональными особенностями центральной гемодинамики в состоянии покоя и мышечной деятельности (Щанкин А. А., Кошелева О. А., 2011). Мы предположили, что эволютивная конституция оказывает так же существенное влияние на состояние периферической гемодинамики. Одним из объективных методов исследования гемодинамики является реовазография (Науменко А. И., Скотников В. В., 1975, Ронкин М. А., Иванов Л. Б., 1997, Елизарова С. Н., 2002). Данный метод позволяет проводить анализ различных типов адаптивных реакций периферической гемодинамики (Грицук А. Д., 2006).

### Материал и методы исследования

Объектом исследования были 109 девушек в возрасте 18,09±1,04 лет разных национальностей, проживающих в Республике Мордовия. Мы изучали реакцию со стороны объемного кровотока голени на физическую нагрузку методом реовазографии в зависимости от конституционального типа возрастной эволюции организма. Проводилось измерение длины тела (ДТ), длины ноги (ДН), окружности грудной клетки (ОГК), окружности талии (ОТ), окружности бедра (ОБ), окружности запястья (ОЗ), массы тела (МТ), расчет трохантерного индекса (ТИ) и определение

эволютивного типа конституции по В. Г. Штефко (1929) и С. Г. Васильченко (1990).

Затем мы определяли физическую работоспособность с помощью теста PWC 170. Реовазографию левой голени проводили по Л. Р. Зенкову и М. А. Ронкину (1992) после однократной дозированной физической нагрузки мощностью 50% от индивидуального PWC 170 в течение 3 мин и в восстановительном периоде через 3 мин отдыха. Мы регистрировали следующие показатели:

- амплитуду реограммы (АРГ) ом;
- реографический систолический индекс (РИ);
- относительный объемный пульс (ООП);
- реографический диастолический индекс (ДСИ) %;
- показатель тонуса сосудов (ПТС) %;
- коэффициент венозного оттока (КВО) %;
- коэффициент асимметрии (КА);
- частота сердечных сокращений (ЧСС) уд/м.

### Результаты исследования

Антропометрические показатели девушек Республики Мордовия существенно не отличались от других регионов России (Калмин О. В., Афанасиевская Ю. С., Самогута О. В., 2009). Длина тела составила 163,95±6,16 см, длина ноги – 83,40±3,86 см, окружность грудной клетки масса – 84,78 ± 6,31 см, окружность талии – 67,67 ± 6,04 см, окружность бедра – 54,24 ± 5,18 см, окружность запястья – 14,59 ± 0,89 см масса тела – 60,20± 9,24 кг.

Средняя величина трохантерного индекса составила 1,96 ± 0,05. При этом 36 девушек имели показатель ТИ < 1,95 (гипоэволютивный и

дисэволютивный типы конституции), 55 девушек – ТИ = 1,95-2,0 (нормэволютивный тип конституции), 18 девушек – ТИ < 2,0 (гиперэволютивный, дисэволютивный и патологический типы конституции). Таким образом, преобладали девушки с низкими значениями трохантерного индекса.

Физическая работоспособность (PWC<sub>170</sub>) девушек составила  $678,33 \pm 87,61$  кгм/мин или

$11,26 \pm 3,18$  кгм/мин/кг, что соответствовало среднему уровню работоспособности у не тренированных девушек (Карпман В. Л., 1987).

В таблице 1 представлены показатели гемодинамики левой голени в покое, после физической нагрузки и через 3 мин восстановительного периода.

Таблица 1

**Показатели РВГ левой голени у девушек в возрасте 18 лет в покое, после физической нагрузки, в восстановительном периоде (M±δ)**

Показатели	В покое	После нагрузки	Восстановление
АРГ (ом)	0,04±0,01	0,05±0,03****	0,04±0,01
РИ	0,37±0,14	0,50±0,33****	0,43±0,17#
ООП	0,62±0,21	0,79±0,37****	0,69±0,26#
ДСИ (%)	55,27±25,38	47,50±20,41	53,32±21,34
ПТС (%)	16,82±4,29	17,55±5,13	17,49±4,57
КВО	27,16±4,05	22,07±3,96	19,75±3,53
ЧСС уд/мин	98,14±14,89	102,21±15,50*	97,33±17,90#

## Примечания

1 знаком \* отмечены статистически значимые различия между показателями в покое и после физической нагрузки

2 знаком # отмечены статистически значимые различия между показателями после физической нагрузки и в восстановительном периоде

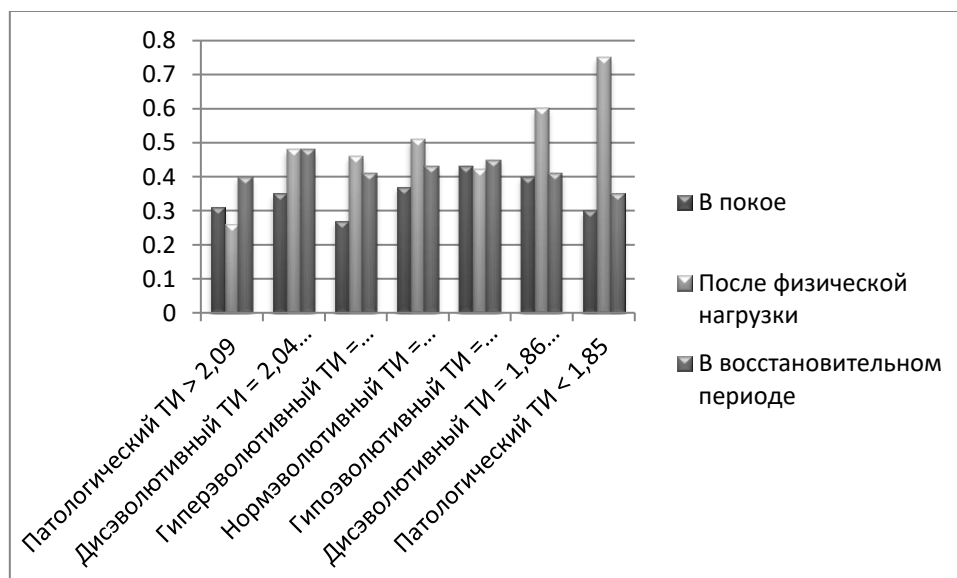
3 здесь: \*# p < 0,05, \*\*## p < 0,01, \*\*\*### p < 0,005–0,002, \*\*\*\*#### p < 0,001

Из таблицы 1 видно, что в показатели АРГ, РИ, ООП после физической нагрузки достоверно увеличивались, показатели ДСИ, ПТС, КВО существенно не изменялись. Затем через 3 мин отдыха происходило восстановление показателей АРГ, РИ, ООП. Такую реакцию гемодинамики левой голени на физическую нагрузку можно оценить как нормальную (Ронкин М. А., Иванов Л. Б., 1997).

Затем мы провели корреляционный анализ антропометрических параметров с показателями гемодинамики левой голени в покое, при физической нагрузке и в ходе восстановительного периода. В покое и в восстановительном периоде наблюдались обратные статистически значимые корреляционные связи показателей ОГК, ОТ, ОБ,

ОЗ и МТ с показателем РИ левой голени. При физической нагрузке наблюдалась статистически значимая обратная корреляционная связь трохантерного индекса с реографическим индексом. Отсюда можно сделать вывод, что трохантерный индекс имеет значение для адаптации системы периферической гемодинамики левой голени к физической нагрузке. В отношении показателя тонуса сосудов и других показателей РВГ левой голени существенных корреляционных связей с антропометрическими параметрами организма выявлено не было.

Девушки с различными эволютивными типами конституции имели разные значения показателей РИ и ПТС, в покое, после физической нагрузки и в восстановительном периоде.



## Примечания

1 по оси абсцисс – конституциональный тип возрастной эволюции организма

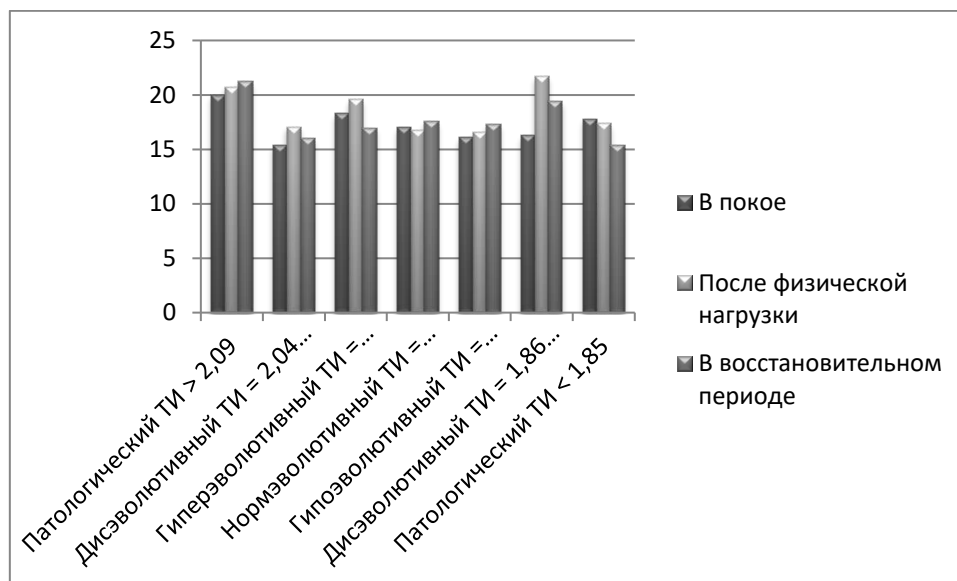
2 по оси ординат – показатель РИ

Рисунок 1 – Зависимость показателя РИ левой голени в покое, после физической нагрузки, в восстановительном периоде от конституционального типа возрастной эволюции организма

Согласно рисунку 1, у девушек со средними значениями трохантерного индекса (нормэволютивный тип конституции) наблюдалась адекватная физиологическая реакция гемодинамики левой голени на однократную дозированную физическую нагрузку. Во-первых, среднее значение исходного значения показателя РИ ( $0,37 \pm 0,14$ ), во-вторых, статистически достоверное увеличение РИ ( $0,51 \pm 0,28$ ) при физической нагрузке ( $p < 0,005$ ), в третьих, через 3 мин отдыха неполное восстановление исходных значений РИ ( $0,43 \pm 0,19$ ).

При отклонении трохантерного индекса от средних значений наблюдались те или иные конституциональные особенности гемодинамических реакций, кроме гиперэволютивного типа конституции, при котором реакция была сходна с нормэволютивным типом конституции.

У девушек с гипозволютивным соматотипом величина показателя РИ в ходе исследования практически не изменялась, такую реакцию гемодинамики левой голени можно оценить как неадекватную. При дисэволютивном типе конституции с ТИ = 2,04-2,08 в периоде отдыха не происходило восстановления исходных значений РИ, а при дисэволютивном типе конституции с ТИ = 1,86-1,91 наблюдалось высокое значение РИ после физической нагрузки  $0,60 \pm 0,40$ . У девушек с патологическим типом конституции с ТИ  $\geq 2,09$  наблюдалось уменьшение показателя РИ при физической нагрузке ( $0,26 \pm 0,07$ ), такую реакцию можно оценить как парадоксальную. У девушек с патологическим типом конституции с ТИ  $\leq 1,85$ , напротив, отмечалось наиболее высокое значение показателя РИ при физической нагрузке ( $0,75 \pm 0,05$ ).



1 по оси абсцисс – конституциональный тип возрастной эволюции организма

2 по оси ординат – показатель ПТС, %

Рисунок 2 – Зависимость показателя ПТС левой голени в покое, после физической нагрузки, в восстановительном периоде от конституционального типа возрастной эволюции организма

Согласно рисунку 2, у девушек с нормэволютивным типом конституции отмечалось умеренное снижение показателя ПТС при физической нагрузке, а затем его восстановление через 3 минуты отдыха. При этом в динамике его величина всегда оставалась в пределах нормальных значений. При отклонении ТИ от средних значений наблюдались различные реакции со стороны показателя ПТС на физическую нагрузку. Следует отметить, что при ряде эволютивных соматотипов (гиперэволютивный, дисэволютивный с ТИ = 1,86-1,91 и патологическом типе конституции с ТИ  $\geq 2,09$ ) при физической нагрузке показатель ПТС

поднимался выше нормальных значений ( $19,60 \pm 5,02$  %,  $21,69 \pm 6,07$  % и  $20,75 \pm 0,91$  %).

## Выводы

В ходе проведенного исследования выявлены конституциональные особенности реакции периферической гемодинамики на физическую нагрузку. Конституциональный подход к изучению гемодинамики показал свою эффективность. Использование трохантерного индекса в качестве критерия оценки индивидуальных конституциональных особенностей человека позволил нам выявить ряд закономерностей и

превалирующих тенденций гемодинамических реакций голени на физическую нагрузку.

Влияние трохантерного индекса и конституционального типа возрастной эволюции организма на объемный кровоток голени проявлялось при физической нагрузке (статистически значимая обратная корреляционная связь трохантерного индекса с реографическим индексом). Кривая зависимости РИ от эволютивной конституции приобретала восходящее направление, то есть при уменьшении величины ТИ наблюдалось увеличение показателя РИ.

В результате чего у девушек патологическом типом конституции с  $ТИ \geq 2,09$  показатель РИ при физической нагрузке уменьшался до  $0,26 \pm 0,07$  (парадоксальная реакция), а у девушек с патологическим типом конституции с  $ТИ \leq 1,85$  увеличивался до  $0,75 \pm 1,05$  (адекватная избыточная реакция).

При средних значениях трохантерного индекса (нормэволютивный тип конституции) наблюдалась адекватная оптимальная реакция гемодинамики голени на физическую нагрузку в виде нормальных исходных показателей РВГ в состоянии покоя, повышения показателей АРГ, РИ, ООП и снижения ПТС при физической нагрузке, восстановления исходных значений показателей в период восстановления через 3 мин отдыха.

При отклонении ТИ от средних значений наблюдались различные реакции со стороны показателя ПТС на физическую нагрузку. Следует отметить, что при ряде эволютивных соматотипов (гиперэволютивный, дисэволютивный с  $ТИ = 1,86-1,91$  и патологическом типе конституции с  $ТИ \geq 2,09$ ) при физической нагрузке показатель ПТС поднимался выше нормальных значений ( $19,60 \pm 5,02$  %,  $21,69 \pm 6,07$ % и  $20,75 \pm 0,91$ %). Перечисленные нами закономерности гемодинамических реакций на физическую нагрузку имеют большое значение в плане расширения наших знаний об адаптационных

реакциях организма, профилактике заболеваний сосудов нижних конечностей.

### Литература

Васильченко, Г. С. Сексопатология / Г. С. Васильченко, Агаркова С. Г., Агарков С. Г. и др.: справочник. – М. : Медицина, 1990. – 576 с.

Грицук, А. Д. Изменения периферической гемодинамики у юношей 18-22 лет в условиях физических нагрузок различной мощности / А. Д. Грицук // Успехи современного естествознания. – 2006. – №5. – С. 60-61.

Елизарова, С. Н. Особенности приспособительных реакций кровообращения и мышц конечностей к физической нагрузке у спортсменов с различной направленностью тренировочного процесса (автореф. дис. ... канд. биол. наук) / Светлана Николаевна Елизарова. – Курган, 2002. – 33 с.

Калмин, О. В. Сравнительная характеристика уровня физического развития юношей и девушек Краснодарского Края по данным антропометрических исследований / О. В. Калмин, Ю. С. Афанасиевская, А. В. Самотуга // Астраханский медицинский журнал. – 2009. Т. 4. – № 2. – С. 6-16.

Науменко, А. И. Основы электроплетизмографии / А. И. Науменко, В. В. Скотников. – Л.: Медицина, 1975. – 216 с.

Ронкин, М.А. Реография в клинической практике / М. А. Ронкин, Л. Б. Иванов. – М.: Медицина, 1997. – 403с.

Штефко, В. Г. Схемы клинической диагностики конституциональных типов / В. Г. Штефко, А. Д. Островский. – М. : Биомедгиз, 1929. – 79 с.

Щанкин, А. А. Конституциональные особенности реакции центральной гемодинамики девушек на физическую нагрузку // А. А. Щанкин, О. А. Кошелева // Пермский медицинский журнал. – 2011. – Т. 28. – № 6. – С. 115-119.



# ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

UDC 66.081.63.

## DEPENDENCE OF PERMEABILITY AND SELECTIVITY OF ULTRAFILTRATION MEMBRANES ON HYDROTHERMAL SiO<sub>2</sub> NANOPARTICLES.

Potapov<sup>1</sup>V.V., Gorev<sup>1</sup>D.S., Kudrinsky<sup>2</sup>A.A.

<sup>1</sup>Scientific and Research Geotechnological Center of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Petropavlovsk-Kamchatsky

<sup>2</sup>Chemical Faculty of Lomonosov Moscow State University, Moscow

DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2023.4.109.1859

Experiments on membrane concentration of hydrothermal nanosilicon were carried out, stable aqueous sols with a final SiO<sub>2</sub> content of 150 g/dm<sup>3</sup> were obtained. The experimental values of the permeability and selectivity of the ultrafiltration membrane were statically processed at different degrees of concentration of SiO<sub>2</sub> nanoparticles. The contents of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> cations, Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> anions and total salinity (in terms of electrical conductivity) in the initial hydrothermal solution, concentrated ash and filtrate were determined. The diameters and zeta potentials of the surface of SiO<sub>2</sub> nanoparticles were measured. The stability of the SiO<sub>2</sub> sol has been established for 12 months. The applications of hydrothermal sol SiO<sub>2</sub> are justified.

**Keywords:** hydrothermal solution, sol of SiO<sub>2</sub> nanoparticles, permeability, selectivity, diameter and zeta potential of SiO<sub>2</sub> nanoparticles.

Membrane processes, primarily ultrafiltration and microfiltration, are widely used to solve problems of separation of macromolecules of proteins, proteins, colloidal particles of inorganic and organic substances [1-6] – pigments, minerals and clays [5-8], latex particles [9], microorganisms (bacteria, viruses) [3]. Separation for the purpose of purification, concentration and separation of fractions with different molecular weights is carried out in suspensions [10-14], solutions [15-19], also in sols of particles [19-25], including concentrated ones.

Membrane processes are used to remove or concentrate metal nanoparticles (Ag, Cu) [22, 23, 24], metal oxides and semiconductors (TiO<sub>2</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>) [25-34], humic acid molecules, high molecular weight organic compounds [2].

Removal of Ag nanoparticles with an average diameter of 8.3 nm from dilute aqueous sols with a content of 2.7 mg/dm<sup>3</sup> was performed by ultrafiltration at different values of transmembrane pressure TMP, the amount of electrolyte added and, accordingly, the ionic strength of the aqueous medium, under conditions with forced pre-mixing [22]. The growth rate of the sediment layer on the membrane layer and its effect on the filtration rate have been established.

In [25], the application of ultrafiltration for the separation of TiO<sub>2</sub> oxide nanoparticles with average diameters of 30 nm and a specific surface area of 50 m<sup>2</sup>/g in aqueous suspensions with a content of 0.1-1.0 wt. % is considered. The effectiveness of ultrafiltration for the task of purification of aqueous suspension from TiO<sub>2</sub> nanoparticles was evaluated based on the study of the effect on membrane permeability of such parameters as: nanoparticle concentration, pH, membrane layer flow rate, transmembrane pressure, dose of CaCl<sub>2</sub> coagulant introduced to enlarge TiO<sub>2</sub> nanoparticles, and the pore parameter of the membrane layer MWCO = 30 and 50 kD (minimal weight cut off).

Experiments on the removal of SiO<sub>2</sub> nanoparticles with an average diameter of 28 nm from single aqueous

suspensions with a content of 0.14 wt. % = 1.4 g/dm<sup>3</sup> were performed in [34]. SiO<sub>2</sub> aqueous suspensions were considered as model media for wastewater from the ceramic and microelectronic industries. Ultrafiltration cellulose membranes with MWCO parameters of 10 and 100 kD were tested. The values of the permeability of the membrane layer G and the selectivity of φS for SiO<sub>2</sub> nanoparticles, the rate of growth of the mass of deposits on the membrane layer, the resistance of the sediment layer at different values of TMP (0.04; 0.08; 0.3 MPa) and MWCO were determined. The greatest efficiency was achieved in the case of using membranes with a smaller pore diameter (MWCO = 10 kD) under the condition of preliminary mixing. Since the diameters of SiO<sub>2</sub> nanoparticles were comparable to the pore diameters of the membrane layer, the membranes having the parameter MWCO = 100 kD were mainly subjected to internal contamination due to pore clogging by individual SiO<sub>2</sub> nanoparticles and due to aggregation of small SiO<sub>2</sub> nanoparticles in the pore structure. Membranes with the parameter MWCO = 10 kD had a pore diameter significantly smaller than the diameters of nanoparticles, and were characterized by contamination only due to the formation of deposits on the membrane layer.

The use of ultrafiltration and microfiltration membranes for the centering of SiO<sub>2</sub> nanoparticles is considered in technologies for the production of aqueous sols with a content of 10-40 wt. % based on a precursor - an aqueous solution of alkali metal silicate (Na<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub>) [35, 36, 37]. Ultrafiltration and microfiltration membranes are used to separate nanoparticles of precipitated SiO<sub>2</sub> after acidification of an aqueous solution of alkali metal silicate [38].

With respect to SiO<sub>2</sub> nanoparticles formed as a result of polycondensation of orthosilicic acid (OCC) molecules, two tasks arise: removal of geothermal power plants (GeoPP) for the purification of the liquid phase of the coolant and concentration for the

production of stable  $\text{SiO}_2$  aqueous sols. The hydrothermal solution differs in the range of temperature values, the initial concentration of  $\text{SiO}_2$ , pH, the ratio of the contents of the leading cations and anions –  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$  – to the content of  $\text{SiO}_2$ , the ionic strength and the distribution of  $\text{SiO}_2$  nanoparticles by diameter. To solve these problems, a preliminary assessment of the effectiveness of the main membrane processes is required: microfiltration, ultrafiltration and reverse osmosis. A comparative study of membrane processes should be carried out taking into account the parameters: TMP, MWCO,  $G$ ,  $\varphi_s$  under conditions of formation of deposits on the membrane layer.

$\text{SiO}_2$  sols and nanopowders are classified as forms of amorphous silica that have the greatest application in various industries [39-42].  $\text{SiO}_2$  sols and nanopowders with medium nanoparticle diameters are distinguished by the possibility of high-tech applications and a high price level.

The aim of our work was to study the parameters of the ultrafiltration membrane concentration of hydrothermal  $\text{SiO}_2$  sols, which are an independent product and at the same time the basis for the production of  $\text{SiO}_2$  nanopowders and sol-gel synthesis products.

Membrane processes, primarily ultrafiltration and microfiltration, are widely used to solve problems of separation of macromolecules of proteins, proteins, colloidal particles of inorganic and organic substances – pigments, minerals and clays, latex particles, microorganisms (bacteria, viruses). Separation for the purpose of purification, concentration and separation of fractions with different molecular weights is carried out in suspensions, solutions, and also in sols of particles, including concentrated ones. Membrane processes are used to remove or concentrate metal nanoparticles (Ag, Cu), metal oxides and semiconductors ( $\text{TiO}_2$ ,  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ,  $\text{SiO}_2$ ), humic acid molecules, high molecular weight organic compounds.

Purification of the liquid phase of the GEPP coolant from  $\text{SiO}_2$  nanoparticles allows solving the problem of solid deposits in wells and heating equipment and obtaining additional amounts of thermal and electrical energy. Membrane concentration of nanoparticles ensures the production of an additional product – stable  $\text{SiO}_2$  aqueous sols.  $\text{SiO}_2$  sols can be considered as potential sources for the production of gels and nanopowders [43]. Sols, gels, nanopowders are the basis for the production of various products: thin films of sol-gel transition, glasses, SiC, ceramic molds based on sols and nanopowders, microfiltration and ultrafiltration membranes, aerogels, heat insulators, optically active materials modified with metal nanoparticles, growth stimulators of agricultural plants, medical preparations. With the help of  $\text{SiO}_2$  nanoparticles of sols and nanopowders having a high and chemically active surface, it is possible to purposefully influence the nanostructure of Portland cement concretes. Concretes modified with hydrothermal nanosilicon, with improved mechanical characteristics, abrasive properties, increased water resistance, frost resistance, sulfate resistance, can be

used in conditions of cold, seawater, climatic and ice load. Modified concretes have prospects of application not only for the construction of civil and industrial buildings, highways, but also berthing structures and drilling platforms [44-46].

Currently, the production of hydrothermal nanosilicon, which is a new type of amorphous silica, is developing in the fields of the USA, Italy, Japan, New Zealand, Iceland [47-51]. To extract different forms of silica, coagulation, flocculation, filtration through a suspended sorbent layer are used [47-51]. For the production of aqueous silica sols, the most promising method is membrane concentration using ultra and microfiltration [51].

#### Materials and methods.

Experiments on the membrane concentration of the separator were carried out at the sites of the operating stations - Mutnovskaya GEOHPP and Verkhne-Mutnovskaya GEOHPP. Productive wells of the Mutnovskaya GEPP with a capacity of 50 MW bring to the surface a coolant in the form of a steam–water mixture (PVS) with a mass vapor content of 0.1 - 0.2. In the separators of the first and second lines at a pressure of 0.8 MPa and a temperature of 170.4 °C, the PVS is divided into a steam phase, which is fed to turbines for generating electricity, and a liquid phase (separator). The total silica content in the separator is 650 – 820 mg/kg.

Silica is formed in a supersaturated solution when it is brought to the surface from molecules of orthosilicic acid (OCC), which comes as a result of chemical interaction of the hydrothermal solution with aluminosilicate minerals of rocks in the depths of deposits. When the solution rises to the surface through productive wells and the temperature decreases, the solution becomes supersaturated and polycondensation and nucleation of OCC molecules take place in it, leading to the formation of spherical silica nanoparticles with diameters of 5-100 nm or more. In addition to silica, there are ions of dissolved salts in the solution. The total silica content in the initial hydrothermal solution, concentrate and filtrate samples was determined by the yellow-molybdenum Muller method.

The concentration of the main cations and anions in the ash, filtrate and initial solution was determined by the methods of M-03-505-119-03 and PNDF 14.1:2.95-97. Method M-03-505-119-03 (for  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), the atomic absorption method was implemented on the AA-6300 spectrophotometer, according to the PNDF 14.1:2.95-97 method, the contents of the components were titrated.

The results of determining the particle diameter in concentrated hydrothermal ash with a  $\text{SiO}_2$  content of 150 g/dm<sup>3</sup> were obtained using a Zetasizer device (Malvern, Pananalytic, USA) designed to measure the particle size of dispersed systems from fractions of a nanometer to several micrometers in diameter using dynamic light scattering (DLS) technology. The instrument complex is also used to analyze the mobility and charge of particles (zeta potential) using the electrophoretic light scattering (ELS) method. Before the DLS and ELS determinations, the concentrate

samples were diluted to a SiO<sub>2</sub> content of 0.5 g/dm<sup>3</sup> with a buffer medium that allowed the pH value to be maintained at the level of 8.0-9.0.

**Results of membrane concentration.**

To obtain concentrated hydrothermal silica sols, a membrane process – ultrafiltration - has been studied. A baromembrane module with Raifil UOF-3B ultrafiltration cartridges (Netherlands) has been tested. The diaphragm cartridge consists of a cylindrical body. A bundle of capillary fibers is coaxially located inside the housing.

Technical characteristics of the ultrafiltration membrane: dimensions - 90x1106 mm, inner/outer diameter of the fiber - 0.6/ 1.1 mm, pore size - 0.03 microns, minimum weight cut off parameter - 100-150 kDa, filter surface area - 8 m<sup>2</sup>.

At the first stage of concentration, a dead-end filtration scheme was used, at the third stage - a tangential filtration scheme at a temperature of 18-20 °C.

Initial parameters of the hydrothermal solution: density ρ = 1000 g/dm<sup>3</sup>, SiO<sub>2</sub> content = 0.5 g/dm<sup>3</sup>, pH=8.4, salinity TDS = 664 mg/dm<sup>3</sup>.

The parameters recorded during the experiment for concentrating the hydrothermal solution of the Mutnovskaya GEPP on a membrane UV filter are shown in Table 1, where: Q<sub>f</sub> is the capacity of the filtrate unit, P is the pressure at the inlet to the filter cartridge, G = Q<sub>f</sub>/S is the permeability of the membrane layer, m<sup>3</sup>/m<sup>2</sup> · h, S is the total surface of the membrane layer in the filter cartridge, m<sup>2</sup>, G<sub>p</sub> = Q<sub>f</sub>/S·ΔP, relative permeability of the membrane layer, m<sup>3</sup>/m<sup>2</sup> · h · MPa, ΔP –transmembrane pressure – pressure drop on the membrane layer, TDS<sub>k</sub> – salt content of the concentrate, TDS<sub>f</sub> – salt content of the filtrate, ρ<sub>k</sub> – mass density of concentrate, ρ<sub>f</sub> – filtrate density, φ<sub>SiO<sub>2</sub></sub> – selectivity for silica, calculated by formula 1:

$$\varphi_{SiO_2} = (\varphi_{SiO_2k} - \varphi_{SiO_2\phi}) / \varphi_{SiO_2k} \quad (1)$$

φ<sub>TDS</sub> – selectivity for ions of dissolved salts, calculated by formula 2:

$$\varphi_{TDS} = (\varphi_{TDSk} - \varphi_{TDS\phi}) / \varphi_{TDSk} \quad (2)$$

Taking into account the fact that the hydrothermal solution is multicomponent, and unlike the traditional technology for the production of aqueous sols based on sodium silicate contains, in addition to Na<sup>+</sup> cations, the main ions K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, in the approximation of equilibrium with membrane separation, the salt content in the TDSS sol solution and on the surface of SiO<sub>2</sub> TDS<sub>SiO<sub>2</sub></sub> nanoparticles was estimated by the Donnan equation. experimental values of salt content in concentrate and filtrate TDS<sub>k</sub>, TDS<sub>f</sub>:

$$\frac{TDS_{SiO_2} + TDS_S}{TDS_{\phi}} = \frac{TDS_{\phi}}{TDS_S} \quad (3)$$

$$TDS_S = \frac{TDS_{\phi}^2}{(TDS_{SiO_2} + TDS_S)} = \frac{TDS_{\phi}^2}{TDS_k} = TDS_{\phi} \cdot \frac{TDS_{\phi}}{TDS_k} \quad (4)$$

$$TDS_{SiO_2} = TDS_k - TDS_S \quad (5)$$

According to the SiO<sub>2</sub> content and salinity in the concentrate and filtrate samples, the selectivity of the membranes for silica and dissolved salt ions was determined depending on the filtration time, the selectivity of the membranes for dissolved salt ions from the TDS salinity in the concentrate (Table 1). The permeability of the membranes decreased over time and with an increase in the SiO<sub>2</sub> content in the concentrate. At the same time, selectivity for silica and salt ions increased, which can be explained by the formation of a gel layer on the membrane surface. The SiO<sub>2</sub>/TDS ratio increased with increasing SiO<sub>2</sub> content in the concentrate.

Table 1.

**Parameters determined during the experiment on a membrane UV filter. 1st stage. ρ<sub>f</sub>= 1000 g/dm<sup>3</sup>, pH=8.4**

t, min	P, MPa	Q <sub>φ</sub> , m <sup>3</sup> /h	G, m <sup>3</sup> /m <sup>2</sup> · h	G <sub>p</sub> , m <sup>3</sup> /m <sup>2</sup> · h · MPa	ρ <sub>k</sub> , g/dm <sup>3</sup>	C <sub>k</sub> SiO <sub>2</sub> , g/dm <sup>3</sup>	C <sub>φ</sub> SiO <sub>2</sub> , g/dm <sup>3</sup>	TD S <sub>k</sub> , ppm	TDS φ, ppm	TDS <sub>k</sub> , mg/dm <sup>3</sup>	φ <sub>TDS</sub>	φ <sub>SiO<sub>2</sub></sub>	m <sub>s</sub> = [SiO <sub>2</sub> ]/TDS	1/m <sub>s</sub>
0	0.4	0.559	0.070	0.175	1000	0.5	0.5	724	675	724.00	0.07	0.00	0.69	1.45
15	0.4	0.45	0.056	0.141	1015	28	0.5	774	675	785.61	0.14	0.09	35.64	0.03
30	0.4	0.44	0.055	0.138	1015	28	0.5	774	675	785.61	0.14	0.09	35.64	0.03
45	0.4	0.44	0.055	0.138	1012	25	0.5	770	675	779.24	0.13	0.09	32.08	0.03
60	0.4	0.44	0.055	0.138	1012	25	0.5	770	675	779.24	0.13	0.09	32.08	0.03

The resulting sol was further concentrated on an ultrafiltration membrane unit with lower productivity – Stage 2 (Table 2). The permeability of the membranes decreased depending on the SiO<sub>2</sub> content in the

concentrate (Fig. 1, 2). At the same time, selectivity for silica and salt ions increased, which can be explained by the formation of a gel layer on the membrane (Fig. 3, 4, 5). The ratio m<sub>s</sub>= SiO<sub>2</sub>/TDS increased with an

increase in the SiO<sub>2</sub> content in the concentrate (Fig. 6),  
and the inverse parameter (1/m<sub>s</sub>) decreased (Fig. 7).

Table 2.

**Parameters. recorded during the experiment of ultrafiltration membrane concentration. the 2nd stage.**

**P<sub>f</sub>= 1000 g/dm<sup>3</sup>. C<sub>ф</sub> SiO<sub>2</sub>= 0.5 g/dm<sup>3</sup>. pH=8.43**

t, min	P, MPa	G <sub>p</sub> , M <sup>3</sup> /M <sup>2</sup> ·ч·MPa	ρ <sub>k</sub> , g/dm <sup>3</sup>	C <sub>k</sub> SiO <sub>2</sub> , g/dm <sup>3</sup>	m <sub>s</sub> = [SiO <sub>2</sub> ]/TDS	1/m <sub>s</sub>
0	0.11	2.61	1001	4	6.02	0.17
15	0.11	2.50	1002	7	10.44	0.10
30	0.11	1.88	1003	9	13.06	0.08
45	0.11	1.94	1004	11	15.61	0.06
60	0.11	1.91	1005	13	18.77	0.05
75	0.11	1.89	1006	16	23.53	0.04
90	0.11	1.88	1007	18	25.98	0.04
105	0.11	1.63	1010	22	31.52	0.03
120	0.11	1.56	1011	24	33.77	0.03
135	0.11	1.50	1012	25	35.29	0.03
150	0.11	2.19	1013	26	35.30	0.03
165	0.11	1.69	1015	28	37.58	0.03
180	0.11	1.50	1017	31	40.86	0.02
195	0.11	1.50	1020	37	48.56	0.02
210	0.11	1.44	1022	41	53.56	0.02
225	0.11	1.38	1025	44	55.32	0.02
240	0.11	1.00	1027	47	58.67	0.02
255	0.11	2.50	1029	49	60.97	0.02
270	0.11	1.56	1030	51	62.68	0.02
285	0.11	1.46	1035	57	69.62	0.01
300	0.11	1.36	1040	64	75.14	0.01
315	0.11	1.25	1044	69	80.502	0.012
330	0.11	1.17	1051	79	90.453	0.011
345	0.11	1.15	1055	86	97.742	0.010
360	0.11	1.15	1060	94	105.445	0.009
375	0.11	1.04	1070	113	114.418	0.009
390	0.11	0.99	1075	125	125.843	0.008
405	0.11	0.95	1082	140	139.279	0.007
420	0.11	0.94	1085	150	147.230	0.007

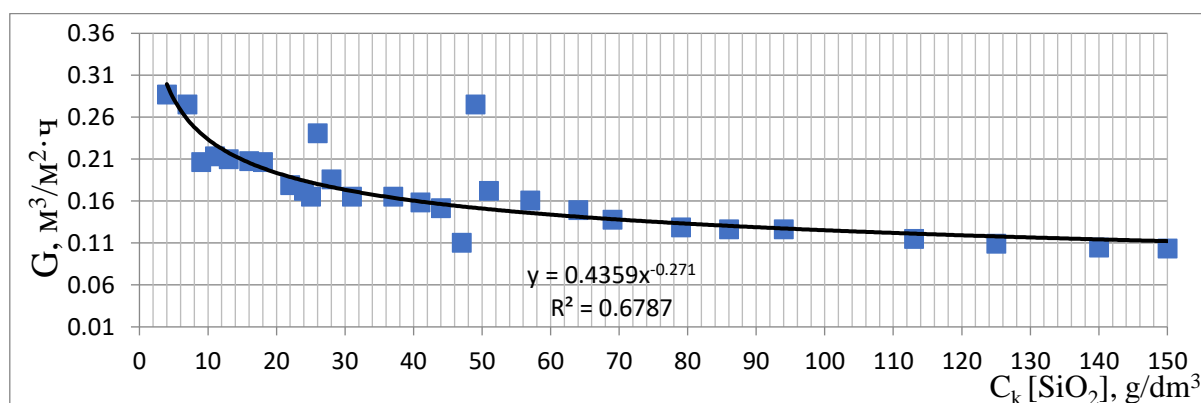


Figure 1. Membrane permeability depending on the SiO<sub>2</sub> content in the concentrate. the 2nd stage.

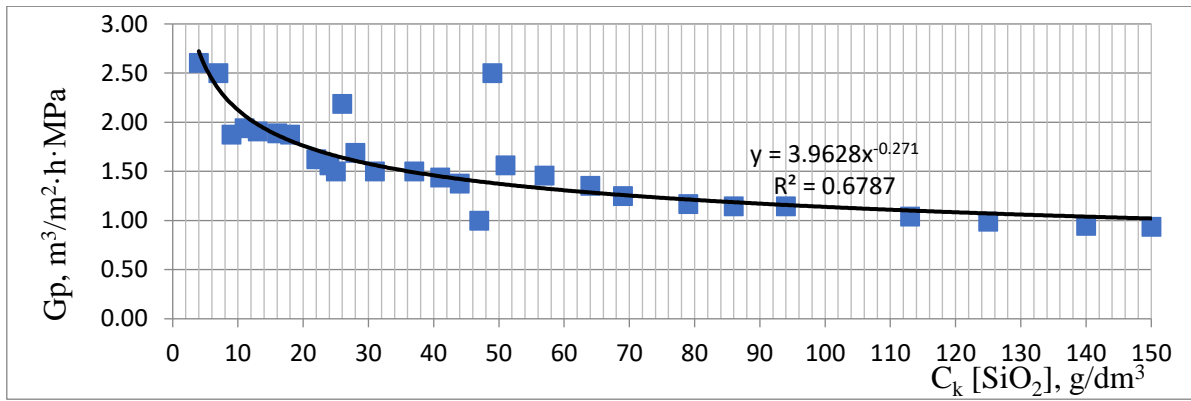


Figure 2. Membrane permeability depending on the SiO2 content in the concentrate. the 2nd stage.

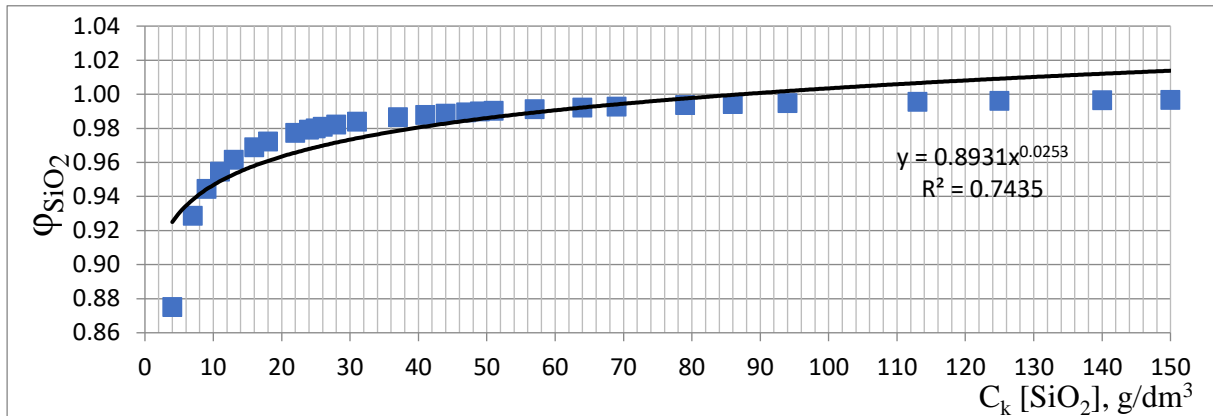


Figure 3. Selectivity of silicon dioxide membranes depending on the SiO2 content in the concentrate. the 2nd stage.

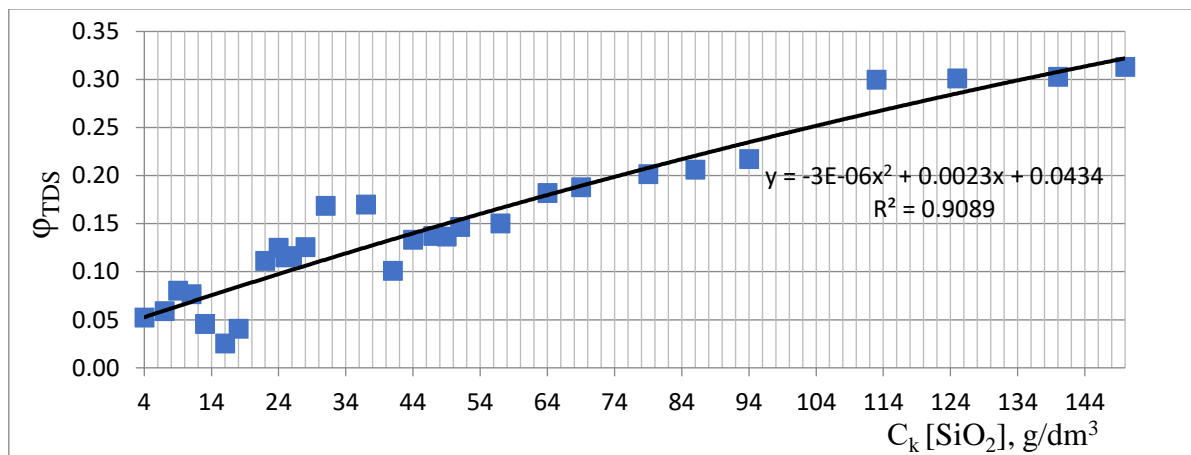


Figure 4. Selectivity of membranes for salt ions depending on the SiO2 content in the concentrate. the 2nd stage.

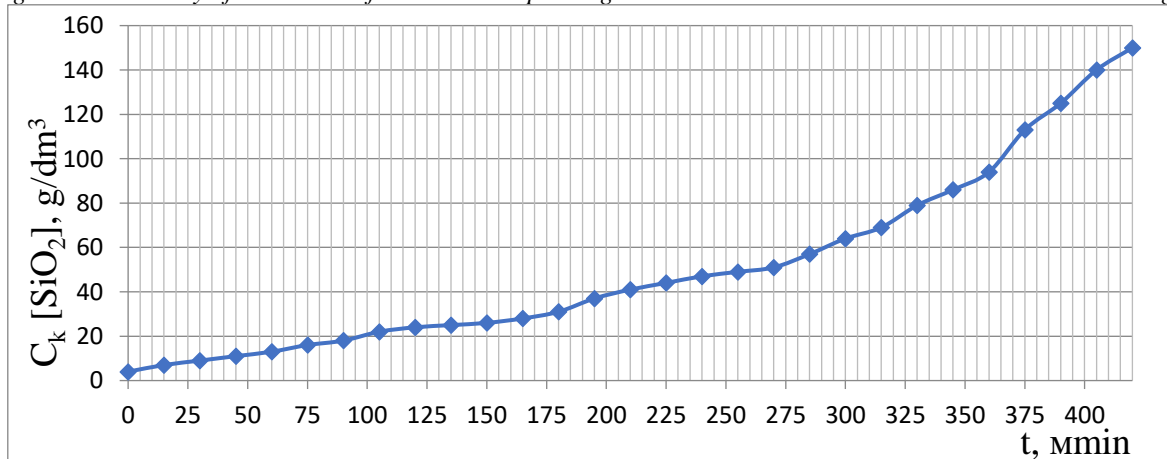


Figure 5. SiO2 content in concentrate depending on time. the 2nd stage.

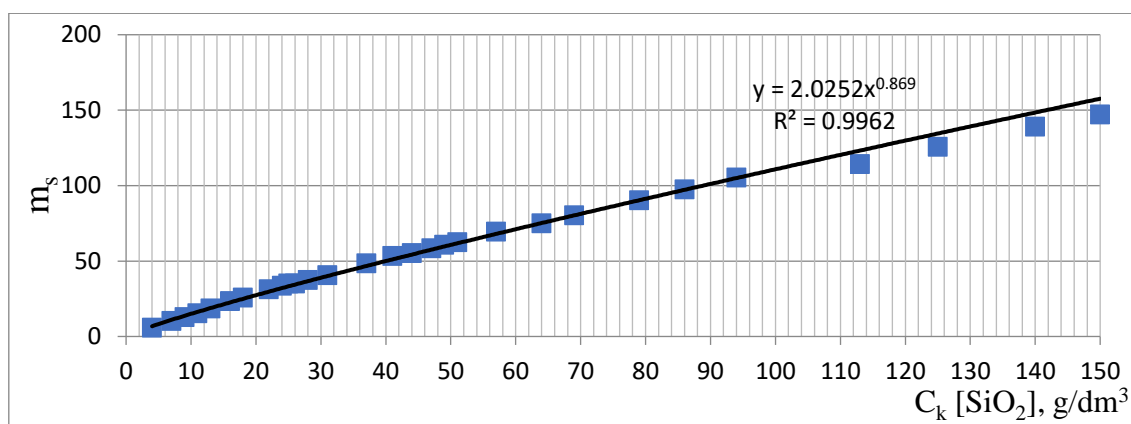


Figure 6. The ratio of silica concentration to the content of salt ions  $m_s = TDS (SiO_2/TDS)$  depending on the increase in  $SiO_2$  content in the concentrate. the 2nd stage.

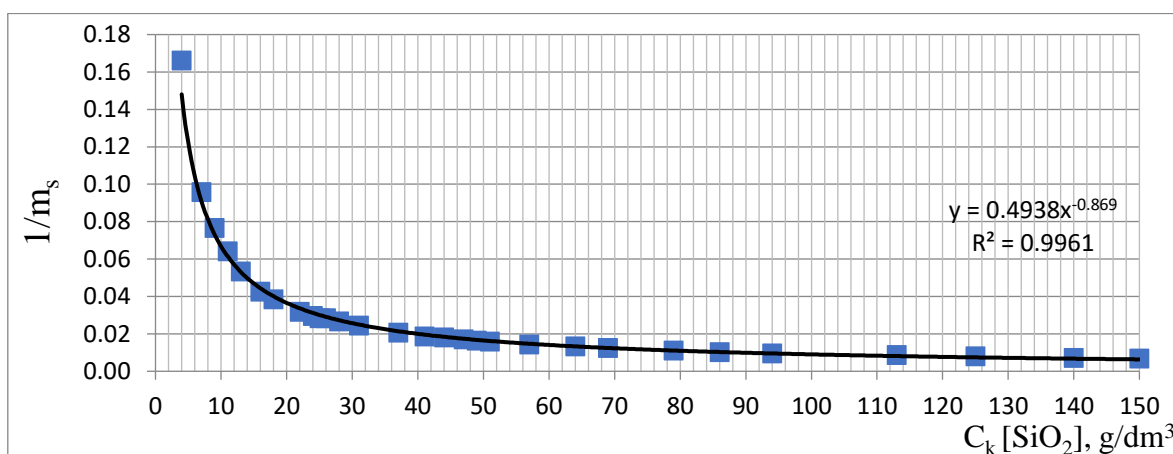


Figure 7. Ratio  $1/m_s$  depending on the  $SiO_2$  content in the concentrate. the 2nd stage.

The density, total salinity of the concentrate and filtrate increased over time according to a stronger than linear dependence.

Due to the fact that the selectivity for  $SiO_2$  particles was high – 0.8-1.0, and the selectivity for electrolyte ions was in the range of 0.08-0.3, using membrane concentration it was possible to obtain

samples of stable sols with a high value of the parameter  $m_s = SiO_2/TDS = 147.2$  at a  $SiO_2$  content in the ash of  $150 g/dm^3$ . The contents of the main cations and anions in the initial hydrothermal solution, the final concentrate with a  $SiO_2$  content of  $150 g/dm^3$  and the integral filtrate are shown in Table 3.

Table 3.

**Salinity in concentrate, filtrate, sol solution and on the surface of  $SiO_2$  nanoparticles.**

TDS <sub>k</sub> , ppm	TDS <sub>f</sub> , ppm	TDS <sub>k</sub> , mg/dm <sup>3</sup>	TDS <sub>s</sub> , mg/dm <sup>3</sup>	TDS <sub>SiO<sub>2</sub></sub> , mg/dm <sup>3</sup>
664	630	0.66	597.14	67.52
669	631	0.67	593.97	76.37
687	634	0.69	583.34	105.72
702	651	0.70	601.30	103.51
689	661	0.69	630.98	61.46
676	663	0.68	646.37	33.68
688	665	0.69	638.30	54.52
691	621	0.70	552.57	145.34
703	623	0.71	546.10	164.64
700	628	0.71	556.73	151.67
727	652	0.74	577.23	159.22
734	653	0.75	572.35	172.66
746	633	0.76	528.14	230.54
747	635	0.76	529.21	232.73
749	690	0.77	621.96	143.51
776	692	0.80	602.04	193.36
780	694	0.80	601.25	199.81

781	697	0.80	604.50	199.15
790	698	0.81	598.75	214.95
791	700	0.82	598.52	220.16
819	703	0.85	580.22	271.54
821	703	0.86	576.59	280.53
831	706	0.87	570.70	302.68
834	708	0.88	569.70	310.17
841	709	0.89	563.89	327.57
923	711	0.99	511.86	475.75
924	715	0.99	514.67	478.63
929	724	1.01	521.48	483.70
939	725	1.02	515.92	502.90

During membrane separation, as a result, the bulk of the ions were concentrated in the surface layer of SiO<sub>2</sub> nanoparticles (Table 4). The salinity in the TDSS sol solution became lower than in the surface layer of TDS<sub>SiO<sub>2</sub></sub> nanoparticles and lower than in the TDS<sub>f</sub> filtrate. Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> cations were mainly concentrated in the sol solution and the surface layer of nanoparticles, while the degree of concentration of K<sup>+</sup> cations was higher than that of Na<sup>+</sup> cations when

compared with the initial hydrothermal solution (Tables 3, 4).

The height of the peak of the distribution of the number of SiO<sub>2</sub> particles by diameter, established by the method of dynamic light scattering, falls on the value  $d_{\text{num}} = 4.5$  nm (Fig. 8), the height of the peak of the distribution of the fraction of the volume of particles by diameter - on the value  $d_{\text{vol}} = 5.3$  nm (Fig. 9). The average zeta potential of the surface of nanoparticles is  $-32, 3$  mV (fig. 10).

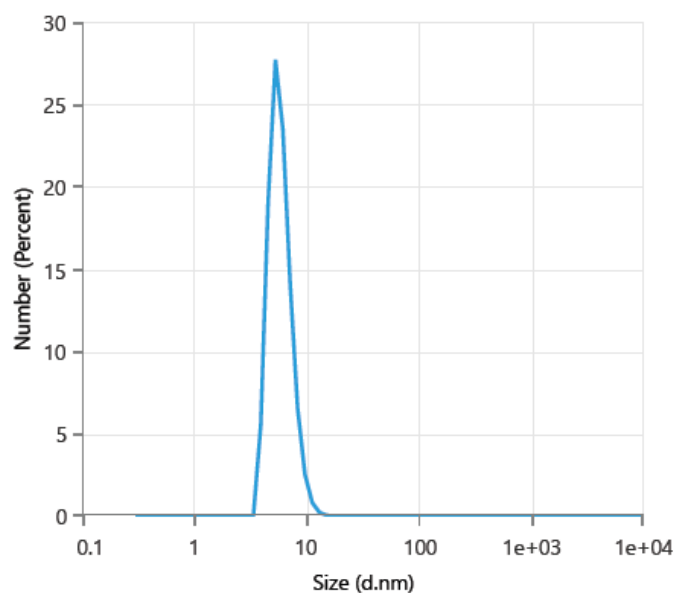


Figure 8. Distribution of nanoparticles by diameter  $d_{\text{number}} = 4.5 \pm 0.3$  nm – the average diameter by the number of particles. Sample UV-150.



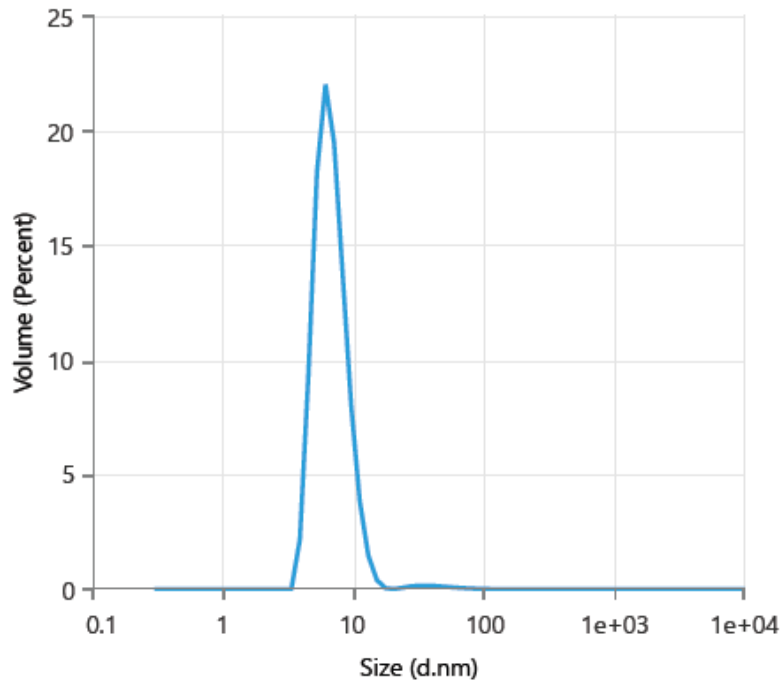


Figure 9. Distribution of nanoparticles by diameter  $d_{vol} = 6.2$  nm – average diameter by volume. Sample UV-150.

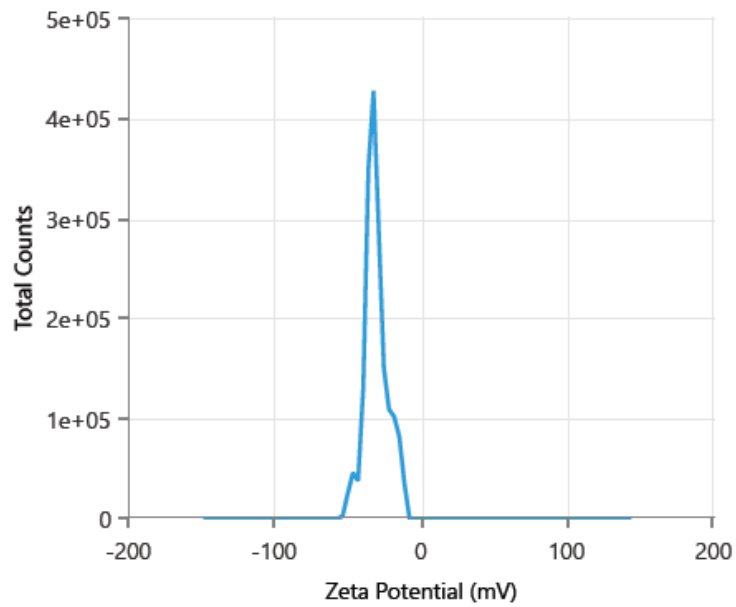


Figure 10. The results of electrophoretic light scattering by determining the zeta potential of the particle surface are  $\zeta_m = (-32.3)$  mV. UV-150 sample

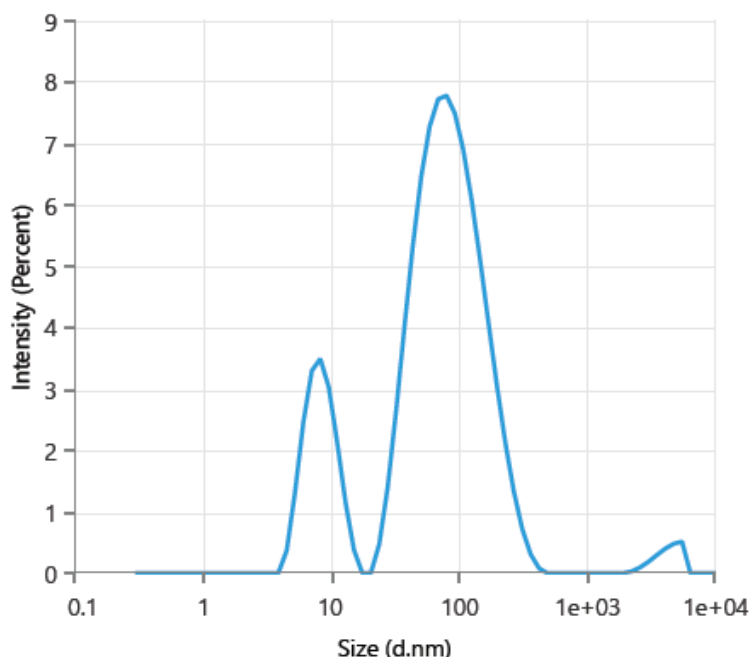


Figure 11. Dependence of the light scattering intensity of nanoparticles on the diffusion coefficient according to MADLS technology. Sample UV-150.

### Conclusions

The permeability of the membranes decreased over the filtration time, while the selectivity for silica and electrolyte ions increased, which can be explained by the formation of a gel layer on the membrane layer. Due to the fact that the selectivity for SiO<sub>2</sub> particles was high, and the selectivity for electrolyte ions was low, using ultrafiltration membrane concentration, it was possible to obtain samples of stable sols with a high value of the parameter  $m_s = \text{SiO}_2/\text{TDS} = 105.44$ , and, accordingly, with a low value of the inverse parameter  $(1/m_s) = 0.17-0.009$  with a SiO<sub>2</sub> content in ash of 150 g/dm<sup>3</sup>. SiO<sub>2</sub> nanoparticles in the ash during membrane concentration remained stable due to the absence of accumulation of ions of dissolved salts as membrane concentration and an increase in the proportion of SiO<sub>2</sub> relative to the concentration of ions -  $m_s = \text{SiO}_2/\text{TDS} = 105.44$ . The peculiarity of membrane separation in hydrothermal ash was that, as a result, the bulk of the cations were concentrated in the surface electric layer SiO<sub>2</sub> nanoparticles. The salt content in the TDSS sol solution became lower than in the surface layer of TDS<sub>SiO<sub>2</sub></sub> nanoparticles and lower than in the TDS<sub>f</sub> filtrate. Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> cations were mainly concentrated in the sol solution and the surface layer of nanoparticles, while the degree of concentration in the ash when compared with the initial hydrothermal solution for K<sup>+</sup> cations – about 10 was significantly higher than for Na<sup>+</sup> cations – about 4-5. At relatively low concentrations of electrolyte ions, the ionic strength of SiO<sub>2</sub> aqueous sol increased insignificantly, the consequence of this was the absence of developed coagulation, gelation and enlargement of nanoparticle sizes as membrane concentration: the average diameter of nanoparticles in the initial hydrothermal solution differed little from the value in concentrated ash: the peaks of the distributions of the number of particles and

volume fell on the diameter values in the range of 6.2 nm.

### References

1. Bowen R., Jenner F. Dynamic ultrafiltration model for charged colloidal dispersions: a Wigner-Seitz cell approach. *Chem. Eng. Sci.* 1995. 50. pp. 1707-1736.
2. Belfort G., Davis R. H. and Zydney A. L. The behavior of suspensions and macromolecular solutions in crossflow microfiltration. *J. Membr. Sci.* 1994. 96. pp. 1-58.
3. Li X.Z., Zhao Y.G. Advanced treatment of dyeing wastewater for reuse. *Wat. Sci. Tech.* 1999. 39. 10-11 pp. 249-255.
4. Lohwacharin J., Oguma K., Takizawa S.. Ultrafiltration of natural organic matter and black carbon: factors influencing aggregation and membrane fouling. *Water Res.* 2009. 43. pp. 3076-3085.
5. Turker M., Hubble J. Membrane fouling in a constant flux ultrafiltration cell. *J. Membr. Sci.* 1987. 34. pp. 267-281.
6. Schefer A.I., Schwicker U., Fischer M.M., Fane A.G., Waite T.D.. Microfiltration of colloids and natural organic matter. *J. Membr. Sci.* 2000. 151. pp. 151-172.
7. Zhong Z., Li W., Xing W., Xu N. Crossflow filtration of nanosized catalysts suspension using ceramic membranes, *Sep. Purif. Technol.* 2011. 76. pp. 223-230.
8. Limayem I., Charcosset C., Fessi H., Purification of nanoparticles suspensions by a concentration/diafiltration process, *Sep. Purif. Technol.* 2004. 38. pp. 1-9.
9. Tishchenko G., Hilke R., Albrecht W., Schauer J., Luetzow K., Pientka Z., Bleha M. Ultrafiltration and microfiltration membranes in latex purification by

- diafiltration with suction. *Sep. Purif. Technol.* 2002. 30. pp. 57–68.
10. Lohwacharin J., Takizawa S. Effects of nanoparticles on the ultrafiltration of surface water. *J. Membr. Sci.* 2009. 326. pp. 354–362.
11. Kim K.J., Fane A.G., Fell C.J.D., Quantitative microscopic study of surface characteristics of ultrafiltration membranes. *J. Membr. Sci.* 1990. 54. pp. 89–102.
12. Bacchin P., Espinasse B., Bessiere Y., Fletcher D., Aimar P., Numerical simulation of colloidal dispersion filtration: description of critical flux and comparison with experimental results. *Desalination.* 2006. 192. pp. 74–81.
13. Chang D.-J., Hsu F.-C., Hwang S.-J. Steady state permeate flux of cross-flow microfiltration. *J. Membr. Sci.* 1995. 98. pp. 97–106.
14. Elzo D., Huisman I., Middelink E., Gekas V. Charge effects on inorganic membrane performance in a cross-flow microfiltration process. *Colloids Surf. A: Physicochem. Engng. Aspects* 1998. 138, pp. 145–159.
15. McDonogh R. M., Fane A. G. and Fell C. J. D. Charge effects in the cross-flow filtration of colloids and particulates. *J. Membr. Sci.* 1989. 43. pp. 69–85.
16. Tansel B., Bao W.Y., Tansel I.N. Characterization of fouling kinetics in ultrafiltration systems by resistances in series model. *Desalination.* 2000. 129. pp. 7–14.
17. Wang L., Song L. Flux decline in cross-flow microfiltration and ultrafiltration: experimental verification of fouling dynamics. *J. Membr. Sci.* 1999. 160. pp. 41–50.
18. Vacassy R., Palmeri J., Guizard C., Thorat V., Cot L. Performances of stabilized zirconia nanofilters under dynamic conditions. *Sep. Purif. Technol.* 1997. 12. pp. 243–256.
19. Aimar P., Howell J.A., Turner M. Effects of concentration boundary layer development on the flux limitations in ultrafiltration, *Chem. Eng. Res. Des.* 1989. 67. pp. 255–261.
20. Zhang J., Giorno L., Drioli E., Study of a hybrid process combining PACs and membrane operations for antibiotic wastewater treatment. *Desalination.* 2006. 194. pp. 101–107.
21. Molinari R., Palmisano L., Drioli L., Schiavello M. Studies on various configurations for coupling photocatalysis and membrane processes in water purification. *J. Membr. Sci.* 2002. 206. pp. 399–415.
22. Kim Kyu-Jin, Chen Vicki, Fane Antony G. Ultrafiltration of colloidal silver particles: flux, rejection and fouling. *Journal of Colloid and Interface Science.* 1993. 155. pp. 347–359.
23. Jones E.H., Su C., Fate and transport of elemental copper (Cu<sup>0</sup>) nanoparticles through saturated porous media in the presence of organic materials. *Water Res.* 2012. 46. pp. 2445–2456.
24. Akthakul A., Hochbaum A.I., Stellacci F., Mayes A.M. Size fractionation of metal nanoparticles by membrane filtration. *Adv. Mater.* 2005. 17. pp. 532–535. <http://dx.doi.org/10.1002/adma.200400636>.
25. Xiang-dong Xue, Jian-feng Fu, Wen-fang Zhu, Xin-chao Guo. Separation of ultrafine TiO<sub>2</sub> from aqueous suspension and its reuse using cross-flow ultrafiltration (CFU). *Desalination.* 2008. 225. pp. 29–40.
26. Zhao Y., Zhong J., Li H., Xu N., Shi J. Fouling and regeneration of ceramic microfiltration membranes in processing acid wastewater containing fine TiO<sub>2</sub> colloids. *J. Membr. Sci.* 2002. 208. pp. 331–341.
27. Xi Weimen, Geissen Sven-Uwe. Separation of titanium dioxide from photocatalytically treated water by cross-flow microfiltration. *Wat. Res.* 2001. Vol. 35, No. 5. pp. 1256–1262.
28. Rottman J., Platt L.C., Sierra-Alvarez R., Shadman F. Removal of TiO<sub>2</sub> nanoparticles by porous media: effect of filtration media and water chemistry. *Chem. Eng. J.* 2013. 217. pp. 212–220.
29. Zhao Y., Zhong J., Li H., Xu N., Shi J., Fouling and regeneration of ceramic microfiltration membranes in processing acid wastewater containing fine TiO<sub>2</sub> colloids. *J. Membr. Sci.* 2002. 208. pp. 331–341.
30. Bae T.H., Tak T.M., Effect of TiO<sub>2</sub> nanoparticles on fouling mitigation of ultrafiltration membranes for activated sludge filtration. *J. Membr. Sci.* 2005. 249. pp. 1–8.
31. Xie Q.L., Liu J., Xu X.X., Han G.B., Xia H.P. Size separation of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles via membrane processing. *Sep. Purif. Technol.* 2009. 66. pp. 148–152.
32. Sancho M., Arnal J.M., Pineda A., Catala R., Lora J. Application of membrane technology for the treatment of effluent from a zirconium silicate production process. *Desalination.* 2005. 178. pp. 361–367.
33. Yang G.C.C., Li C.G. Electrofiltration of silica nanoparticle-containing wastewater using tubular ceramic membranes. *Sep. Purif. Technol.* 2007. 58. pp. 159–165.
34. Springer F., Laborie S., Guigui C. Removal of SiO<sub>2</sub> nanoparticles from industry wastewaters and subsurface waters by ultrafiltration: investigation of process efficiency, deposit properties and fouling mechanism, *Separation and purification technology.* 2013. 108. pp. 6–14.
35. Brekau Uwe et al. Process for the production and concentration of silica sols. US Patent 5458812. 1995.
36. Iler R.K. Microporous membrane process for making concentrated silica sols. US Patent 3969266. 1976.
37. Chilton H.T.J., Liagollen W. Process for concentrating silica aquasols. US Patent 3560440 A. 1966.
38. Remi V. et al. DK/EP Patent 1419106 T3. 2001.
39. Potapov, V., Efimenko, V., Fediuk, S., Gorev, S., Kozin A., Liseitsev, Yu. (2021). “Modification of cement composites with hydrothermal nano-SiO<sub>2</sub>”, *Journal of Materials in Civil Engineering*, doi: 10.1061/(ASCE)MT.1943-5533.0003964.
40. Potapov, V., Efimenko, Y., Fediuk, R., and Gorev, D. (2021). “Effect of hydrothermal nanosilica on the performances of cement concrete.” *Construction and Building Materials*, doi:10.1016/j.conbuildmat.2020.121307
41. Potapov, V., Fediuk, R. and Gorev, D.,

- (2020b). "Obtaining sols, gels and mesoporous nanopowders of hydrothermal nanosilica.", *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, doi: 10.1007/s10971-020-05216-z.
42. Potapov, V., Fediuk, R. and Gorev, D., (2020a). "Hydrothermal SiO<sub>2</sub> nanopowders: Obtaining them and their characteristics.", *Nanomaterials*, doi: 10.3390/nano10040624.
43. Potapov, V., Fediuk, R., and Gorev, D., (2020). "Membrane coccentration of hydrothermal SiO<sub>2</sub> nanoparticles.", *Separation and Purification Technology*, doi: 10.1016/j.seppur.2020.117290
44. Potapov, V., Efimenko, Y., Fediuk, R., and Gorev, D. (2021). "Impact resistance of the cement mortar composite modified with SiO<sub>2</sub> nanoparticles and microfiber", *Journal of Materials in Civil Engineering*, doi: 10.1061/(ASCE)MT.1943-5533.000427.
45. Potapov V.V., Efimenko Y.V., Gorev D.S. Modification of concrete by hydrothermal nanosilica. *Nanotechnologies in Construction*. 2019, Vol. 11, no. 3, pp. 248–265. doi: 10.15828/2075-8545-2019-11-3-248-265.
46. Potapov V.V., Efimenko Y.V., Gorev D.S. Determination of the amount of Ca(OH)<sub>2</sub> bound by additive nano-SiO<sub>2</sub> in cement matrices. *Nanotechnologies in Construction*. 2019, Vol. 11, no. 4, pp. 415–432. doi:10.15828/2075-8545-2019-11-4-415-432.
47. Rothbaum H.P., Anderton B.H. Removal of silica and arsenic from geothermal discharge waters by precipitation of useful calcium silicates. *United Nations 2nd Symposium on the development and use of geothermal resources, San Francisco, Proceedings 2, 1975, pp. 1417-1425.*
48. Vitolo S., Cialdella L. Silica separation from reinjection brines having different composition at Monte Amiata geothermal plant. *Proceedings of the World Geothermal Congress, 1995, Florence, Italy, pp.2463-2466.*
49. Barroca G.B. Comparative study of flocculants on the sedimentation rate of silica for Wairakei and Brodlands geothermal waste water. *17th annual PNOC-EDC geothermal conference, Makati City, Philippines, 1996, pp. 77-92.*
50. Ueda A., Kato K., Abe K., Furukawa T., Mogi K., Ishimi K. Recovery of Silica from the Sumikawa Geothermal Fluids by Addition of Cationic Reagents. *J. Geotherm. Res. Soc. Japan, 2000, vol.22, pp.249-258.*
51. Lin M.S., Bohenek M., Premuzic E.T., Johnson S.D. Silica production from low-salinity geothermal brines. *Geothermal Resources Transactions, v. 24, 2000, pp. 671-674.*

Евразийский Союз Ученых.  
Серия: медицинские, биологические и химические науки

Ежемесячный научный журнал

№ 8 (109)/2023 Том 1

**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.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

• **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, 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

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.

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

Художник: Валегин Арсений Петрович  
Верстка: Курпатова Ирина Александровна

Адрес редакции:  
198320, Санкт-Петербург, Город Красное Село, ул. Геологическая, д. 44, к. 1, литера А  
E-mail: [info@euroasia-science.ru](mailto:info@euroasia-science.ru) ;  
[www.euroasia-science.ru](http://www.euroasia-science.ru)

Учредитель и издатель ООО «Логика+»  
Тираж 1000 экз.