

ISSN 2223-2966



СОВРЕМЕННАЯ НАУКА:
АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ
ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ

ЕСТЕСТВЕННЫЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ НАУКИ

№ 11-2 2024 (НОЯБРЬ)

Учредитель журнала
Общество с ограниченной ответственностью
«НАУЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ»

Журнал издается с 2011 года.

Редакция:

Главный редактор
А.В. Царегородцев
Выпускающий редактор
Ю.Б. Миндлин
Верстка
М.А. Комарова

Подписной индекс издания
в каталоге агентства «Пресса России» — 80016
В течение года можно произвести подписку
на журнал непосредственно в редакции.

Издатель:

Общество с ограниченной ответственностью
«Научные технологии»

Адрес редакции и издателя:
109443, Москва, Волгоградский пр-т, 116-1-10
Тел/факс: 8(495) 142-8681
E-mail: redaktor@nauteh.ru
<http://www.nauteh-journal.ru>

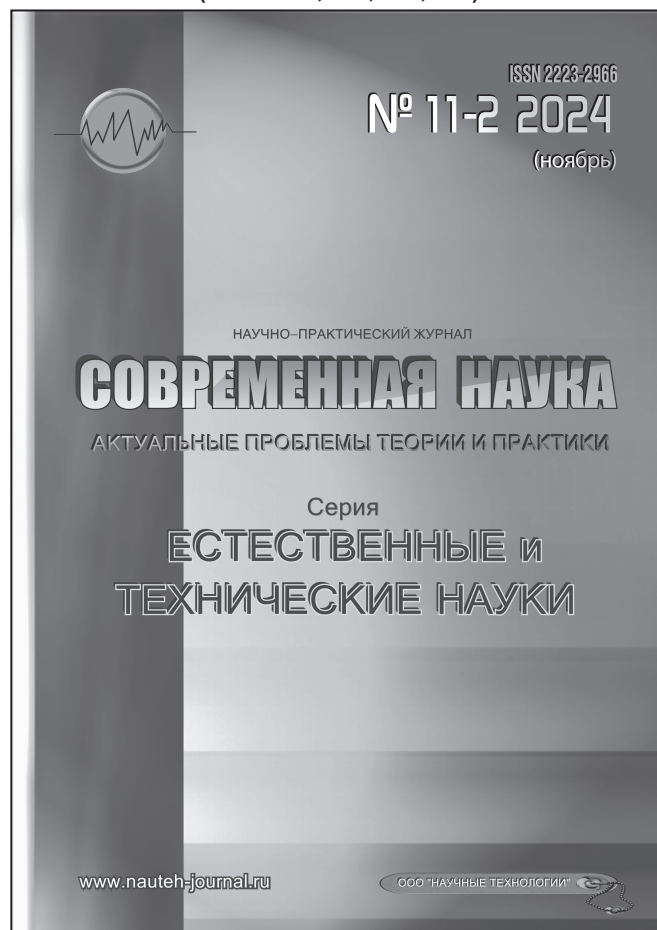
Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору в сфере массовых коммуникаций,
связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ № ФС 77-44912 от 04.05.2011 г.

Научно-практический журнал

Scientific and practical journal

(ВАК — 1.1.2, 1.5.x, 2.3.x, 3.1.x)



В НОМЕРЕ:

ОБЩАЯ БИОЛОГИЯ, ИНФОРМАТИКА,
ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ТЕХНИКА
И УПРАВЛЕНИЕ,
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Авторы статей несут полную ответственность
за точность приведенных сведений, данных и дат.

При перепечатке ссылка на журнал
«Современная наука:
Актуальные проблемы теории и практики» обязательна.

Журнал отпечатан в типографии
ООО «КОПИ-ПРИНТ» тел./факс: (495) 973-8296
Подписано в печать 25.11.2024 г. Формат 84x108 1/16
Печать цифровая Заказ № 0000 Тираж 2000 экз.

ISSN 2223-2966



Редакционный совет

Атаев Алевдин Рашитханович — д.м.н., профессор, Дагестанский государственный медицинский университет

Безруких Марьям Моисеевна — д.б.н., профессор, Институт возрастной физиологии РАО

Бекетов Сергей Валериевич — д.б.н., ФГБНУ НИИ Пушного звероводства и кролиководства имени В.А. Афанасьева

Белых Владимир Иванович — Д.м.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации

Грачев Николай Николаевич — доктор высшей степени в области технических наук (DoctorHabilitatus), профессор, Московский государственный институт электроники и математики НИУ ВШЭ (технический университет)

Гусева Анна Ивановна — д.т.н., профессор, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Зубкова Валентина Михайловна — д.б.н., профессор, Российский государственный социальный университет

Каллаев Нажмудин Омаркадиевич — д.м.н., профессор, Дагестанский государственный медицинский университет

Квасов Андрей Иванович — д.т.н., профессор, Восточно-Казахстанский государственный технический университет им. Д. Серикабаева

Корнеев Андрей Матиславович — д.т.н., профессор, Липецкий государственный технический университет

Корягина Наталья Александровна — д.м.н., доцент, Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А.Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кравец Бронислава Борисовна — д.м.н., профессор, Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кулик Сергей Дмитриевич — д.т.н., доцент, Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»

Матвеев Всеволод Борисович — д.м.н., профессор, ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, член-корреспондент РАН

Миндлин Юрий Борисович — к.э.н., доцент, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина

Надежкин Сергей Михайлович — д.б.н., профессор, Всероссийский НИИ селекции и семеноводства овощных культур Россельхозакадемии

Овезов Алексей Мурадович — д.м.н., доцент, ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

Олейникова Светлана Александровна — д.т.н., доцент, Воронежский государственный технический университет

Рахимов Ильгизар Ильясович — д.б.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет

Ромашкова Оксана Николаевна — д.т.н., профессор, Московский городской педагогический университет

Симаков Юрий Георгиевич — д.б.н., профессор, Московский государственный университет им. К.Г. Разумовского (ПКУ)

Симоненков Алексей Павлович — д.м.н., профессор, независимый эксперт

Трапезов Олег Васильевич — д.б.н., в.н.с., ФИЦ «Институт цитологии и генетики СО РАН»

Федорова Оксана Ивановна — д.б.н., доцент, Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина

Харитонов Михаил Анатольевич — д.м.н., профессор, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

Царегородцев Анатолий Валерьевич — д.т.н., профессор, Московский государственный лингвистический университет redaktor3@nauteh.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Общая биология

Азанов М.Л. — Haemophilus parainfluenza, как микробиологический маркер гиперплазии десны у ортодонтических пациентов

Azanov M. — Haemophilus parainfluenzae as a microbiological marker of gingival hyperplasia in orthodontic patients7

Бурлакова Л.А., Гизингер О.А., Мураев А.А., Делидова Е.В., Иванов С.Ю., Ямуркова Н.Ф., Сергеев Ю.А., Долгалева А.А. — Возможности газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров при диагностике пародонтогенной микрофлоры в полости рта

Burlakova L., Gizinger O., Muraev A., Delidova E., Ivanov S., Yamurkova N., Sergeev Yu., Dolgaleva A. — Possibilities of gas chromatography-mass spectrometry of microbial markers in the diagnosis of periodontal microflora in the oral cavity12

Кондрашова И.Н., Захаров Н.Е., Захарова О.Н., Андрейко Е.В. — Биоиндикация загрязнения малых рек Орловской области (на примере рек Березуйка и Рог)

Kondrashova I., Zakharov N., Zakharova O., Andreiko E. — Bioindication of pollution of small rivers of the Orel region (using the example of the Berezayka and Rog rivers).....18

Копейкин А.В., Мартынов Д.Ю., Лагутина Н.В., Шаховская К.Д. — Изучение возможностей культивирования суспензии штамма *Chlorella vulgaris* BIN в различных питательных средах

Kopeykin A., Martynov D., Lagutina N., Shakhovskaya K. — Investigation of the possibilities of cultivating a suspension of the *Chlorella vulgaris* BIN strain in various nutrient media21

Сайфиев Р.Р., Гаевая Е.В., Сивков Ю.В. — Особенности изменений геохимических показателей почв в условиях промышленного освоения месторождений Крайнего Севера

Sayfiyev R., Gaevaya E., Sivkov Yu. — Features of changes in geochemical parameters of soils in the conditions of industrial development of deposits in the Far North28

Трофимов В.А., Панькина К.Ю., Юшина Ю.К., Ломакин А.А. — Изучение влияния нативной и модифицированной ДНК на жизнеспособность *Xanthomonas campestris*

Trofimov V., Pankina K., Yushina Yu., Lomakin A. — Researching the influence of native and modified DNA on viability of *Xanthomonas campestris*.32

Хафизов И.Р., Рогунев И.В., Аглиуллина Д.А., Курбанова Э.А. — Возможности использования микровезикул мезенхимальных стволовых клеток (литературный обзор)

Khafizov I., Rogunov I., Agliullina D., Kurbanova E. — Possibilities of using microvesicles of mesenchymal stem cells38

Чудакова С.Е. — Описание нового вида *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (Pterosauria, Pteranodontoidea, Ornithocheirae, Targaryendraconia, Cimoliopteridae) из верхнего мела Тамбовской, Рязанской и Московской областей, Россия

Chudakova S. — Description of the new species, *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (Pterosauria, Pteranodontoidea, Ornithocheirae, Targaryendraconia, Cimoliopteridae) from the Upper Cretaceous of the Tambov, Ryazan and Moscow regions, Russia43

Шаров Т.Н., Лучинин Д.Н., Молчанова Е.В. — Масс-спектрометрический анализ штаммов возбудителей сапа и мелиоидоза, устойчивых к воздействию различных дезинфектантов

Sharov T., Luchinin D., Molchanova E. — Mass spectrometric analysis of strains of glanders and melioidosis agent resistant to various disinfectants 61

Информатика, вычислительная техника и управление

Балыбердин А.В. — Анализ методов машинного обучения для выявления аномалий в системах обнаружения вторжений

Balyberdin A.V. — Analysis of machine learning methods for detecting anomalies in intrusion detection systems67

- Бектимиров А.А., Ромашкова О.Н., Чискидов С.В.** — Многомодальный подход к организации взаимодействия пользователей с программными системами МЧС России
Bektimirov A., Romashkova O., Chiskidov S. — A multimodal approach to organize user interaction with software systems of the Emercom of Russia. . . .77
- Булатов М.И., Елисеева Н.В.** — Разработка подходов к обучению нейронных сетей с учетом специфики управления городской дорожной инфраструктурой
Bulatov M., Eliseeva N. — Development of approaches to training neural networks, taking into account the specifics of urban road infrastructure management 83
- Даева С.Г., Крынецкий Б.А., Смоленцева В.В., Трушина В.И.** — Оценка оптимального числа итераций применения квантового алгоритма Гровера с применением математического моделирования
Daeva S., Krynetsky B., Smolentseva V., Trushina V. — Estimation of the optimal number of iterations of the Grover quantum algorithm via mathematical modeling89
- Капитанов А.И., Егорова Д.А., Жугинский И.А., Шеламов А.А.** — Современные подходы к автоматической фильтрации обценной лексики при обработке мультимодальных данных на русском языке
Kapitanov A., Egorova D., Zhuginiskii I., Shelamov A. — Modern approaches to automatic filtering of obscene lexicon in multimodal data processing in Russian language.95
- Кузьмин Н.Н., Завьялов А.В.** — Технологические и методологические основы интеграции корпоративных систем и внешних сервисов на базе микросервисной архитектуры
Kuzmin N., Zavjalov A. — Technological and methodological foundations for the integration of corporate systems and external services based on microservice architecture98
- Можаровский Е.А., Алуев А.С., Дудак А.А., Ишанхонов А.Ю.** — Применение больших языковых моделей для автоматизации тестирования и отладки программного обеспечения
Mozharovskii E., Aluev A., Dudak A., Ishankhonov A. — Application of large language models for software testing and debugging automation 103
- Назаров Д.А.** — Применение онтологий деградационных процессов элементов электротехнических систем к функционально-параметрическому направлению теории надежности
Nazarov D. — Application of ontologies of degradation processes of elements of electrical engineering systems to the functional-parametric direction of reliability theory. 109
- Ольховая А.М., Ромашкова О.Н.** — Математическая модель и алгоритмы глубокого обучения для интеграции с VR-технологиями на образовательных платформах
Olkhovaya A., Romashkova O. — Mathematical model and deep learning algorithms for integration with VR-technologies on educational platforms 115
- Силантьев Д.М.** — Математическая теория катастроф в моделировании физических процессов
Silantev D. — Mathematical theory of catastrophes in the modeling of physical processes 120
- Часовских В.П., Кох Е.В.** — Математическая модель и алгоритмы распознавания при обработке изображений
Chasovskikh V., Koch E. — Mathematical model and recognition algorithms for image processing 128
- Клиническая медицина
- Борисова Е.П.** — Ассоциация хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома. Обзор
Borisova E. — Association of chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome. Review 135
- Вашуркина И.М., Петрушкина Ю.Н., Пузакова Д.В.** — Топографическая анатомия нервов лицевого нерва и их значение в хирургической практике
Vashurkina I., Petrushkina Yu., Puzakova D. — Topographic anatomy of facial nerves and their significance in surgical practice 139

- Введенская И.П., Казённов Д.А., Калужских Е.А., Введенский В.Ю.** — Инновационные подходы к персонализированной терапии рака молочной железы
Vvedenskaya I., Kazennov D., Kaluzhskikh E., Vvedensky V. — Innovative approaches to personalized breast cancer therapy 143
- Введенская И.П., Казённов Д.А., Калужских Е.А., Введенский В.Ю.** — Применение гипербарической оксигенации в комплексной терапии диабетической стопы
Vvedenskaya I., Kazennov D., Kaluzhskikh E., Vvedensky V. — The use of hyperbaric oxygenation in the complex therapy of diabetic foot 149
- Военная Э.О., Зопунян Л.А., Капсузян Д.Г., Степанникова А.Р., Мамедова К.М.** — Сравнительная характеристика осложнений множественной миеломы на фоне терапии аналогами талидомида и протокола M-2
Voennaya E., Zopunian L., Kapsuzyan J., Stepannikova A., Mamedova K. — Comparative characteristics of the complications of multiple myeloma during therapy with analogues of thalidomide and M-2 protocol 155
- Ерокин С.Е., Платонова П.А., Рахимов Д.Р., Имнадзе И.Н.** — Распространённость врождённых пороков сердца в республике Крым и ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница» за 2019–2024 годы. Проблемы и перспективы развития кардиохирургии на полуострове
Erokin S., Platonova P., Rakhimov D., Imnadze I. — The prevalence of congenital heart defects in the republic of Crimea and GBUZRK «Republican children's clinical hospital» for 2019–2024. Problems and prospects of development of cardiac surgery on the peninsula 158
- Зиновьев М.В., Умерова О.П., Калафатова Н.Э., Эмирвели С.М., Тевфилова Л.З., Аракелян Э.А.** — Новые подходы в лечении рассеянного склероза: инновационные методы и перспективы развития
Zinoviev M., Umerova O., Kalafatova N., Emirveli S., Teflikova L., Arakelyan E. — New approaches in the treatment of multiple sclerosis: innovative methods and development prospects 165
- Кантакузин Э.С., Сулейманов С.С., Орлова К.Н., Эль-Самад Ясмин Мустафа, Удабаши Э.Р.** — Орофациальные проявления гематологических нарушений: анемия и нарушения гемостаза
Kantakuzin E., Suleimanov S., Orlova K., El-Samad Yasmin Mustapha, Udabashi E. — Orofacial manifestations of hematological disorders: anemia and hemostasis disorders 168
- Каптильный В.А., Лысцев Д.В., Свидинская Е.А., Будникова К.А., Проклова Г.Ф., Манучева Т.Г., Кохреидзе З.М.** — Сравнение эффективности различных методик оперативного лечения миомы матки (обзор литературы)
Kaptilnyy V., Lystsev D., Svidinskaya E., Budnikova K., Proklova G., Manucheva T., Kokhraidze Z. — Comparison of the effectiveness of surgical treatment of uterine fibroids (literature review) 172
- Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Целкович Л.С., Иванова Т.В., Подгорняя М.С.** — Специфика рецепции эндометрия у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами (иммуногистохимическое исследование)
Kotelnikova N., Balter R., Tselkovich L., Ivanova T., Podgornyya M. — Features of endometrial reception in women of reproductive age with endometrial hyperplasia (immunohistochemical study) 178
- Кривохижин И.В., Парсаданян А.М.** — Приобретенная резистентность к анти-HER2 агентам: причины возникновения и способы решения
Krivokhizhin I., Parsadanyan A. — Acquired resistance to anti-HER2 agents: causes and solutions 186
- Мельтева Д.В., Грянкин А.В., Вильмс Г.С., Джемиллова Ш.Ш., Вайнштейн А.Д., Карпуша В.Р.** — Реабилитация на пути к выздоровлению: стратегии для пациентов с множественной миеломой
Melteva D., Gryankin A., Vilms H., Dzhemilova Sh., Vaynshteyn A., Karpusha V. — Rehabilitation on the road to recovery: strategies for patients with multiple myeloma 191
- Рошчин Е.М.** — Оклюзионная нейромускулярная стабильность и постуральный баланс: междисциплинарный подход в диагностике и лечении
Roshchin E. — Occlusive neuromuscular stability and postural balance: interdisciplinary approach in diagnosis and treatment 196

Роцин Е.М. — Биологическая обратная связь в реабилитации пациентов с бруксизмом: нейрофизиологические и клинические аспекты <i>Roshchin E.</i> — Biofeedback in the rehabilitation of patients with bruxism: neurophysiological and clinical aspects..... 202	<i>Safyanov L., Barkhatov S., Balaban V., Tsarkov P.</i> — Problems of classification, diagnosis and surgical treatment of patients with presacral cysts — a literature review 211
Сааташвили З., Сааташвили С., Зиядинов М.Р. — Влияние полифенольных соединений на патогенез сахарного диабета: механизмы действия и перспективы применения <i>Saatashvili Z., Saatashvili S., Ziyadinov M.</i> — The effect of polyphenolic compounds on the pathogenesis of diabetes mellitus: mechanisms of action and prospects for use 208	Терещук С.В., Демин Д.А., Худайназаров Б.А., Тисельская А.Д., Пропошин И.И. — Использование малоберцового лоскута в замещении дефектов нижней челюсти <i>Tereshchuk S., Demin D., Khudaynazarov B., Tiselskaya A., Proposhin I.</i> — Use of fibular flap in replacing mandibular defects 217
Сафьянов Л.А., Бархатов С.И., Балабан В.В., Царьков П.В. — Проблемы классификации, диагностики и хирургического лечения пациентов с пресакральными кистами — обзор литературы	Улитовский С.Б., Леонтьев А.А., Калинина О.В., Шевцов А.В. — Изучение особенностей степени стираемости твердых тканей зубов у беременных женщин <i>Ulitovskiy S., Leontiev A., Kalinina O., Shevtsov A.</i> — To study the features of the degree of abrasion of hard dental tissues in pregnant women..... 223
	Наши авторы 226

HAEMOPHILUS PARAINFLUENZA, КАК МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ГИПЕРПАЗИИ ДЕСНЫ У ОРТОДОНТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Азанов Михаил Леонидович
Независимый исследователь
azanov@kazangmu.ru

HAEMOPHILUS PARAINFLUENZAE AS A MICROBIOLOGICAL MARKER OF GINGIVAL HYPERPLASIA IN ORTHODONTIC PATIENTS

M. Azanov

Summary. The article reports on the relationship of hyperplastic processes of the gum epithelium with such a microorganism as Haemophilus parainfluenzae in dental patients with orthodontic structures. Statistically significant differences were observed in the incidence of Haemophilus parainfluenzae in the gingival pocket with signs of epithelial hyperplasia. At the same time, a sufficient number of qualitative studies have not been found in the world literature, which would report on the specific mechanisms of hyperplasia associated with the attack of the above-mentioned microorganism. In this regard, this study can be considered a pilot, in order to obtain more detailed results, systematized individual results of management of orthodontic patients with Haemophilus parainfluenzae carriers are required.

Keywords: results, orthodontic constructions, patients, studies, hyperplasia.

Аннотация. В статье докладывается о связи гиперпластических процессов эпителия десен с таким микроорганизмом как Haemophilus parainfluenzae у стоматологических пациентов, имеющих ортодонтические конструкции. Замечены статистически значимые различия в частоте выявляемости Haemophilus parainfluenzae в гингивальном кармане с признаками гиперплазии эпителия. Вместе с этим в мировой литературе не было найдено достаточное количество качественных исследований, в которых докладывалось бы о конкретных механизмах гиперплазии, связанной с наличием вышеуказанного микроорганизма. В связи с этим данное исследование можно считать пилотным, для получения более подробных результатов требуются систематизированные отдаленные результаты ведения ортодонтических пациентов — носителей Haemophilus parainfluenzae.

Ключевые слова: результаты, ортодонтические конструкции, пациенты, исследования, гиперплазия.

Введение

Проблема осложнения от ортодонтических вмешательств является достаточно актуальной. Она связана как со сложностями гигиены, так и с наличием инородного тела, которое может влиять на популяции условно патогенных и патогенных бактерий, что вызовет дисбиоз [1, с. 92], краевое воспаление. Последствием реакции воспаления может быть ярко выраженная пролиферация с образованием гранулезной ткани или гиперплазии эпителия [2, с. 77].

Вместе с этим последние данные говорят о том, что при ортодонтических вмешательствах реакция на брекет минимальна в связи с его инертностью и низкой травматизации тканей в месте контакта. Таким образом, главной причиной гиперпластического процесса может являться нарушение баланса микроорганизмов полости рта: снижение резистентности к патогенному или условно-патогенному микроорганизму, изменение конкурентного соотношения условно патогенных микроорганизмов и так далее [3, с. 88].

Действительно, установка ортодонтических конструкций ассоциируется с качественным и количественным изменением в зубном налете [4, с. 121; 5, с. 82], увеличивается риск развития пародонтита, кариеса, а поддержание гигиены на приемлемом уровне значительно усложняется [6, с. 12; 7]

Целью работы явился микробиологический анализ содержимого десневых карманов при гиперплазии эпителия десен у пациентов, которые имели ортодонтические конструкции (брекеты), а именно, поиск возможного микроорганизма, встречаемость которого статистически значимо ассоциировалась бы с гиперплазией эпителия десны.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 5 мужчин и 34 женщины (всего 39 пациентов ортодонтического профиля). Пациенты были разделены на 2 группы: группа пациентов с гиперплазией десны (n=20) и группа без гиперплазии десны (n=18). Еще одна пациентка имела смешанную картину — гиперплазию эпителия десны на нижней че-

люсти и нормальную макроскопическую картину эпителия десны на верхней челюсти.

Всем пациентам проводилось микробиологическое исследование содержимого, взятого из десневых карманов как верхней, так и нижней челюсти. Микробиологическое исследование проводилось в сертифицированной лаборатории:

Метод: Микробиологический.

Оборудование: Масс-спектрометр MALDI-TOF microflex с системой идентификации микроорганизмов Biotyper, Bruker Daltonics, США.

Транспортировка материала производилась в герметичных колбах в транспортной среде, пронумерованных, с сопроводительной документацией в день забора материала.

Все пациенты были ознакомлены с процедурой и дали информированное согласие на участие в данном исследовании. Гиперплазия эпителия оценивалась как макроскопически при осмотре у стоматолога, так и микроскопически.

В случаях, если макроскопическая картина совпадала с гистологическими признаками подтверждалась гиперплазия эпителия. Только у одного пациента при наличии макроскопических признаков гиперплазии не было гистологического подтверждения, в связи с чем я рассматривал данный случай как смешанный.

Для статистического сравнения качественных данных я использовал критерий Хи — квадрат*, для сравнения количественных показателей — U — критерий Манна-Уитни** в программном обеспечении Statistica 12.

Результаты

У ортодонтических пациентов с гиперплазией эпителия десен чаще всего встречались следующие микроорганизмы: *Haemophilus parainfluenzae* у 20 (100 %), *Streptococcus oralis* у 14 (70 %), *Actinomyces oris* у 10 (50 %), *Streptococcus mitis* у 6 (30 %), *Streptococcus epidermidis* у 6 (30 %) (см. таблица 1).

У ортодонтических пациентов без гиперплазии эпителия десен на первом месте по встречаемости был микроорганизм *Streptococcus oralis* у 14 (78 %), также встречались: *Candida albicans* у 8 (44 %), *Actinomyces oris* у 8 (44 %), *Haemophilus parainfluenzae* у 6 (33 %), *Streptococcus anginosus* (milleri) у 6 (33 %), *Streptococcus gordonii* у 6 (33 %) и прочие (см. таблица 2).

При сравнении результатов микробиологического исследования было видно, что структура встречаемости

Таблица 1.

Структура встречаемости микроорганизмов у пациентов с гиперплазией эпителия десен

Микроорганизм	Встречаемость у пациентов гиперплазией эпителия	% (n=20)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	20	100
<i>Streptococcus oralis</i>	14	70
<i>Actinomyces oris</i>	10	50
<i>Candida albicans</i>	6	30
<i>Neisseria subflava</i>	6	30
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6	30
<i>Streptococcus mitis</i>	6	30
<i>Veillonella parvula</i>	6	30
<i>Streptococcus vestibularis</i>	4	20
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	2	10
<i>Candida africana</i>	2	10
<i>Eikenella corrodens</i>	2	10
<i>Gemella haemolygens</i>	2	10
<i>Neisseria mucosa</i>	2	10
<i>Rothia dentocariosa</i>	2	10
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	10
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	10
<i>Streptococcus anginosus</i>	2	10
<i>Streptococcus constellatus</i>	2	10
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	2	10
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	2	10
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	10
<i>Veillonella atypica</i>	2	10

микроорганизмов у пациентов с гиперплазией и без нее разная. Было принято решение отследить связь наиболее встречающихся микроорганизмов с фактом наличия гиперплазии эпителия десен.

Наиболее часто встречающихся в обеих группах микроорганизмов (*Haemophilus parainfluenzae* (n=26), *Streptococcus oralis* (n=28), *Actinomyces oris* (n=18), *Candida albicans* (n=14), *Neisseria subflava* (n=12)) были соотнесены с фактом наличия гиперпластического процесса эпителия десен. В результате выяснилось, что сравниваемые группы достоверно различались только по частоте встречаемости *Haemophilus parainfluenzae*.

Таблица 2.
Структура встречаемости микроорганизмов у пациентов без гиперплазии эпителия десен

	Встречаемость у пациентов без гиперплазии эпителия	% (n=18)
<i>Streptococcus oralis</i>	14	77,77778
<i>Actinomyces oris</i>	8	44,44444
<i>Candida albicans</i>	8	44,44444
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	6	33,33333
<i>Streptococcus anginosus</i>	6	33,33333
<i>Streptococcus gordonii</i>	6	33,33333
<i>Actinomyces odontolyticus</i>	4	22,22222
<i>Neisseria subflava</i>	4	22,22222
<i>Streptococcus vestibularis</i>	4	22,22222
<i>Streptococcus viridans</i>	4	22,22222
<i>Actinomyces hordeovulneris</i>	2	11,11111
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	11,11111
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	11,11111
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	11,11111
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	11,11111
<i>Streptococcus mutans</i>	2	11,11111
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	2	11,11111
<i>Streptococcus sanguinis</i>	2	11,11111

У пациентов с подтвержденной гиперплазией примерно в 3 раза чаще высевался данный микроорганизм, что было статистически значимо ($p\text{-value}=0.0045$). При оценке встречаемости остальных микроорганизмов достоверных различий не выявлено.

Вероятно, для более полной «популяционной картины» микрофлоры при гиперплазии эпителия требуются большие выборки.

Стоит отметить, что в случаях с подтвержденной гиперплазией проводился забор содержимого селективно из десневых карманов в месте поражения, а также из непораженных десневых карманов для оценки локальной микрофлоры. Была отмечена четкая корреляция встречаемости *Haemophilus parainfluenzae* с участком гиперплазии: в 100 % случаев с участка гиперплазии высевался данный микроорганизм, с непораженного участка у того же больного *Haemophilus parainfluenzae* высевался с такой же частотой, как у здорового пациен-

та без гиперплазии эпителия десен, а именно, примерно в 30 % случаев.

Отдельно докладываю о клиническом случае гиперплазии десны на нижней челюсти у пациентки 22 лет. На фото (Рисунок 1) видно, что в условиях неудовлетворительной гигиены (индекс гигиены Silness-Loe равнялся 2 (определялся тонкий налет визуально и значительное количество налета при проведении кончиком стоматологического зонда) в каждой исследуемой области, в каждом исследуемом зубе) был произведен забор микробиологического содержимого как с верхней, так



Рис. 1. гиперплазия десны нижней челюсти у пациентки Р. 22 лет. На верхнем фото слизистая десны отечна, гиперемирована, но без гиперпластических явлений



Рис. 2. Ортопантомография пациентки Р. с гиперплазией десны на нижней челюсти и нормальным эпителием на верхней челюсти. На снимках (рентгенологические исследования были произведены у данной пациентки с разницей в 1 год) видно, что изменений пародонта нет

и с нижней челюсти. В данном случае в условиях низкой санации полости рта были благоприятные условия для размножения всех микроорганизмов, в связи с чем у данной пациентки ожидалось достаточно репрезентативные результаты микробиологического исследования. Оказалось, что из области гиперплазии высевался *Haemophilus parainfluenzae*, чего не было в непораженных десневых карманах.

Пациентке до ортодонтического лечения и через год после начала ортодонтического лечения было назначено рентгенологическое обследование (Рисунок 2), которое показало отсутствие пародонтальной патологии. Инструментально потери прикрепления десны выявлено не было. Был произведено гистологическое исследование и подтвержден диагноз гиперплазии десны (Рисунок 3).

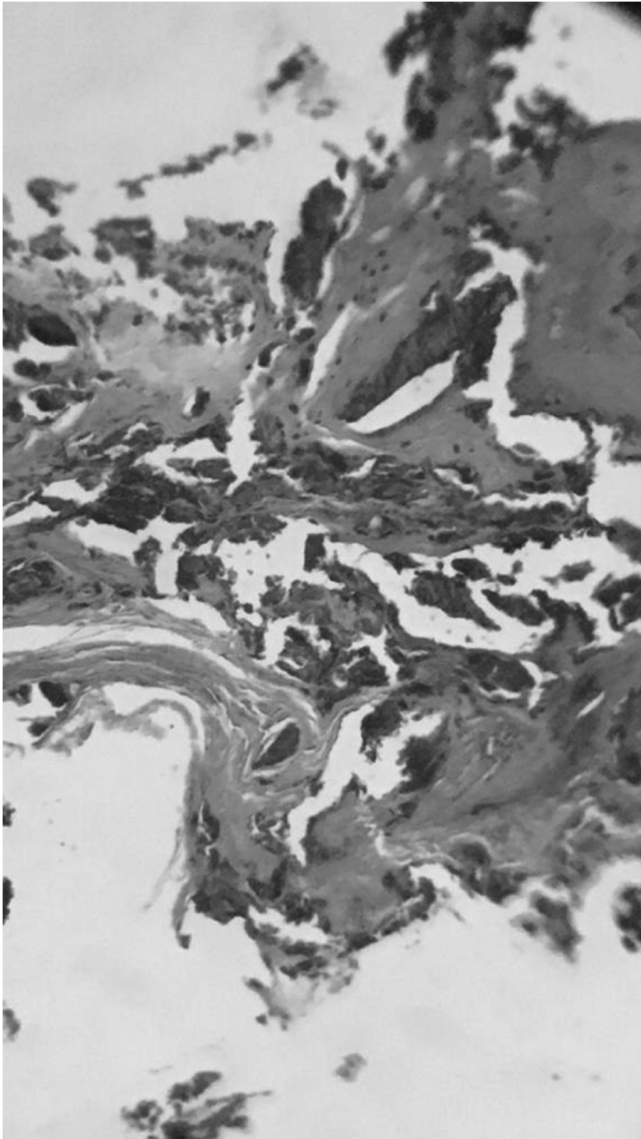


Рис. 3. Фрагмент гиперплазированной ткани пациентки Р. Пласт гиперплазированной ткани, пропитанный солями кальция

Обсуждение

Было найдено не так много работ по данной теме. В одном недавнем исследовании изучаются характеристики зубного налета и их связь с гиперплазией десен. Тем не менее, считается, что воспалительный процесс является главным фактором пролиферативных процессов в полости рта [8, с. 189].

Увеличение десневых карманов вследствие установки ортодонтических конструкций [9, с. 99; 10, с. 96; 11, с. 60] является предрасполагающим фактором к изменению состава микрофлоры полости рта.

Первыми десневые карманы заселяют представители естественной микрофлоры полости рта. Увеличение их популяции дает им конкурентное преимущество, что позволяет подавлять рост другой микрофлоры [12].

Однако, увеличение количества определенных микроорганизмов не должно быть слишком велико, так как это может повлиять на взаимодействие макроорганизм — микроорганизм [11, с. 61]. В проведенном мною исследовании речь шла о *Haemophilus parainfluenzae*, данный организм значительно менял качественный состав микрофлоры, что, предположительно, напрямую было связано с фактом гиперплазии. Такая же гипотеза высказывалась в недавнем исследовании, где авторы не нашли связь количества зубного налета с риском развития гиперплазии десен, однако, предположили связь со стажем ношения ортодонтических конструкций и качественным составом биопленок [12].

Исследование в BMC Oral Health подчеркивает, что гиперплазия десен может быть связана с накоплением биопленки и изменением микробиома полости рта при ортодонтических вмешательствах. Данные из Scientific Reports показывают, что установка ортодонтических аппаратов влияет на динамику орального микробиома, в том числе на уровне *Haemophilus parainfluenzae*. Также было обнаружено, что микробиом существенно меняется во времени, что указывает на его потенциальную связь с развитием гиперплазии.

Дополнительные исследования из The ISME Journal представляют анализ микроорганизмов на микроскопическом уровне, показывая, что *Haemophilus parainfluenzae* часто встречается в непосредственной близости с группой митис-стрептококков в зубном налете. Это свидетельствует о сложных взаимодействиях между различными видами бактерий в полости рта, которые могут влиять на развитие гиперплазии десен.

Исследование на ResearchGate также подчеркивает важность учитывать физиологические характеристики десен, такие как биотип десны, которые могут влиять

на ортодонтические осложнения, включая гиперплазию. Это указывает на необходимость комплексного подхода к изучению взаимодействия между ортодонтическими вмешательствами и микробиологическими аспектами здоровья полости рта.

Заключение

На основании анализа современных исследований можно сделать вывод, что *Haemophilus parainfluenzae* имеет потенциал быть микробиологическим маркером гиперплазии десен у ортодонтических пациентов. Это подтверждается изменениями в оральном микробиоме, вызванными ортодонтическими аппаратами, как показано в исследованиях, опубликованных в *Scientific Reports* и *BMC Oral Health*. Микробные взаимодействия, исследованные в *The ISME Journal*, подчеркивают сложность микробиологического профиля полости рта и его влияние на развитие заболеваний десен. Кроме того, факторы, связанные с физиологическими характеристиками десен, такие как биотип, оказывают существенное влияние на ортодонтические осложнения и должны учитываться в будущих исследованиях, как это было показано в исследовании, опубликованном на *ResearchGate*.

Важно отметить, что для более глубокого понимания роли *Haemophilus parainfluenzae* в гиперплазии де-

сен требуются дополнительные исследования с более обширными выборками и углубленным анализом взаимодействия между различными микроорганизмами и ортодонтическими процедурами. Также необходимо более полно изучить влияние ортодонтического лечения на микробиом полости рта и разработать стратегии для минимизации негативного воздействия на здоровье десен.

Выводы

1. Найдена статистически значимая связь *Haemophilus parainfluenzae* с наличием гиперпластического процесса десны
2. Отмечено неравномерное распределение микроорганизмов в полости рта, при этом прослеживается локальная симптомность нахождения *Haemophilus parainfluenzae*.
3. Симптомность расположения микроорганизма может быть связана с его тропностью к определенным условиям полости рта, конкурентным взаимодействием с другими микроорганизмами, а также с иными факторами, например, ортодонтическими вмешательствами.
4. Для уточнения механизмов гиперплазии эпителия, ассоциированного с *Haemophilus parainfluenzae* требуются более развернутые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Takada K, Sugiyama H, Umezawa K, Mega J, Hirasawa M. The subgingival microflora in phenytoin-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol Res*. 2003 Oct;38(5):477–81. doi: 10.1034/j.1600-0765.2003.00676.x. PMID: 12941071.
2. Schou S, Holmstrup P, Hjørtting-Hansen E, Lang NP. Plaque-induced marginal tissue reactions of osseointegrated oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res*. 1992 Dec;3(4):149–61. doi: 10.1034/j.1600-0501.1992.030401.x. PMID: 1298429.
3. Weber HP, Cochran DL. The soft tissue response to osseointegrated dental implants. *J Prosthet Dent*. 1998 Jan;79(1):79–89. doi: 10.1016/s0022-3913(98)70198-2. PMID: 9474546.
4. Ristic M, Vlahovic Svabic M, Sasic M, Zelic O. Effects of fixed orthodontic appliances on subgingival microflora. *Int J Dent Hyg*. 2008;6:129–36. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2008.00283.x>.
5. Tapia CV, Batarce C, Amaro J, Hermosilla G, Rodas PI, Magne F. Microbiological characterisation of the colonisation by *Candida* sp in patients with orthodontic fixed appliances and evaluation of host responses in saliva. *Mycoses*. 2019;62:247–51. <https://doi.org/10.1111/myc.12880>.
6. Manuelli M, Marcolina M, Nardi N, Bertossi D, De Santis D, Ricciardi G, et al. Oral mucosal complications in orthodontic treatment. *Minerva Stomatol*. 2019;68:84–8. <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.18.04127-4>.
7. Kasmaei P, Amin Shokravi F, Hidarnia A, Hajizadeh E, Atrkar-Roushan Z, Karimzadeh Shirazi K, et al. Brushing behavior among young adolescents: does perceived severity matter. *BMC Public Health*. 2014;14:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-8>.
8. Trombelli L, Farina R. A review of factors influencing the incidence and severity of plaque-induced gingivitis. *Minerva Stomatol*. 2013;62:207–34.
9. Gomes SC, Varela CC, da Veiga SL, Rösing CK, Oppermann RV. Periodontal conditions in subjects following orthodontic therapy. A preliminary study. *Eur J Orthod*. 2007;29:477–81. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjm050>
10. Sadowsky C, BeGole EA. Long-term effects of orthodontic treatment on periodontal health. *Am J Orthod*. 1981;80:156–72. [https://doi.org/10.1016/0002-9416\(81\)90216-5](https://doi.org/10.1016/0002-9416(81)90216-5).
11. Zanatta FB, Ardenghi TM, Antoniazzi RP, Pinto TMP, Rösing CK. Association between gingivitis and anterior gingival enlargement in subjects undergoing fixed orthodontic treatment. *Dental Press J Orthod*. 2014;19:59–66. <https://doi.org/10.1590/2176-9451.19.3.059-066.oar>.
12. Vincent-Bugnas S, Borsa L, Gruss A, Lupi L. Prioritization of predisposing factors of gingival hyperplasia during orthodontic treatment: the role of amount of biofilm. *BMC Oral Health*. 2021 Feb 24;21(1):84. doi: 10.1186/s12903-021-01433-2. PMID: 33627113; PMCID: PMC7903590.

© Азанов Михаил Леонидович (azanov@kazangmu.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ВОЗМОЖНОСТИ ГАЗОВОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ МИКРОБНЫХ МАРКЕРОВ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ПАРОДОНТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В ПОЛОСТИ РТА

POSSIBILITIES OF GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY OF MICROBIAL MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF PERIODONTAL MICROFLORA IN THE ORAL CAVITY

**L. Burlakova
O. Gizinger
A. Muraev
E. Delidova
S. Ivanov
N. Yamurkova
Yu. Sergeev
A. Dolgalev**

Summary. As part of our study, microbial communities in patients with peri-implantitis were evaluated using diagnostic methods such as PCR, 16s metagenomic sequencing and GC-MS.

The aim of the study was to evaluate the correlation of the results obtained as a result of PCR, 16s metagenomic sequencing and GC-MS methods.

Materials and methods. The saliva of 10 patients with chronic peri-implantitis aged 18 to 80 years was studied.

Results. The obtained PCR data confirmed the presence of major periodontal pathogens such as *P. endodontalis*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *T. forsythia* and *F. nucleatum*. Metagenomic sequencing revealed not only the presence but also the number of these bacteria, demonstrating their dominance in the microbiome. GC-MS analyses revealed elevated concentrations of certain bacterial genera and showed that 54.25 % of microorganisms were conditionally pathogenic, which highlights the violation of the microecological status in the oral cavity of patients. The data obtained indicate a decrease in the diversity of genera and species in the microbiome, which supports the theory that the maintenance of the inflammatory process in peri-implantitis is associated with dysbiotic changes in the microbial community, leading to the dominance of pathogenic species and the progression of the disease.

Keywords: gas chromatography-mass spectrometry, oral microflora, periodontopathogenic microflora, peri-implantitis.

Бурлакова Любовь Александровна

Аспирант,

Российский университет дружбы народов, Москва

Гизингер Оксана Анатольевна

д.б.н., Российский университет дружбы народов, Москва

Мураев Александр Александрович

д.м.н., Российский университет дружбы народов, Москва

Делидова Екатерина Владимировна

к.м.н., врач стоматолог-хирург, пародонтолог,

имплантолог; «ООО Дента Вита Престиж», Москва

Иванов Сергей Юрьевич

член-корр. РАН, профессор, д.м.н., ФГАОУ ВО Первый

Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова

(Сеченовский Университет)

Ямуркова Нина Федоровна

д.м.н., доцент, заслуженный врач Российской Федерации,

челюстно-лицевой хирург высшей категории

ГБУЗ НО ГKB N 39, г. Нижний Новгород

Сергеев Юрий Андреевич

к.м.н., врач-стоматолог ортопед, ассистент,

ФГБОУ ВО Ставропольский государственный

медицинский университет

shererrrr9@gmail.com

Долгалева Александр Александрович

д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО Ставропольский

государственный медицинский университет

Аннотация. В рамках проведенного нами исследования оценивались микробные сообщества у пациентов с периимплантитом с использованием таких методов диагностики, как ПЦР, метагеномное секвенирование 16s и ГХ-МС. Целью исследования была оценка корреляции результатов, полученных в результате методов ПЦР, метагеномного секвенирования 16s и ГХ-МС. *Материалы и методы.* Проведено исследование слюны 10 пациентов с хроническим периимплантитом в возрасте от 18 до 80 лет. *Результаты.* Полученные данные ПЦР подтвердили наличие основных пародонтопатогенов, таких как *P. endodontalis*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. denticola*, *P. intermedia*, *T. forsythia* и *F. nucleatum*. Метагеномное секвенирование позволило выявить не только присутствие, но и количество этих бактерий, демонстрируя их доминирование в микробиоме. ГХ-МС анализы выявили повышенные концентрации некоторых родов бактерий и показали, что 54,25 % микроорганизмов относились к условно-патогенным, что подчеркивает нарушение микроэкологического статуса в ротовой полости пациентов. Полученные данные указывают на снижение разнообразия родов и видов в микробиоме, что поддерживает теорию о том, что поддержание воспалительного процесса при периимплантите связано с дисбиотическими изменениями в микробном сообществе, приводящими к доминированию патогенных видов и прогрессированию заболевания.

Ключевые слова: газовая хромато-масс-спектрометрия, микрофлора полости рта, пародонтопатогенная микрофлора, периимплантит.

Введение

Около трети всех пациентов и 20 % действующих дентальных имплантатов сталкиваются с проблемой периимплантита. (Kordbacheh Changi et al., 2019). В связи с этим большой научный и клинический интерес вызывает изучение патогенеза данного заболевания. Считается, что основной причиной развития периимплантита является бактериальная инфекция [1, 2, 3], схожая с пародонтопатогенной флорой, и нарушение факторов местной резистентности. [6]. Разнообразие и состав микробиоты полости рта играют важную роль в регуляции иммунного ответа и выраженности воспаления. Концепция изменения микробной среды как механизма профилактики развития дисбиоза в ротовой полости имеет важное значение [4, 5, 6]. Функциональные различия и вирулентность между штаммами одного и того же вида, выражающиеся в измененных профилях транскрипции, могут непосредственно усиливать патогенность всего сообщества. Эта последняя область недостаточно изучена в контексте периимплантационных инфекций и заслуживает более тщательного рассмотрения. Работа по изучению факторов, влияющих на функциональную патогенность отдельных микроорганизмов и сообщества в целом, может значительно помочь в создании более эффективных стратегий для оценки рисков, профилактики, диагностики и лечения, когда это станет необходимым.

Поэтому диагностика широкого спектра представителей бактериального сообщества, а не одних только пародонтогенных представителей имеет большое клиническое значение.

Целью данного исследования было изучить диагностические возможности газовой хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров, метагеномного секвенирования 16s рРНК и ПЦР в определении состояния микрофлоры полости рта у пациентов с периимплантитом.

Материалы и методы

В настоящем исследовании был изучен состав микробиоты смешанной слюны у 10 пациентов от 18 до 80 лет с подтвержденным диагнозом периимплантит (K10.2 Воспалительные заболевания челюстей) тремя различными методами. Проводили: 1) газовую хромато-масс-спектрометрию микробных маркеров, 2) метагеномное секвенирование 16s рРНК, 3) полимеразную цепную реакцию (ПЦР) основных пародонтопатогенов.

Смешанную слюну для анализов собирали утром, натощак, до гигиены полости рта в пластмассовую пробирку типа Эппендорф с плотной крышкой. У каждого пациента было получено по 3 пробирки для каждого вида

исследования. Образцы замораживали при температуре -18°C . После набора всех образцов, материалы направляли в соответствующие лаборатории.

Газовая хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров слюны проводилась на аппарате Маэстро Альфа МС (Россия, Интерлаб).

Метагеномное секвенирование слюны методом 16s рРНК. Тотальную ДНК выделяли из образцов, подвергнутых гомогенизации в лизирующем растворе со стеклянными шариками. Далее ДНК осаждалась на колонках (Qiagen, Germantown, MD, USA) в соответствии с рекомендациями производителя.

Библиотеки для секвенирования 16S ДНК были подготовлены в соответствии с протоколом Illumina по подготовке 16S метагеномных библиотек для секвенирования (Part #15044223 Rev. B). Для амплификации целевого фрагмента гена 16S рРНК с помощью рекомендованных праймеров для области V3-V4 использовали 5 нг общей ДНК на образец. Проводили 25 циклов полимеразной цепной реакции с использованием смеси KAPA HiFi HotStart ReadyMix (2x). Полученный продукт очищался с помощью контейнеров SPRI. Индексацию ампликонов проводили с использованием KAPA HiFi HotStart ReadyMix (2x) (Roche Diagnostics, Zug, Switzerland) и набора Nextera XT Index Kit (Illumina, San Diego, CA, USA). Полученные библиотеки секвенировали на платформе Illumina MiSeq. Секвенирование образцов проводили в генетической лаборатории «СЕРБАЛАБ» (С.-Петербург).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) антигенов пародонтопатогенов проводили на аппарате Freedom EVO-2 150 Base, Tecan (Швейцария). Благодаря анализу ПЦР выявляли пародонтопатогенные бактерии: *P. endodontalis*; *P.gingivalis*; *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; *Tannerella forsythia*; *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*; *Fusobacterium nucleatum*. Полученные образцы обрабатывали в лаборатории «Литекс» (Москва).

Статистическая обработка данных. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Описательная статистика включала количественные показатели: средние арифметические величины (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 — Q3).

Сравнение показателей разных групп, учитывая большое количество участников, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований

Результат газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Согласно усреднённым нормам, принятым для ГХ-МС микробиоты полости рта, значение общей бактериальной нагрузки у здоровых пациентов составляет $5\ 331 \cdot 10^5$ КОЕ/гр. В нашем исследовании мы получили среднее значение общей бактериальной нагрузки у пациентов с периимплантитом $4990 \cdot 10^5$, что говорит об недостаточном развитии микробиоты.

Доля условно-патогенных микроорганизмов (без вирусов), влияющих на возможное развитие патологических процессов в среднем составила $2718,2 \cdot 10^5$ КОЕ/гр или 54,25 %, что также указывает на дисбиоз, так как микробиотическое ядро (бифидо-, лакто-, эу- и пропионовые бактерии) по средней норме считается условно-нормальной в пределах 70 %. В данном исследовании дружественные микроорганизмы, входящие в состав микробиотического (метаболического) ядра в среднем составили: *Bifidobacterium* spp. — $73,6 \cdot 10^5$ при средней норме $225 \cdot 10^5$ КОЕ/гр, *Eubacterium* spp. — $893,7 \cdot 10^5$ при средней норме $565 \cdot 10^5$ КОЕ/гр, *Lactobacillus* spp. — $655 \cdot 10^5$ при средней норме $659 \cdot 10^5$ КОЕ/гр, *Propionibacterium freudenreichii* — $260,5 \cdot 10^5$ при средней норме $243 \cdot 10^5$ КОЕ/гр.

Среднее значение содержания *Porphyromonas* spp. по анализу газовой хромато-масс-спектрометрии составило $2,5 \cdot 10^5$ клеток (норма $< 10^5$ клеток), *Prevotella* spp. — $13,9 \cdot 10^5$ КОЕ/гр (средняя норма $10 \cdot 10^5$ КОЕ/гр, но не более $20 \cdot 10^5$ КОЕ/гр), *Fusobacterium* spp. — $29,4 \cdot 10^5$ КОЕ/гр (средняя норма $18 \cdot 10^5$ клеток, но не более $36 \cdot 10^5$ КОЕ/гр).

Обнаружение определенных видов пародонтопатогенов, таких как *P. gingivalis*, *T. forsythia*, *F. nucleatum*, может быть связано с увеличенной бактериальной нагрузкой указанных видов бактерий, которая выявлена при анализе газовой хромато-масс-спектрометрии.

Результаты ПЦР диагностики пародонтопатогенных бактерий

Анализ ПЦР на наличие пародонтопатогенов выявил *Periodontalis* и *P.gingivalis* в 70 % случаев, что может указывать на их широкое распространение среди исследуемой выборки. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* обнаружен только в 10 % образцов с высокой нижней границей ДИ, что показывает его редкое присутствие. Этот вид ассоциируется с агрессивным пародонтитом, следовательно, его уровень может быть критическим даже при низком присутствии.

Treponema denticola обнаружен в 30 % образцов. Возможно, это указывает на менее агрессивный воспалительный процесс в пародонте среди исследуемых пациентов. *Prevotella intermedia* присутствует в 40 % образцов. Этот вид часто связывают с пародонтальными и десневыми заболеваниями, что может указывать на проблемы с выявляемостью или колебания в уровне колонизации. *Tannerella forsythia* и *Fusobacterium nucleatum* обнаружены в 90 % случаев. Они известны как основные патогены, ассоциированные с хроническим пародонтитом, что свидетельствует об их высоком уровне в общем микробиоме полости рта у большинства испытуемых.

Результаты метагеномного секвенирования 16s рРНК

Porphyromonas spp. ($M \pm SD: 2,49 \pm 2,20$ %) имеет среднее значение с относительно большим стандартным отклонением, что указывает на значительные колебания уровня этих бактерий в разных образцах. *Prevotella* spp. ($Me: 0,15$ %), часто связаны с инфекциями полости рта, включая заболевания десен, медианное значение достаточно низкое, но верхняя граница диапазона достигает 5,40 %, что указывает на возможное значительное присутствие у отдельных лиц. *Fusobacterium* spp. ($Me: 3,35$ %) также ассоциирован с пародонтальными заболеваниями и может способствовать образованию биопленок в полости рта. Важно отметить высокое максимальное значение (15,50 %), подчеркивающее значительное присутствие у некоторых образцов. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* ($Me: 0,00$ %) незначительно присутствует в образцах, но тем не менее, даже минимальное его обнаружение может быть клинически значимо из-за связи с агрессивным пародонтитом.

Сравнение результатов различных методов

Согласно данным в таблице 1, *Periodontalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia* и *P.gingivalis*, обнаруженные в результате анализа метагеномного секвенирования, статистически значимо коррелируют с результатами анализа ПЦР, в которых эти бактерии также были обнаружены, что, например, может свидетельствовать о более высокой чувствительности анализа метагеномного секвенирования. *Fusobacterium nucleatum* и *Treponema denticola* также были обнаружены в результате исследования обоих исследований, но имели более низкие показатели корреляции между собой, что может указывать на специфичность и особенности распространения данной бактерии в различных микробиомах. *Tannerella forsythia* показывает несущественное статистическое различие, сугубо указывающее на равномерное распределение или равное присутствие, вне зависимости от метода детекции.

Таблица 1.
Описательная статистика результатов анализа
метагеномного секвенирования 16s рРНК в зависимости
от ПЦР диагностики бактерий

Показатели процентного содержания видов бактерий после метагеномного секвенирования 16s рРНК, %	ПЦР		p
	Обнаружено	Не обнаружено	
<i>P.gingivalis</i> , Me [IQR]	0,00 [0,00; 0,00]	3,00 [2,45; 3,35]	0,015*
<i>P.endodontalis</i> , M (SD)	0,00 (0,00)	0,87 (0,41)	0,007*
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , Me [IQR]	0,00 [0,00; 0,00]	0,02 [0,02; 0,02]	0,003
<i>Treponema denticola</i> , M (SD)	0,00 (0,00)	0,24 (0,14)	0,092
<i>Prevotella intermedia</i> , M (SD)	0,00 (0,00)	3,13 (2,12)	0,006*
<i>Tannerella forsythia</i> , Me [IQR]	0,00 [0,00; 0,00]	0,14 [0,09; 0,26]	0,114
<i>Fusobacterium nucleatum</i> , Me [IQR]	0,00 [0,00; 0,00]	2,56 [0,27; 3,60]	0,112

Данные таблицы могут указывать на то, что метагеномное секвенирование может выявлять значимые уровни некоторых бактерий, которые не были обнаружены ПЦР методами, что может быть связано как с различиями в чувствительности между методами, так и с разнообразием микробных сообществ в разных образцах. Это подчеркивает необходимость комбинации различных методов для повышения точности диагностики микробных патогенов в стоматологии.

Таблица 2.
Описательная статистика количественных переменных у пациентов с периимплантитом по данным ГХ-МС и метагеномного секвенирования 16s рРНК

Показатели	Me	Q ₁ —Q ₃	n	min	max
Общая бактериальная нагрузка газовой хромато-масс-спектрометрии (10 ^{*5} КОЕ/гр)	4868,50	3431,75 –5196,00	10	3233,00	5299,00
Разнообразие родов бактерий у пациентов с периимплантитом (метагеномное секвенирование 16s)	57,00	55,25 –81,25	10	47,00	97,00

Исходя из данных, указанных в таблице 2, можно проследить, что медианное значение нагрузки находится ниже нормального оптимального уровня, но разброс

остаётся относительно невысоким (мин.: 3233, макс.: 5299 x 10⁵ КОЕ/гр). Это может указывать на относительное снижение общей количественной нагрузки микробов.

Что касается разнообразия родов бактерий, медианное значение значительно ниже оптимального уровня (100–150), что подчеркивает существенное понижение микробиомного разнообразия у пациентов с периимплантитом. Существенная редукция разнообразия может указывать на дисбиоз и возможное доминирование конкретных патогенных микроорганизмов, что характерно для патологических состояний. Таким образом, эти два анализа подтверждают и дополняют друг друга.

Для наглядного представления корреляции между анализом ГХ-МС и ПЦР составлена таблица (табл. 3). Например, обнаружение *P. gingivalis* в 70 % случаев в результате ПЦР может коррелировать с увеличенным содержанием *Porphyromonas* spp., обнаруженным в анализе газовой хромато-масс-спектрометрии. Аналогично, высокая частота обнаружения *T. forsythia* и *F. nucleatum* может быть связана с увеличенными значениями *Prevotella* spp. и *Fusobacterium* spp. соответственно.

Обсуждение полученных результатов

Анализируя полученные данные, можно утверждать, что у пациентов с периимплантитом разнообразие родов бактерий было ниже оптимальных значений. Это может свидетельствовать о дисбактериозе в ротовой полости и усилении воспалительного процесса в зоне имплантации. Что касается общей бактериальной нагрузки по методике газовой хромато-масс-спектрометрии, то у 90 % пациентов также было выявлено значение ниже оптимальных показателей, что также может указывать на наличие дисбиоза и нарушение микробиоценоза ротовой полости, что способствует развитию воспалительных процессов. Интересно, что лишь 10 % пациентов имели нормальную бактериальную нагрузку, что свидетельствует о редком выявлении оптимальных значений в данной группе.

В состав анализа ПЦР входят бактериоиды, обладающие рядом одинаковых признаков и общей экологией: чаще всего они являются представителями нормальной микрофлоры. Исходя из полученных результатов ПЦР, в 50 % данных клинических случаев наблюдается смещение видового состава в сторону грамотрицательных анаэробных палочек, что могло привести к изменению микробиологического состава, развитию патологических изменений в ротовой полости. Патогенные микроорганизмы оказывают различное токсическое действие на ткани пародонта, что является одной из причин развития воспалительных заболеваний.

Таблица 3.

Корреляции между анализом ГХ-МС и ПЦР

	<i>P.endodontalis</i>	<i>P.gingivalis</i>	<i>Porphyromonas spp.</i>	<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>	<i>Treponema denticola</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	<i>Prevotella spp.</i>	<i>Tannerella forsythia</i>	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
	ПЦР	ПЦР	ГХ-МС	ПЦР	ПЦР	ПЦР	ГХ-МС	ПЦР	ПЦР	ГХ-МС
1	да	да	6*10 ⁵	нет	нет	нет	18*10 ⁵	да	да	15*10 ⁵
2	нет	да	<10 ⁵	нет	нет	нет	15*10 ⁵	да	да	8*10 ⁵
3	да	да	6*10 ⁵	нет	нет	да	15*10 ⁵	да	да	20*10 ⁵
4	да	нет	< 10 ⁵	нет	нет	нет	15*10 ⁵	да	да	< 10 ⁵
5	да	да	< 10 ⁵	нет	да	да	< 10 ⁵	да	да	132*10 ⁵
6	да	да	< 10 ⁵	нет	да	нет	15*10 ⁵	да	да	< 10 ⁵
7	да	нет	< 10 ⁵	нет	нет	нет	< 10 ⁵	нет	нет	13*10 ⁵
8	нет	да	< 10 ⁵	нет	нет	нет	61*10 ⁵	да	да	38*10 ⁵
9	нет	нет	< 10 ⁵	нет	нет	да	< 10 ⁵	да	да	41*10 ⁵
10	да	да	13*10 ⁵	да	да	да	< 10	да	да	27*10 ⁵

Рост токсичных бактерий при дефиците дружественной биоты может говорить о дисбиозе, а также о поддержании воспалительного процесса в полости рта. Так как газовая хромато-масс-спектрометрия показывает количество бактерий в биотопе, она позволяет наблюдать за динамикой лечения пациента и проводить коррекцию, если это требуется, а также может позволить выявлять признаки, указывающие на возможность развития патологического процесса на ранней стадии.

Анализ газовой хромато-масс-спектрометрии и ПЦР диагностика парадонтогенов в полости рта отлично дополняют друг друга, так как в первый не входят такие бактерии как *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, но выявление которых важно для выбора правильной тактики лечения. В то же время, оба анализа показывают наличие таких родов бактерий, как *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.* В анализе ПЦР отражаются конкретные виды этих родов, а именно *P.gingivalis*, *P.endodontalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*. Анализ метагеномного секвенирования 16s рНК и ПЦР диагностика парадонтопатогенных бактерий могут дополнять друг друга, поскольку метод секвенирования отображает наличие или отсутствие парадонтопатогенных видов бактерий.

Корреляция между данными ПЦР, ГХ-МС и метагеномного секвенирования 16s рНК может помочь в бо-

лее точной оценке активности инфекционного процесса и разнообразия микробиома у пациентов. Оба метода вместе дают более полную картину микробиологического ландшафта в полости рта.

Комбинированное использование разных методов диагностики подчеркивает необходимость интегративного подхода для определения наиболее значимых патогенов и соответствующего выбора терапевтических стратегий, направленных на контроль и управление периимплантитом и другими пародонтальными заболеваниями.

Выводы

Анализ ГХ-МС, метагеномное секвенирование 16s, ПЦР диагностика бактерий выявила присутствие схожих родов и видов парадонтопатогенов, а также дисбактериоз.

По данным ПЦР у пациентов с периимплантитом обнаружены *P.endodontalis*, *P.gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* и *Fusobacterium nucleatum*. Анализ метагеномного секвенирования выявил те же виды бактерий, что и ПЦР, но уже в количественно. Анализ ГХ-МС выявил повышенное содержание определенных родов бактерий, таких как *Porphyromonas spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*

Анализы ГХ-МС и метагеномное секвенирование выявили снижение микробиологического статуса в смешанной слюне у пациентов с периимплантитом. При этом доля условно-патогенных микроорганизмов, по результатам анализа ГХ-МС, составила 54,25 %, что говорит о возможном развитии патологических процессов, благодаря чему можно предположить, что поддержание воспалительного процесса при периимплантите обу-

словлены снижением таксономического (родового или видового) состава микробных сообществ. Существенно пониженное разнообразие микробного состава подчеркивает нарушение нормальной экосистемы полости рта и колонизацию некоторыми устойчивыми патогенными видами, что является типичным для прогрессирования периимплантита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kunaal Dhingra, Amit Kumar Dinda, Sarat Kumar Kottarath, Prabhat Kumar Chaudhari, Flora Verma. Mucoadhesive silver nanoparticle-based local drug delivery system for peri-implantitis management in COVID-19 era. Part 1: antimicrobial and safety in-vitro analysis, *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 10.1016/j.jobcr.2021.11.007, 12, 1, (177–181), (2022).
2. Prisca Walter, Miha Pirc, Alexis Ioannidis, Jürg Hüsler, Ronald E. Jung, Christoph H.F. Hämmerle, Daniel S. Thoma. Randomized controlled clinical study comparing two types of two-piece dental implants supporting fixed restorations — Results at 8 years of loading, *Clinical Oral Implants Research*, 10.1111/clr.13893, 33, 3, (333–341), (2022).
3. Nikolina Kesar, Paul Weigl, Georg-Hubertus Nentwig, Mischa Krebs. Prevalence and risk of peri-implant diseases based on the type of prosthetic restoration: A retrospective study after 17 to 23 years, *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 10.1016/j.prosdent.2021.11.030, (2022).
4. Setbo E. et al. Utility of probiotics for maintenance or improvement of health status in older people — a scoping review // *The journal of nutrition, health & aging*. — 2019. — Т. 23. — No. 4. — С. 364–372.
5. McKenney P.T., Pamer E. G. From hype to hope: the gut microbiota in enteric infectious disease // *Cell*. — 2015. — Т. 163. — No. 6. — С. 1326–1332.
6. Heitz-Mayfield, L.J.A. Peri-implant mucositis / L.J.A. Heitz-Mayfield, G.E. Salvi // *Journal of Clinical Periodontology*. — 2018. — Vol. 45. — No S20. — P. S237–S245.

© Бурлакова Любовь Александровна; Гизингер Оксана Анатольевна; Мураев Александр Александрович;
Делидова Екатерина Владимировна; Иванов Сергей Юрьевич; Ямуркова Нина Федоровна;
Сергеев Юрий Андреевич (shererrrr9@gmail.com); Долгалев Александр Александрович
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

БИОИНДИКАЦИЯ ЗАГРЯЗНЕНИЯ МАЛЫХ РЕК ОРЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ (НА ПРИМЕРЕ РЕК БЕРЕЗУЙКА И РОГ)

BIOINDICATION OF POLLUTION OF SMALL RIVERS OF THE OREL REGION (USING THE EXAMPLE OF THE BEREZAYKA AND ROG RIVERS)

**I. Kondrashova
N. Zakharov
O. Zakharova
E. Andreiko**

Summary. The ecological state of the small rivers of the Orel region — Berezayka and Roga — was studied. Studies of the biodiversity of hydrobionts-indicators of the ecological state of natural waters (algae, plants of the genus Duckweed (*Lemna*), invertebrates) have been carried out. It has been established that the waters are moderately polluted. The rivers are experiencing a small anthropogenic load, the condition corresponds to the normative indicators of the quality of natural waters.

Keywords: small rivers, pollution, ecological condition, bioindicator, algae, hydrobionts, Orel region.

Кондрашова Ирина Николаевна

*К.п.н., доцент, ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет» имени И.С. Тургенева»
eco-kondrashova@yandex.ru*

Захаров Никита Евгеньевич

*К.б.н., доцент, ФГБОУ ВО «Брянский государственный инженерно-технологический университет»
zakharov1602@yandex.ru*

Захарова Оксана Николаевна

*кандидат ветеринарных наук, ГНОУ «Региональный центр выявления, поддержки и развития способностей и талантов у детей и молодежи»
zakharov1602@yandex.ru*

Андрейко Евгения Витальевна

*аспирант, ФГБОУ ВО «Брянский государственный инженерно-технологический университет»
ev3191@yandex.ru*

Аннотация. Изучалось экологическое состояние малых рек Орловской области — Березуйки и Рога. Проведены исследования биоразнообразия гидробионтов — индикаторов экологического состояния природных вод (водорослей, растений рода Ряска (*Lemna*), беспозвоночных). Установлено, что воды умеренно загрязнены. Реки испытывают небольшую антропогенную нагрузку, их состояние соответствует нормативным показателям качества природных вод.

Ключевые слова: малые реки, загрязнение, экологическое состояние, биоиндикатор, водоросли, гидробионты, Орловская область.

Одним из главных богатств природы, имеющих колоссальное экологическое значение, являются реки. Для Орловской области характерно наличие густой сети рек. На площади 24,7 тыс. км² расположено 2100 водотоков общей протяженностью 9100 км со средним годовым объемом 3721 млн м³. Они относятся к бассейнам рек Волги, Дона и Днепра [1]. Значительную часть водного фонда области составляют мельчайшие реки протяженностью <10 км, насчитывается 1924 таких водотока. Число самых малых рек протяженностью 10–25 км равняется 130, малых рек протяженностью 26–100 км — 42 [1].

Как известно, реки — это среда обитания различных представителей флоры, фауны и микробиоты; важный фактор, влияющий на микроклимат местности; объект антропогенного воздействия, в том числе источник пресной воды для людей и сельскохозяйственных объектов, рекреационный ресурс и т.д. Кроме того, они являются коллекторами различных загрязняющих веществ (пестицидов, соединений тяжелых металлов, радионуклидов и пр.), которые определенным образом влияют на жизнь

недеятельность гидробионтов [2]. Поэтому изучение биологического разнообразия водных экосистем, которое зависит от качества природных вод, — актуальная задача. Цель исследования заключалась в проведении оценки экологического состояния малых рек с использованием видов-биоиндикаторов.

Материалы и методы исследования

Исследования проводились на территории Болховского района Орловской области. Объекты исследования — малые реки: Березуйка — левый приток реки Ока, и Рог — правый приток реки Нугрь.

Протяженность реки Березуйка составляет 22 км, реки Рог — 26 км. Течение воды в обеих реках спокойное. Реки имеют культурно-хозяйственное и бытовое значение. На реке Рог около деревни Зубари и на реке Березуйка вблизи деревни Григорово построены небольшие водохранилища. Воды рек используются преимущественно в рекреационных целях. Основными источниками антропогенного воздействия служат по-

верхностные стоки как со стороны сельскохозяйственных объектов (сельскохозяйственных угодий, животноводческих ферм), так и с территорий населённых пунктов и автомобильных дорог.

В ходе исследований были изучены водные растения и беспозвоночные животные, которые являются индикаторами экологического состояния речных экосистем. Исследования осуществлялись в летний период в 2022 году. Использовались методы биоиндикации, а также физико-химического и химического анализа.

Результаты исследований и обсуждение

Как известно, на рост и развитие водных растений большое влияние оказывает наличие биогенных элементов, в связи с этим нами изучалось видовое разнообразие водорослей [3]. В обеих реках преобладали диатомовые водоросли (*Diatomeae*), также были обнаружены зелёные водоросли, в том числе сценедесмус четырёххвостый (*Scenedesmusquadricauda*) и сценедесмус остроконечный (*Scenedesmusacuminatus*), а также следующие представители зигнемовых (*Zygnematales*): спирогира (*Spirogyra*) изигнема (*Zygnema*), в составе перифитона — кладофора (*Cladophora*). Данные водоросли относятся к бета-мезосапробным организмам. В реке Березуйка количество водорослей оказалось больше, чем в реке Рог. На наш взгляд, это связано с тем, что территория водосбора реки расположена на пониженном участке водораздела Березуйка — Снытка, по которому проходит автомагистраль Болхов — Орел. Именно на этом водоразделе находится много сельскохозяйственных угодий, которые вносят свой вклад в загрязнение вод реки биогенами. Водосбор реки Рог расположен на возвышенном участке водораздела Рог — Машок, который отличается большей изрезанностью рельефа и лесистостью, что уменьшает поверхностный сток.

Растения рода Ряска (*Lemna*) также являются распространёнными биоиндикаторами [4]. Для исследования были взяты пробы, содержащие по 200 растений. В пробах присутствовала ряска малая (*Lemnaminor* L.). Число щитков (листецов) в пробах ряски из реки Березуйка составило 548, отношение числа щитков к числу особей — 2,74; доля повреждённых щитков — 12,2 %. Класс загрязнения вод IV, вода загрязнённая. У ряски из реки Рог листецов меньше — 426, отношение числа щитков к числу особей — 2,13; однако доля повреждённых щитков оказалась немного выше (20,6 %). Основные повреждения листецов — хлорозы (чаще) и некрозы (реже). Экспресс-оценка показала умеренное загрязнение вод реки Рог (III класс загрязнения).

В фауне водных беспозвоночных реки Березуйка были обнаружены следующие виды животных: лужанка настоящая (*Viviparusviviparus*), червь дождевой

(*Lumbricusterrestris*), шаровка роговая (*Sphaeriumcorneus*), катушка роговая (*Planorbariuscorneus*), плавт обыкновенный (*Naucoriscimicoides*), личинка настоящей стрекозы (*Libellulidae*), личинка ручейника рода Граммотаулиус (*Grammotauliusbettenii*), прудовик обыкновенный (*Lymnaeastagnalis*). Все эти виды населяют умеренно загрязнённые водоемы, за исключением личинки ручейника. Беспозвоночные реки Рог более разнообразны: личинки ручейников с различными чехликами (граммотаулиус (*Grammotauliusbettenii*), стенофилакс (*Stenophylaxstellatus*), лимнофилиус (*Limnephilusrhombicus*), гладыш (*Notonectaglauca* L.), водяной скорпион (*Nepacineria*), личинка стрекозы коромысла (*Aeschnidae*) и лютки (*Lestes*), плавт обыкновенный (*Naucoriscimicoides*), червь дождевой (*Lumbricusterrestris*), шаровка роговая (*Sphaeriumcorneus*), битиния щупальцевая (*Bithynia tentaculata*), прудовик обыкновенный (*Lymnaeastagnalis*), лужанка настоящая (*Viviparusviviparus*), катушка роговая (*Planorbariuscorneus*).

Видовой состав реки Рог богаче, чем Березуйки. Особенно стоит отметить большее количество и разнообразие личинок ручейника, которые быстро исчезают при загрязнении вод.

В ходе исследования проводилось изучение физико-химических параметров. Результаты показали, что воды обеих рек прозрачны. Запах воды из реки Березуйка травянистый с оттенками скошенной травы и сена, интенсивность слабая — 2 балла, запах не привлекает внимания, но обнаруживается, если тщательно принюхаться. Для реки Рог характерен древесный запах с примесью мокрой щепы и древесной коры и землистый с оттенками свежеспаханной земли или глины, интенсивность запаха заметная — 3 балла, запах легко обнаруживается. Все запахи имеют естественное происхождение. Запахи вполне объясняются особенностями ландшафта и гидрологии. Река Березуйка протекает по пониженному участку водораздела Березуйка — Снытка, берега реки окружены, в основном, травянистой растительностью. Река Рог протекает на повышенном участке водораздела Рог — Машок, где распространена древесная растительность, а абразия склонов берегов и прибрежных участков приводит к вымыванию почвы и грунта, которые придают воде землистый запах.

С этими же особенностями связан и цвет вод. Вода реки Рог имеет темно-серую окраску, что связано с переносом взвешенных веществ течением реки. Вода реки Березуйка светло-серая.

Кислотность вод обеих рек соответствовала нормативам для водоемов хозяйственного, питьевого, культурно-бытового назначения и составляла для реки Березуйка от 8,0 до 8,1; для реки Рог — от 7,8 до 8,2.

Содержание растворенного кислорода в реке Рог находилось в пределах от 8,2 мг/л до 10,9 мг/л, в реке Березуйка — от 7,9 мг/л до 10,9 мг/л. Наибольшее количество кислорода наблюдалось в водах в начале июня, а наименьшие — в конце июля — начале августа.

Диапазон колебаний БПК₅ в водах реки Рог составлял от 2,1 мг/л до 5,2 мг/л, а в реке Березуйка — от 2,5 мг/л до 4,8 мг/л. Наибольших значений этот показатель достигал во второй половине лета. Причина — увеличение содержания органических веществ вследствие отмирания водных растений и животных и накопление ила, эвтрофикация.

Выводы

В результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы.

Обнаруженные в реках Березуйка и Рог водоросли характерны для бета-мезосапробной зоны. Экспресс-анализ вод с использованием растений рода Ряска (*Lemna*) показал, что воды реки Рог умеренно загрязненные (III класс загрязнения), а реки Березуйка — загряз-

ненные (IV класс загрязнения). Обнаруженная в пробах ряска малая (*Lemnaminor L.*) является индикатором превышения биогенов, в том числе сельскохозяйственного происхождения.

Анализ разнообразия гидробионтов также подтвердил наличие умеренного загрязнения рек. Следует отметить, что видовой состав животного мира богаче в реке Рог, что свидетельствует о более благоприятном экологическом состоянии.

Физико-химические и химические показатели не превышали нормативы качества природных вод, что соответствовало результатам, полученным методами биоиндикации.

В целом воды малых рек Березуйка и Рог находятся в удовлетворительном состоянии и безопасны для населения. Тем не менее, необходимо проводить дальнейшее изучение экологического состояния этих и других рек, разрабатывать и внедрять систему экологического мониторинга малых рек в регионе, которые обеспечивают полноводность и экологическое равновесие в экосистемах крупных рек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kondrashova I.N., Kondykova N.N., Tikhii V.I., Frolova N.V., Tyapkina A.P. Ecological State of the Oka River in the Orel Region as an Indicator of Regional Environmental Policy // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, Volume 543, All-Russian research-to-practice conference «Ecology and safety in the technosphere: current problems and solutions» Volume 543, 2020. Yurga, Russia.
2. Кондрашова И.Н., Кондыкова Н.Н., Селифонова Е.В. Влияние антропогенных нагрузок на экологическое состояние реки Орлик // Эколого-географические проблемы регионов России. Самара: Самарский государственный социально-педагогический университет. 2017. с. 183–186.
3. Шайхутдинова А.А. Экологические методы оценки качества водоемов с помощью гидробионтов: практикум / А.А. Шайхутдинова. Оренбургский гос. ун-т. Оренбург: ОГУ, 2019. 95 с.
4. Красников Д.В., Кондрашова И.Н. Экологическая оценка качества природных вод национального парка «Орловское Полесье» с использованием растений подсемейства рясковые Lemnaceae // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия «Естественные, технические и медицинские науки». Орел: ФГБОУ ВПО ОГУ. 2014. №6 (62). с. 68–70.

© Кондрашова Ирина Николаевна (eco-kondrashova@yandex.ru); Захаров Никита Евгеньевич (zaxarov1602@yandex.ru); Захарова Оксана Николаевна (zaxarov1602@yandex.ru); Андрейко Евгения Витальевна (ev3191@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ СУСПЕНЗИИ ШТАММА CHLORELLA VULGARIS BIN В РАЗЛИЧНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕДАХ

INVESTIGATION OF THE POSSIBILITIES OF CULTIVATING A SUSPENSION OF THE CHLORELLA VULGARIS BIN STRAIN IN VARIOUS NUTRIENT MEDIA

**A. Kopeykin
D. Martynov
N. Lagutina
K. Shakhovskaya**

Summary. An experimental study of the process of growing microalgae of the *Chlorella vulgaris* BIN strain in an experimental photobioreactor on various nutrient media with identical lighting and temperature parameters was carried out. The basis for the manufacture of nutrient media were formulations diluted in distilled water, Guillard F/2 and Tamiya, widely used in the cultivation of fertilizers and recycled agricultural effluents, as a cheap alternative medium. When processing the experimental data obtained by regression analysis methods, a calculation formula was obtained that determines the number of cells of the *Chlorella vulgaris* BIN strain formed during cultivation, taking into account a given range of temperature and illumination parameters of the suspension, values of the hydrogen index, concentrations of chemical compounds of iron, phosphates and potassium, affecting the cultivation of microalgae in suspension. The experimental and calculated data presented in the article can be used as part of measures related to optimizing the operating cycles of modern photobioreactors.

Keywords: chlorella, *Chlorella vulgaris* BIN strain, microalgae, nutrient medium, cultivation, photobioreactor.

Копейкин Алексей Вячеславович
аспирант,

ФГБОУ ВО «ФГБОУ ВО РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева»
qwazy.wasd@gmail.com

Мартынов Дмитрий Юрьевич
к.т.н., старший преподаватель,

ФГБОУ ВО «Академия гражданской защиты МЧС России»
d.martynov@agz.50.mchs.gov.ru

Лагутина Наталия Владимировна
к.т.н., доцент,

ФГБОУ ВО «РГАУ-МСХА имени К.А. Тимирязева»
lagnv@rambler.ru

Шаховская Кира Дмитриевна

Начальник отдела экологического контроля
ФГБУ ЦЖКУ Минобороны РФ
sh.kira2014@yandex.ru

Аннотация. Проведено экспериментальное исследование процесса выращивания микроводорослей штамма *Chlorella vulgaris* BIN в экспериментальном фотобиореакторе на различных питательных средах при идентичных параметрах освещения и температуры. Основой при изготовлении питательных сред явились разбавленные в дистиллированной воде составы, Guillard F/2 и Tamiya, широко применяемые при культивировании удобрений и переработанные сельскохозяйственные стоки, в качестве дешевой альтернативной среды. При обработке полученных экспериментальных данных, методами регрессионного анализа получена расчетная формула, определяющая количество клеток штамма *Chlorella vulgaris* BIN, образующихся в процессе культивирования с учетом заданного диапазона параметров температуры и освещения суспензии, значений водородного показателя, концентраций химических соединений железа, фосфатов и калия, влияющих на культивирование микроводорослей в суспензии. Представленные в статье экспериментальные и расчетные данные могут быть использованы в рамках мероприятий связанных с оптимизацией циклов работы современных фотобиореакторов.

Ключевые слова: хлорелла, штамм *Chlorella vulgaris* BIN, микроводоросль, питательная среда, культивирование, фотобиореактор.

Оценка влияния параметров среды на процесс культивирования микроводорослей — важный аспект исследований, связанных с биотехнологическими и экологическими особенностями фитопланктонных организмов. Культивирование различных микроскопических водорослей родов *Chlorella*, *Spirulina*, *Nannochloropsis* и других является прогрессивным и перспективным направлением биотехнологии.

В частности, полученная в результате культивирования в автоматизированные системы выращивания фи-

топланктонных культур (фотобиореакторах) суспензия микроводорослей штамма *Chlorella vulgaris* BIN широко применяется таких областях как сельское хозяйство, пищевая и косметическая промышленность и экология связанная с альголизацией водоемов. Качественная оценка параметров среды, в которой выращивается культура *Chlorella vulgaris* BIN и ее влияние на скорость роста, а также количество и качество получаемого продукта, позволит технологам верно оценить потребность того или иного штамма фитопланктона в минеральных и органических веществах, оптимальную температуру,

освещенность, pH и остальные условия среды. Такой подход, в свою очередь, позволяет с минимальными финансовыми издержками проектировать и запускать в работу фотобиореакторы используемые для выращивания микроводорослей.

Для проведения первой сессии эксперимента были приготовлены 12 образцов стартовой культуры суспензии, залитые в литровые стеклянные бутылки, содержащие 30 % маточной породы и 70 % дистиллированной воды.

С учетом данных, полученных в проведенных ранее исследованиях, была выбрана оптимальная длительность культивирования — трое суток (72 часа), позволяющая получить максимальный прирост биомассы до наступления последующего цикла стагнации роста биомассы [1–3]. Во всем объеме фотобиореактора в автоматизированном режиме поддерживалась освещенность, в стандартном суточном режиме, 16 часов включенный свет 50–55 КЛюкс и 8 часов выключенный, и температура в диапазоне значений 29–30 °С. Для гарантированного обеспечения растущей культуры углекислым газом выполнялся барботаж атмосферного воздуха около 30 л/час на каждую емкость. Используемые и подготовленные питательные среды представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Условия первой сессии эксперимента

Номер на бутылки с суспензией	Питательная среда	Номер на бутылки с суспензией	Питательная среда
1	КРС 16 мл/л	7	F/2 своя, двойная концентрация
2	КРС 8 мл/л	8	Tamiya
3	F/2 пром.	9	Tamiya и витамины
4	F/2 пром., двойная концентрация	10	Tamiya, двойная концентрация
5	F/2 своя	11	F/2 пром. и крахмал
6	F/2 своя, двойная концентрация	12	F/2 пром. и крахмал

Обозначения в таблице 1:

— Среда «КРС» — питательная среда из навоза КРС (среда, представляющая из себя стоки и навоз КРС разбавленные в воде, обеззараженные в процессе 10 минутного кипячения, концентрация в таблице 1 дается на вес сухого вещества стоков и отходов);

— Среда «F/2 пром.» — F/2 промышленная, купленная у производителя (состав представлен в таблице 2) [4];

— Среда «F/2 своя» — F/2 приготовленная самостоятельно из реактивов, приобретённых в розничном магазине (концентрации взяты согласно таблице 1.2);

— Среда «Tamiya и витамины» — Tamiya с добавлением витаминов B6 и B12;

— Среда «F/2 пром. и крахмал» — среда с добавлением крахмала (1 г/л).

Таблица 2.

Состав среды F/2 (в миллиграмм на литр суспензии)

Вещество	Концентрация, мг/л	Вещество	Концентрация, мг/л
NaNO ₃	75	ZnSO ₄ · 7H ₂ O	0,022
NaH ₂ PO ₄ · 2H ₂ O	5	CoCl ₂ · 6H ₂ O	0,010
Na ₂ SiO ₃ · 9H ₂ O	30	MnCl ₂ · 4H ₂ O	0,180
Na ₂ EDTA	4,36	Витамины:	
FeCl ₃ · 6H ₂ O	3,15	Тиамин	0,2
CuSO ₄ · 5H ₂ O	0,010	Биотин	0,001

Первая сессия эксперимента выявила весьма низкую скорость роста количества клеток в средах Tamiya и Tamiya с добавлением витаминов. В этой связи во второй и третьей сессии экспериментальной работы выполненных для уточнения и дополнения результатов первой сессии эксперимента было принято решение отказаться от среды Tamiya. Для проведения второй и третьей сессии эксперимента были приготовлены 12 образцов стартовой культуры суспензии, содержащих 20 % маточной породы и 80 % дистиллированной воды. Временные параметры проведения эксперимента, температурный режим, освещенность, и длительность культивирования не меняли и оставили те же что и в первой сессии эксперимента. Используемые во второй и третьей сессии экспериментальной работы питательные среды представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3.

Условия второй сессии эксперимента

Номер на бутылки с суспензией	Питательная среда	Номер на бутылки с суспензией	Питательная среда
1	F/2 пром. и крахмал 1,5 г/л	7	F/2 пром.
2	F/2 пром. и крахмал 1 г/л	8	F/2 пром., двойная концентрация
3	F/2 пром. и крахмал 1,5 г/л	9	F/2 пром., двойная концентрация
4	КРС 16 мл/л	10	F/2 своя
5	КРС 32 мл/л	11	F/2 своя, двойная концентрация
6	КРС 16 мл/л и F/2	12	F/2 своя, тройная концентрация

Таблица 4.
Условия третьей сессии эксперимента

Номер на бутылки с суспензией	Питательная среда	Номер на бутылки с суспензией	Питательная среда
1	КРС 16 мл/л	7	F/2, тройная концентрация
2	КРС 16 мл/л	8	F/2, тройная концентрация
3	КРС 16 мл/л	9	F/2, двойная концентрация и КРС 8 мл/л
4	F/2	10	F/2, двойная концентрация
5	F/2 x1	11	F/2, двойная концентрация
6	F/2, тройная концентрация	12	Не использовалась

Далее пробы отбирались из бутылей и перемешивались в пробирке с помощью механической пипетки, и затем анализировались на цифровом микроскопе Bresser LCD MICRO 5MP. Для расчета количества клеток хлореллы в пробах использовалась двухсеточная камера Горяева, в которой идентификация и количественный учет клеток хлореллы проходил при настройках разрешения микроскопа в 125, 500 крат, и при 1000 кратном электронном ZOOM-увеличении. Для расчета использовалась формула [5]:

$$A = H \cdot M \cdot 12499 \quad (1)$$

где: A — количество клеток в 1 мл; H — число разведений суспензии перед расчётом; M — количество клеток штамма *Chlorella vulgaris* BIN полученное при подсчете в двадцати больших квадратах камеры Горяева.

Доверительные границы ϵ , случайной погрешности оценки измеряемой величины при подсчете клеток в камере Горяева рассчитывались согласно ГОСТ Р 8.736-2011, для доверительной вероятности $P=0,95$ по формуле [6]:

$$\epsilon = t \cdot s_{\bar{x}} = t \cdot \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n(n-1)}} \quad (2)$$

где: n — число больших Квадратов камере Горяева в которых проходил подсчет клеток, с учетом подсчета в двадцати больших квадратах камеры Горяева ($n=20$); x_i — число клеток в каждом из больших квадратов камеры Горяева где i имеет значения $i=1, 2, 3, 4, \dots, 20$; t — коэффициент Стьюдента, для доверительной вероятности

$P=0,95$ и $n=20$ равный 2,093; \bar{x} — среднее арифметическое значение результата измерений (значение погрешности подсчета численности клеток, далее в работе будет указано после знака \pm).

Среднее арифметическое значение результата измерений определяется по формуле [4]:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad (3)$$

Водородный показатель (рН) жидкости в пробе определялся с помощью индикаторных полосок.

По итогам проведенных трех сессий эксперимента был определен прирост численности клеток, представленный в таблицах 5–8.

Таблица 5.

Динамика численности клеток по дням 1-ой сессии эксперимента

Номер на бутылки	Численность клеток млн/л	
	1-ый день	Итоговое количество
1	7,1±0,2	12,42±0,4
2	7,1±0,2	10,1±0,3
3	7,1±0,2	13,4±0,4
4	7,1±0,2	13,9±0,4
5	7,1±0,2	14,12±0,4
6	7,1±0,2	13,91±0,4
7	7,1±0,2	14,15±0,4
8	7,1±0,2	8,13±0,2
9	7,1±0,2	7,45±0,2
10	7,1±0,2	8,05±0,2
11	7,1±0,2	14,9±0,4
12	7,1±0,2	13,78±0,4

Таблица 6.

Динамика численности клеток по дням 2-ой сессии эксперимента

Номер на бутылки	Численность клеток млн/л		
	1-ый день	2-ый день	Итоговое количество
1	5,3±0,2	6,7±0,2	12,3±0,4
2	5,3±0,2	7,1±0,2	16,3±0,5
3	5,3±0,2	6,9±0,2	14,0±0,4
4	5,3±0,2	9,0±0,3	12,3±0,4

Номер на бутылки	Численность клеток млн/л		
	1-ый день	2-ый день	Итоговое количество
5	5,3±0,2	8,52±0,3	11,4±0,3
6	5,3±0,2	8,0±0,2	12,3±0,4
7	5,3±0,2	8,4±0,2	13,3±0,4
8	5,3±0,2	7,5±0,2	15,4±0,5
9	5,3±0,2	7,6±0,2	15,0±0,4
10	5,3±0,2	9,6±0,3	14,6±0,4
11	5,3±0,2	7,9±0,2	19,4±0,6
12	5,3±0,2	9,5±0,3	18,2±0,5

Таблица 7.

Динамика численности клеток по дням 3-ей сессии эксперимента

Номер на бутылки	Численность клеток млн/л		
	1-ый день	2-ый день	Итоговое количество
1	4,5±0,1	7,4±0,2	12,8±0,4
2	4,5±0,1	6,2±0,2	10,8±0,3
3	4,5±0,1	8,0±0,2	11,7±0,4
4	4,5±0,1	12,3±0,4	18,7±0,6
5	4,5±0,1	14,6±0,4	20,3±0,6
6	4,5±0,1	20,2±0,6	37,6±1,1
7	4,5±0,1	21,0±0,6	38,1±1,1
8	4,5±0,1	24,5±0,7	39,3±1,2
9	4,5±0,1	19,8±0,6	33,6±1,0
10	4,5±0,1	22,0±0,7	39,1±1,2
11	4,5±0,1	21,8±0,7	38,6±1,2

В таблицах 5, 6, 7 можно увидеть значительный разброс скорости роста клеток в питательных средах с изменяющимися концентрациями микроэлементов. Данные таблицы позволяют определить значения концентраций микроэлементов в питательных средах, оптимально влияющих на рост биомассы в суспензии. В процессе лабораторного культивирования *Chlorella Vulgaris* производился контроль химического состава рабочей культуральной жидкости на различных этапах выращивания. Измерения проводились по следующим элементам: калий, фосфор, железо, озон и рН фотометрическим и колориметрическим методами.

Проведение трех последовательных экспериментальных исследований, позволило шаг за шагом, опти-

мизировать и ускорить процесс роста биомассы, при культивировании водоросли *Chlorella Vulgaris*. Соответственно оптимальные параметры химического состава рабочей культуральной жидкости на различных этапах выращивания были получены в третьей сессии эксперимента, в рамках которой были выполнены статистические корреляционные и регрессионные исследования, представленные далее. Результаты наблюдения за химическим составом культуральной среды в процессе культивирования *Chlorella Vulgaris* в третьей сессии экспериментальных исследований представлены в таблице 8.

В рамках требований современной теории статистической обработки данных было определена значимость влияния компонентов химического состава рабочей культуральной жидкости на скорость роста клеток *Chlorella Vulgaris* BIN с помощью коэффициента корреляции Пирсона по формуле [7, 8]:

$$\tilde{r}_{xy} = \frac{\sum ((x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y}))}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2} \cdot \sqrt{\sum (y_i - \bar{y})^2}} \quad (4)$$

где: n — количество значений изучаемого параметра по которым происходит суммирование (в нашем случае n — число бутылей с исследуемой средой в одной сессии исследований); y_i — значения основного изучаемого параметра (в нашем случае связанного с ростом биомассы хлореллы); \bar{y} — среднеарифметическое значение основного исследуемого параметра; x_i — значения исследуемого параметра, предиктора, влияющего на изменение основного исследуемого параметра; \bar{x} — среднеарифметическое значение предиктора, влияющего на изменение основного исследуемого параметра. С учетом полной взаимной зависимости при установленном одинаковом начальном количестве клеток в сессии во всех бутылках, коэффициент корреляции Пирсона будет максимальным и равен 1 для зависимостей конечного количества клеток, соотношений конечного и начального количества клеток, разницы конечного и начального количества клеток и эти значения будут полностью взаимозависимы. В этой связи в качестве основного независимого исследуемого параметра из трех вышеперечисленных значений необходимо выбрать один основной, наиболее удобный для восприятия параметр, в нашем случае это конечное количество клеток. Для выбора значений параметров которые далее будут учтены при регрессионном анализе в процессе корреляционного анализа с основным параметром (конечным количеством клеток) были сопоставлены параметры концентраций и значений железа, фосфатов, калия, водородного показателя рН в следующих вариациях значений данных параметров: начальное значение; конечное значение; соотношение конечного и начального значений; разница конечного и начального значений; десятичный логарифм начального значения; десятичный логарифм ко-

Таблица 8.

Результаты наблюдения за химическим составом культуральной среды в процессе культивирования *Chlorella Vulgaris* (3-я сессия)

Номер на бутылки	Концентрация стартовая суспензия, мг/л (число для pH)					Концентрация итоговая, суспензия, мг/л (число для pH)				
	Озон	Железо	Фосфаты	Калий	pH	Озон	Железо	Фосфаты	Калий	pH
1	0	0,1	1	3	6,5	0	0,5	0	2,5	7
2	0	0,1	1	3	6,5	0	0,5	0	2,5	7
3	0	0,1	1	3	6,5	0	0,5	0	2,5	7
4	0	1	5	32	7	0	0,3	0	30	8,5
5	0	1	5	32	7	0	0,3	0	30	8,5
6	0	3	15	64	7	0	0,6	0,5	50	9
7	0	3	15	64	7	0	0,5	0,5	50	9
8	0	3	15	64	7	0	0,6	0,5	50	9
9	0	2	11	44	7	0	0,5	0,5	40	7
10	0	2	10	44	7	0	0,4	0,5	35	8,5
11	0	2	10	44	7	0	0,4	0,5	35	8,5

нечного значения; десятичный логарифм соотношения конечного и начального значений. Результаты вычисления коэффициента корреляции Пирсона представлены в таблице 9 (при вычислении десятичного логарифма от числа равного нулю данное нулевое число и все остальные значения в столбце дополнялось единицей для получения значащих сопоставимых значений во всем столбце).

Таблица 9.

Критерий Пирсона для вариаций значений железа, фосфатов, калия, водородного показателя pH

Коэффициент корреляции Пирсона	Вещество			
	Железо	Фосфаты	Калий	Водородный показатель (pH)
Начальное значение	0,947	0,947	0,926	0,810
Конечное значение	0,241	0,967	0,904	0,703
Соотношение конечного и начального значений	-0,820	0,927	-0,492	0,595
Разница конечного и начального значений	-0,952	-0,942	-0,896	0,606
Десятичный логарифм начального значения	0,923	0,943	0,886	0,810
Десятичный логарифм конечного значения	0,233	0,967	0,863	0,699

Коэффициент корреляции Пирсона	Вещество			
	Железо	Фосфаты	Калий	Водородный показатель (pH)
Десятичный логарифм соотношения конечного и начального значений	-0,870	0,929	-0,506	0,578

Из каждого независимого параметра значений железа, фосфатов, калия, водородного показателя pH необходимо выявить только одну вариацию значений с наибольшим коэффициентом корреляции Пирсона (поскольку при сопоставлении вариаций одного параметра вещества в суспензии вторая величина данного будет зависимой от первой с высокой степенью корреляции превышающей 0,9). Выбранные значения коэффициента корреляции Пирсона выделены жирным шрифтом в таблице 1.10, и как можно увидеть наименьшая степень корреляции с конечным числом клеток в суспензии у показателя pH — 0,81 превышает 0,75 и также считается весьма значимой.

Выбранные значения независимых параметров значений железа, фосфатов, калия, водородного показателя с наибольшим коэффициентом корреляции Пирсона, полученным при сопоставлении с конечным числом клеток в суспензии, представлена в таблице 10.

Данные представленные в таблице 10 могут быть использованы для выполнения многофакторного регрес-

Таблица 10. Параметры с наибольшим коэффициентом корреляции Пирсона, полученным при сопоставлении с конечным числом клеток в суспензии для 3-й сессии эксперимента

Клетки, конечное число млн/мл	Железо (разница конечного и начального значений)	Фосфаты, конечное значение, мг/л	Калий, начальное значение, мг/л	pH, начальное значение
12,8	0,4	0	3	6,5
10,8	0,4	0	3	6,5
11,7	0,4	0	3	6,5
18,7	-0,7	0	32	7
20,3	-0,7	0	32	7
37,6	-2,4	0,5	64	7
38,1	-2,5	0,5	64	7
39,3	-2,4	0,5	64	7
33,6	-1,5	0,5	44	7
39,1	-1,6	0,5	44	7
38,6	-1,6	0,5	44	7

сионного анализа в рамках рекомендаций, представленных в литературных источниках [7, 8]. Расчет проводился в Microsoft Excel с использованием подпрограммы анализ данных, регрессия, для уровня надежности 95%. Результат расчета и получения параметров регрессии представлен на рисунке 1.

Результаты многофакторного регрессионного анализа согласно рисунку 2: множественный критерий детерминации близок к 1; значимость критерия Фишера $3,34 \cdot 10^{-7}$, существенно ниже критического табличного параметра 4,53; значения *t*-статистики по модулю больше табличного критерия Стьюдента для заданных параметров (для числа анализируемых значений, $n=11$; числа независимых параметров, $k=4$) $t_{кр} = 2,36$; *P*-значение — существенно меньше базового критерия сравнения 0,05. Все вышеперечисленное позволяет считать, нулевую гипотезу для функции, составленной из расчетных коэффициентов, представленных в таблице 10 достоверной для уровня надежности 95 %. Расчетные коэффициенты, полученные в результате расчета регрессии на основе данных из таблицы 10 при уровне надежности 95 % представлены в таблице 11.

Общая расчетная функция будет иметь вид:

	A	B	C	D	E	F	G
1	ВЫВОД ИТОГОВ						
2							
3	<i>Регрессионная статистика</i>						
4	Множественный R	0,9978					
5	R-квадрат	0,9956					
6	Нормированный R-квадрат	0,9927					
7	Стандартная ошибка	1,0539					
8	Наблюдения	11					
9							
10	<i>Дисперсионный анализ</i>						
11		<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Значимость F</i>	<i>F(4,6)_{кр}</i>
12	Регрессия	4	1515,498093	378,8745232	341,1375727	3,34503E-07	4,53
13	Остаток	6	6,66372549	1,110620915			
14	Итого	10	1522,161818				
15							
16		<i>Коэффициенты</i>	<i>Стандартная ошибка</i>	<i>t-статистика</i>	<i>P-Значение</i>		
17	Y-пересечение	-162,2873	32,6123	-4,98	0,0025		
18	Железо	-12,5000	3,0422	-4,11	0,0063		
19	Фосфаты	23,2588	3,8735	6,00	0,0010		
20	Калий	-0,7247	0,1930	-3,76	0,0094		
21	pH	27,8255	5,1728	5,38	0,0017		
22			Число степеней свободы	7	Критерий сравнения		
23			$t_{кр} =$	2,3646	0,05		

Рис. 1. Получение значений регрессии, для величин, представленных в таблице 10

Таблица 11.
Расчетные коэффициенты, полученные в результате
расчета регрессии на основе данных из таблицы 10
при уровне надежности 95 %

Параметры	Коэффициенты
Y — пересечение (млн. клеток/мл)	-162,287
X ₁ — Железо (разница конечного и начального значений)	-12,500
X ₂ — Фосфаты конечное значение, мг/л	23,259 л/мг
X ₃ — Калий конечное значение, мг/л	-0,725 л/мг
X ₄ — pH, начальное значение	27,826

$$Y_{\text{клет.}} = -162,29 - 12,5 \cdot X_1 + 23,26 \cdot X_2 - 0,73 \cdot X_3 + 27,83 \cdot X_4 \quad (5)$$

Функциональная зависимость ($Y_{\text{клет.}}$ — определяющая количество клеток в млн/мл), полученная при расчете, позволяет выявлять недостаток микроэлементов в выбранном диапазоне параметров и создавать программы автоматизированного управления на основе представленных в статье данных (при этом в выбранном диапазоне параметров, отрицательное значение Y перекрывается положительным значением, полученным при сложении значений $-12,5 \cdot X_1 + 23,26 \cdot X_2 - 0,73 \cdot X_3 + 27,83 \cdot X_4$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Король Т.С., Мартынов Д.Ю., Новиченко А.И., Новиков А.В., Сумарукова О.В., Лапидовский М.В. Исследование возможности использования микроводоросли *Chlorella vulgaris* в технологических процессах обеззараживания и доочистки сточных вод / М: журнал: Водочистка. Водоподготовка. Водоснабжение. №2017/4 С. 24–30. 2017.
2. Мартынов Д.Ю., Барсукова М.В., Манаенков А.О. Метод получения жидких биоудобрений в автоматизированных проточных лотках / М: Сборник статей: Доклады ТСХА, 2021. — С. 189–191.
3. Barsukova M.V., Martynov D.Yu., Novichenko A.I., Lagutina N.V., Evgrafov A.V. Development and symbiosis of chlorella strain in natural and extreme conditions of the aquatic environment / Nashville: Journal of Complementary Medicine Research. 2021. T. 12. № 2. С. 14–20.
4. F/2 — Medium. Cyanosite since 1994. [Электронный ресурс] — URL: <https://www-cyanosite.bio.purdue.edu/media/table/f2.html>
5. ОФС.1.7.2.0008.15. Определение концентрации микробных клеток.
6. ГОСТ Р 8.736-2011. Измерения прямые многократные. Методы обработки результатов измерений. Основные положения.
7. Корреляционно-регрессионный анализ связи показателей коммерческой деятельности с использованием программы Excel : учебное пособие / В.Р. Барраз. — Екатеринбург : ГОУ ВПО «УГТУ–УПИ», 2005. — 102 с.
8. Коломиец Л.В., Поникарова Н.Ю. Метод наименьших квадратов: метод. указания / сост.: Л.В. Коломиец, Н.Ю. Поникарова. — Самара: Изд-во Самарского университета, 2017. — 32 с.

© Копейкин Алексей Вячеславович (qwazy.wasd@gmail.com); Мартынов Дмитрий Юрьевич (d.martynov@agz.50.mchs.gov.ru);
Лагутина Наталия Владимировна (lagnv@rambler.ru); Шаховская Кира Дмитриевна (sh.kira2014@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОЧВ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО ОСВОЕНИЯ МЕСТОРОЖДЕНИЙ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

FEATURES OF CHANGES IN GEOCHEMICAL PARAMETERS OF SOILS IN THE CONDITIONS OF INDUSTRIAL DEVELOPMENT OF DEPOSITS IN THE FAR NORTH

R. Sayfiyev
E. Gaevaya
Yu. Sivkov

Summary. The industrial development of mineral deposits is a necessary and important component of the socio-economic development of the country and the well-being of the population. At the same time, mining inevitably harms the environment, soil cover, biota living in these ecosystems, and public health. This paper examines the issues of changes in geochemical parameters of soils in the conditions of industrial development of deposits in the Far North from the point of view of the natural features of vulnerable ecosystems operating in harsh climatic conditions. Based on the analysis of data from state reports on the state of the environment, geochemical changes in soil ecosystems of the Far North are shown in dynamics on the example of the Kola Peninsula, the Komi Republic over the past decade, caused, among other things, by mining, and the possibilities of restoring disturbed natural soil ecosystems are demonstrated.

Keywords: soil ecosystems, mineral deposits, industrial development, geochemical indicators, assessment of soil condition.

Сайфиев Руслан Ринатович

Кандидат биологических наук, доцент,
Тюменский Индустриальный Университет
sajfiyevrr@tyuiu.ru

Гаевая Елена Викторовна

Кандидат биологических наук, доцент,
Тюменский Индустриальный Университет

Сивков Юрий Викторович

Кандидат биологических наук доцент,
Тюменский Индустриальный Университет

Аннотация. Промышленное освоение месторождений полезных ископаемых является необходимым и важным компонентом социально-экономического развития страны и благополучия населения. При этом добыча полезных ископаемых неминуемо наносит вред окружающей среде, почвенному покрову, обитающей в данных экосистемах биоте, здоровью населения. В настоящей работе рассматриваются вопросы изменения геохимических показателей почв в условиях промышленного освоения месторождений Крайнего Севера с точки зрения природных особенностей уязвимых экосистем, функционирующих в жестких климатических условиях. На основании анализа данных государственных докладов о состоянии окружающей среды в динамике показаны геохимические изменения почвенных экосистем Крайнего Севера на примере Кольского полуострова, Республики Коми за последнее десятилетие, обусловленные в том числе и добычей полезных ископаемых, продемонстрированы возможности восстановления нарушенных природных почвенных экосистем.

Ключевые слова: почвенные экосистемы, месторождения полезных ископаемых, промышленное освоение, геохимические показатели, оценка состояния почв.

Введение

Промышленное освоение месторождений полезных ископаемых на Крайнем Севере с успехом ведется уже более 70 лет, с тех пор как еще в СССР были разведаны и запущены несколько крупных источников апатита, нефти и газа, железных руд и других ценных ресурсов. В Коми АССР, а затем в Мурманской, Архангельской областях, на севере Сибири и на Камчатке, в других регионах севера России постепенно во второй половине XX века вводились в строй важные нефтегазовые и рудные месторождения, что обусловило экономический рост и развитие регионов Крайнего Севера и отразилось на историко-экономическом облике всей страны. С течением времени эволюционно менялись методологические подходы к разведыванию и освоению найденных месторождений, что привело к формированию уникального, отвечающего всем современным тре-

бованиям геофизического спектра методов для разведки полезных ископаемых и их освоения.

Промышленное освоение месторождений полезных ископаемых согласно трактовке ГОСТ Р 53713–2009 характеризуется созданием необходимой инфраструктуры для разработки месторождения, добычи полезного ископаемого ресурса и транспортирования его к месту переработки, на темпы развития которой оказывает влияние экономическое и социальное развитие территорий, включающих залежи [1].

Добыча полезных ископаемых, тем самым, остается важным источником ресурсов, способствующих росту экономики и повышению уровня жизни населения, однако, развитие отрасли всегда сопряжено с загрязнением осваиваемых территорий, нарушением экологической безопасности региона [1, 2]. В полной мере данные

экологические риски актуальны для уязвимых к воздействиям природной среды северных экосистем, функционирующих в условиях постоянных низких температур и жесткого климата, что определяет низкие скорости восстановления нарушенной среды [1, 3, 4]. К основным особенностям экологической трансформации северных экосистем вследствие разработки и промышленного освоения месторождений следует отнести такие факторы как 1) сукцессия естественных ландшафтов в результате формирования отвалов и хвостохранилищ; 2) формирование техногенных пейзажей и опустынивания; 3) загрязнение объектов окружающей среды пылью, взвешенными частицами, соединениями тяжелых металлов, реагентами; 4) увеличение риска извращения морфологии рельефа, земной коры, структуры почвы; 5) изменение, снижение, а иногда и потеря биоразнообразия [3]. Уязвимость северных территорий обусловлена лабильностью температурного режима, высоким уровнем осадков, наличием многолетнемерзлых пород [4, 5]. Кроме того, существенное влияние на изменение почв и почвообразовательных процессов в северных условиях оказывает характер рельефа, структура почвообразующих пород, микроклиматическая теплообеспеченность [6].

По данным отечественных исследователей, среди северных регионов Российской Федерации наибольшей чувствительностью к климатическим влияниям демонстрируют почвенные экосистемы севера Сибири, что напрямую обусловлено добычей сырьевых ресурсов и значительной степенью износа инфраструктуры. Адаптивностью к экологическим опасностям обладают почвенные экосистемы Архангельской и Мурманской областей, Красноярского края, Камчатки, Республики Якутия (Саха) благодаря высокому уровню социально-экономического развития данных регионов [5, 7].

Основные геохимические показатели почвенного покрова включают pH почвы, целостное органическое вещество, уровень насыщенности почвы щелочными соединениями, содержание нитратов почв, на основе оценки которых формируется геохимический индекс почв, позволяющий охарактеризовать особенности почвенных экосистем конкретного региона. Почвенные соединения являются одним из важнейших биотических сегментов, отвечающих за биохимические реакции почвы.

Наиболее серьезные нарушения почвенного покрова происходят при разработке месторождений полезных ископаемых открытым способом. Почвы, трансформированные при переработке полезных ископаемых, часто имеют экстремальный уровень pH, низкое содержание органических веществ и ограниченную доступность питательных веществ. В результате утечки реагентов и осадка при разработке рудных месторождений в почву попадает большое количество ксенобиотиков, наиболее важными из них являются тяжелые металлы

и другие потенциально токсичные элементы, которые ингибируют рост растений и негативно влияют на почвенное микробное сообщество.

Значительная трансформация почвенных экосистем формируется под влиянием нефтедобычи. Биохимические и физико-химические свойства почвы разрушаются компонентами нефтепереработки, что ограничивает развитие и совершенствование растений. Дефицит воды и кислорода, доступных видов азота и фосфора, являются фундаментальными изменениями свойств почв вследствие загрязнения нефтесодержащими веществами. Вредное воздействие нефтяного загрязнения на биологические системы может оказаться решающим для их устойчивости, поскольку гибель биоты вызывается непосредственно ненасыщенными углеводородами, нафтеновыми кислотами и другими соединениями, содержащими ароматические соединения, степень вреда от загрязнения обусловлена долей разложения веществ нефти.

В результате интенсивного промышленного освоения северных территорий в почвенных экосистемах доминируют явления эрозионных процессов, эрозионный процесс продолжается, в то время как противоэрозионные мероприятия проводятся с запозданием или неэффективно. В этой связи, для восстановления систем рационального землепользования, возобновления и разработки новых противоэрозионных мероприятий, улучшения экологической ситуации на территориях добычи полезных ископаемых необходимо регулярно проводить объективную почвенно-экологическую оценку эродированных почв.

Материалы и методы

Объектами исследования были выбраны почвенные экосистемы северных регионов Российской Федерации на примере Кольского полуострова, Республики Коми, геохимические показатели которых были проанализированы зарубежными и отечественными авторами. Результаты анализов нашли свое отражение в статьях, которые были изучены и проанализированы в настоящей работе. В ходе исследования были применены методы систематизации, сравнительного анализа. На основе анализа данных государственных докладов о состоянии окружающей среды за 2014 и 2023 годы по Республике Коми и Мурманской области проведена динамическая оценка изменения геохимических показателей почв северных регионов в течении последних десятилетий.

Результаты и обсуждение

По данным V. Beznosikov с соавт. по результатам ландшафтно-геохимической оценки фонового содержания углеводородов в органических горизонтах северных

почв Республики Коми на территории перспективных мест разработки и добычи нефти было показано, что максимальные концентрации углеводородов формируются в суглинистых почвах и болотно-подзолистых почвах, в меньшей степени эти загрязнения развиты в песчаных почвах, что связано с плохой дренируемостью, особенностями рельефа и естественным накоплением углеводородов [8]. В органических горизонтах болотно-подзолистых почв, залегающих на суглинках, содержание углеводородов колеблется в диапазоне от 26 ± 4 до 32 ± 6 мг/кг, что можно оценить как очень высокое. Фоновые диапазоны изменения углеводородов в органических горизонтах почв Коми аналогичны для почв с уровнем значимости 0,5 [8].

Особенностью почв Коми также является нейтральная и слабощелочная реакция среды, обусловленная значительным содержанием карбонатов кальция и магния, а также повышенным содержанием свинца, марганца и кадмия. Данные характеристики определяются естественным биогеохимическим фоном. В целом, уровень загрязнения почвенных экосистем Республики Коми определяется как среднее, в некоторых районах достигая уровня умеренно-опасного [9].

По данным государственных докладов о состоянии окружающей среды в Республике Коми структура земельного фонда с 2014 по 2023 гг. не изменилась. Для промышленного освоения край выделяет 0,7 % земель в 2014 и 0,6 % в 2023 году. Наибольшая доля земель приходится на земли лесного фонда (86,3 %). Снижение доли промышленных земель произошло за счет ремедиации части нарушенных земель и расширения земельного фонда ООПТ республики. В республике активно ведется разработка месторождений каменного угля, нефти и газа, бокситовых, титановых, баритовых руд, кварцевого сырья [9, 10].

Оценка химического загрязнения почв по показателю содержания тяжелых металлов показала наличие доли проб, не соответствующих гигиеническим нормативам по содержанию свинца (от 1,5 до 4,5 % от всех отобранных проб) и содержанию цинка (1,47 % проб), что обусловлено деятельностью крупнейших добывающих компаний МО ГО «Сыктывкар», «Ухта» и МО МР «Прилузский» [10].

Благодаря общероссийским программам по оздоровлению экологической ситуации, расширению инфраструктуры очистительных сооружений на промышленных предприятиях, в том числе и добывающих, мероприятиям по восстановлению и ремедиации нарушенных земель к 2024 году на протяжении уже нескольких лет в республике Коми не регистрируются пробы с превышением гигиенических нормативов по санитарно-химическим показателям [10].

Почвы Кольского региона представлены подзолистыми почвами и таежными подбурами с добавлением торфа и гумуса. В почвах Хибинского и Ловозерского районов значительно содержание кремния, алюминия, кальция, магния, калия, натрия, железа и других элементов. Наибольшие концентрации загрязнений аккумулируются в горизонте В/С, минимальные — в А0, что обусловлено особенностями режимов осадков и выносом элементов вниз [11]. Особенностью кольских почв является элювиально-иллювиальное распределение фосфора, что оказывает значимое влияние на геохимическую миграцию фосфора в почвах. В этих условиях биологический фактор играет важную роль в поддержании устойчивости почвенных экосистем. В настоящее время различия в геохимическом составе кольских почв обусловлены особенностям состава почвообразующих пород, присутствием элювия нефелиновых сиенитов, морен, дифференциации профиля, независимостью состава почв от растительной биоты, что, в свою очередь, определяется климатическими условиями, сниженными временными рамками биологической активности, низкой продуктивностью почвенной и растительной биоты в условиях постоянно холодных температур [12, 13].

Содержание тяжёлых металлов в почвах Мурманска и области несколько ниже, чем в других крупных городах России, суммарное загрязнение по степени опасности охарактеризовано как неопасное (индекс загрязненности <16) [12]. Следует отметить, что масштабное негативное воздействие, которое испытывали природные экосистемы Кольского полуострова вследствие разработки крупнейших в стране месторождений никеля и апатита, привело к формированию техногенного ландшафта на части территории региона, загрязнению почв тяжелыми металлами и апатитнефелиновой пылью, трансформации растительного сообщества.

Нефтяные загрязнения для Кольского полуострова также являются актуальным компонентом общего негативного влияния на почвы. Тем не менее, благодаря усилиям экологов и общественности удалось с помощью мероприятий по охране окружающей среды, предпринимаемых горнообогатительными комбинатами области, удалось стабилизировать экологическое состояние региона [13].

По данным государственных докладов о состоянии окружающей среды в Мурманской области структура земельного фонда изменяется в сторону увеличения доли земель для промышленного освоения с 2014 по 2023 гг. (с 3,16 до 3,2 %) за счет снижения земель лесного фонда (с 65,65 до 65,3 %). Наибольшая доля земель приходится на земли лесного фонда (65,3 %). Расширяется доля земельного фонда ООПТ. Мурманская область — один из наиболее развитых горнорудных районов России, обеспечивающий добычу фосфатных руд, циркония, ниобия, тантала, редкоземельных металлов, никеля, меди,

кобальта, нефелинового и керамического сырья, железных и хромовых руд, облицовочного камня. На шельфе Баренцева моря разведаны и введены в действия месторождения нефти и газа, а город Мурманск в последние годы стал крупнейшим транспортным узлом [12, 13].

Состояние почв Мурманской области в 2023 году характеризуется общим снижением доли проб с превышениями гигиенических нормативов по санитарно-химическим показателям по сравнению с 2014 г. (с 33,1 в 2014 г. до 6,57 % в 2023 г.) и характеризуется значительными темпами снижения показателей загрязнения почвы [12, 13]. В области развернута масштабная деятельность по оздоровлению экологической ситуации, что дало свои существенные результаты, позволив региону стать в национальном экологическом рейтинге субъектов Российской Федерации, лидером по северо-западу и занять 11 место по России [13].

Выводы

Высокий уровень социально-экономического развития региона определяет темпы промышленного освое-

ния разведанных полезных ископаемых обуславливает высокую вероятность адаптивности экосистем региона к регенерации и ремедиации почв. Загрязнение почвы тяжелыми металлами, нефтяными углеводородами в результате промышленного освоения месторождений является далеко идущей всемирной естественной проблемой. Особенную актуальность и опасность проблема загрязнений приобретает в северных регионах вследствие природных особенностей, не предрасполагающих к быстрым темпам восстановления нарушенных экосистем. Северные территории РФ подвержены загрязнению, а почвы — эрозивным процессам вследствие активной добычи полезных ископаемых, которыми эти регионы богаты. Однако, предпринимаемые меры по охране окружающей среды, проведение экологических мероприятий способны дать ощутимые результаты в отношении улучшения экологической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козьменко С.Ю., Савельев А.Н., Тесля А.Б. Глобальные и региональные факторы промышленного освоения углеводородов континентального шельфа Арктики // Известия СПбГЭУ. 2019. №3 (117). С. 65–73.
2. Alexandrova Y., Timofeeva S.S. Impact of mining of common minerals on the environment and public health// IOP Conference Series Earth and Environmental Science. 2021. 848(1). P.012136.
3. Тарасов П.И., Хазин М.Л., Голубев О.В. Снижение геоэкологической нагрузки горно-перерабатывающей промышленности северных и арктических территорий // ГИАБ. 2019. №7. С.74–82.
4. Бессонова Т.Н. Оценка уязвимости северных регионов к природным опасностям, вызванным изменениями климата // Вестник Научно-исследовательского центра корпоративного права, управления и венчурного инвестирования СГУ. 2023. Т. 3, вып. 4. С. 419–427.
5. Пестерев А.П. Экологические проблемы севера Якутии // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Науки о Земле. 2016. № 2 (2). С. 5–8.
6. Горячкин С.В., Водяницкий Ю.Н., Конюшков Д.Е. и др. Биоклиматогенные и геогенные проблемы географии почв северной Евразии // Бюл. Почв. ин-та. 2008. №62. С. 48–68.
7. Коннова Л.А., Львова Ю.В. Возможные источники экологической опасности на территории субъектов Арктической зоны Российской Федерации (Мурманской и Архангельской областей) // Научно-аналитический журнал «Вестник Санкт-Петербургского университета Государственной противопожарной службы МЧС России». 2018. №2.
8. Beznosikov V., Lodygin E. Ecological-Geochemical Assessment of Hydrocarbons in Soils of Northeastern European Russia // Eurasian Soil Science. 2010. 43(5). P.550–555.
9. Кряжева Е.Ю., Лаптева Е.М., Шахтарова О.В., Осадчая Г.Г. Специфика загрязнения тяжелыми металлами урбаноземов города Ухта (республика Коми, Европейский северо-восток России) // Экология урбанизированных территорий. 2020. 3. С. 66–74.
10. Государственный доклад «О состоянии окружающей среды Республики Коми в 2014 году» [Электронный ресурс]. Сыктывкар, 2015. 195 с. URL: https://mpr.rkomi.ru/uploads/documents/gosdoklad_2014_pdf_2020-10-12_11-41-42.pdf (дата обращения: 18.09.2024).
11. Государственный доклад «О состоянии окружающей среды Республики Коми в 2023 году»: гос. доклад [Электронный ресурс]. — Сыктывкар: Минприроды Республики Коми, 2024. 162 с. URL: https://mpr.rkomi.ru/uploads/documents/doklad_2023_2024-06-28_11-57-49.pdf (дата обращения: 18.09.2024).
12. Козаренко А.Е., Семенов В.А. Особенности химического состава почв Хибинского и Ловозерского массивов // Вестник МГПУ, серия «Естественные науки». 2021. С. 62–72.
13. Маслов М.Н., Данилова А.Д., Королева Н.Е. Почвы пояса гольцовых пустынь Хибинских гор // Вестник Московского университета. Серия 17. Почвоведение. 2021. №1. С. 31–37.
14. Доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Мурманской области в 2014 году»: гос. доклад [Электронный ресурс]. Мурманск, 2015. 107 с. URL: https://mpr.gov-murman.ru/upload/iblock/cb5/Доклад_2014году.pdf (дата обращения: 18.09.2024).
15. Доклад «О состоянии и об охране окружающей среды Мурманской области в 2023 году»: гос. доклад [Электронный ресурс]. — Мурманск, 2024. 107 с. URL: file:///C:/Users/O/Downloads/2024-08-20_Doklad_2023_svodnyu.pdf (дата обращения: 18.09.2024).

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НАТИВНОЙ И МОДИФИЦИРОВАННОЙ ДНК НА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТЬ XANTHOMONAS CAMPESTRIS

RESEARCHING THE INFLUENCE OF NATIVE AND MODIFIED DNA ON VIABILITY OF XANTHOMONAS CAMPESTRIS

**V. Trofimov
K. Pankina
Yu. Yushina
A. Lomakin**

Summary. In this work *X. campestris* strain M28 was exposed to modified and non-modified DNA (under UV-light and hydrogen peroxide) to study the influence on the viability and xanthan-producing activity of bacteria. It was shown that the cultivation of bacterial cells with modified DNA has a suppressive effect on *X. campestris* M28 culture. This effect leading to decrease in biomass and viability of cells as a stress response to the damaging factor.

The addition of native (non-modified) DNA did not contribute to an increase in xanthan gum yield, but at the same time, CFU and viability decreased. An increase in the level of extracellular DNA can act as a stress-factor, since it indicates the cell death and need to respond to the influencing factor.

Keywords: *Xanthomonas campestris*, DNA, genome, Gum-operon, strain-producer, xanthan, biosynthesis.

Трофимов Владимир Александрович
Доктор биол. наук, профессор, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва (Саранск)
geneticlab@yandex.ru

Панькина Кира Юрьевна
Аспирант, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва (Саранск)
panki.kira@yandex.ru

Юшина Юлия Константиновна
Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва (Саранск)
gagarka.09@mail.ru

Ломакин Александр Александрович
Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва (Саранск)
alexandrlom2000@mail.ru

Аннотация. В настоящей работе штамм *X. campestris* M28, был подвергнут воздействию модифицированной и немодифицированной ДНК с целью изучения их влияния на жизнеспособность и ксантан-продуцирующую активность бактерий.

Показано, что внесение в питательные среды модифицированной ДНК оказывает угнетающий эффект на культуру *X. campestris* M28, приводя к уменьшению биомассы и снижению жизнеспособности, как стресс-реакция на действие повреждающего фактора. Добавление нативной ДНК не способствовало увеличению выхода ксантана, однако при этом КОЕ и жизнеспособность понижалась. Повышение уровня внеклеточной ДНК может выступать как стресс-фактор, поскольку свидетельствует о гибели бактерий и необходимости отвечать на воздействующий фактор.

Ключевые слова: *Xanthomonas campestris*, ДНК, геном, Gum-оперон, штамм-продуцент, ксантан, биосинтез.

Введение

X*anthomonas campestris* — фитопатогенная грам-трицательная бактерия, продуцирующая ксантановую камедь. Ксантан представляет собой водорастворимый внеклеточный гетерополисахарид, широко применяемый в производстве пищевых продуктов, лекарственных препаратов, а также в строительстве и бурении нефтяных скважин [1, 4, 8].

Биологическая роль ксантана заключается в формировании защитной биопленки, необходимая для защиты колоний от излучения, перепадов влажности, а также участвует в прикреплении бактерий к расте-

ниям и в их эпифитном выживании [2]. Помимо этого, в состав матрикса биопленки входит внеклеточная или экстраклеточная ДНК, которая совместно с белковыми и липидными биомолекулами участвует в поддержании стабильности структуры, а также выступает как возможный генетический материал для трансформации и горизонтального переноса генов.

Биосинтез ксантана протекает по Wzx/Wzy-зависимому пути [9], в который вовлечены 12 генов (*gumB*, *-C*, *-D*, *-E*, *-F*, *-G*, *-H*, *-I*, *-J*, *-K*, *-L* и *-M*), образующие оперон [6, 9]. Гены *gum D*, *-M*, *-H*, *-K* и *-I* участвуют в синтезе повторяющейся единицы пентосахарид, в то время как гены *gumB*, *-C*, *-E* и *-J* участвуют в полимеризации

и экспорте полисахарида [5, 9, 10]. Индуцированная УФ-облучением и перекисью водорода мутационная изменчивость *Gum*-оперона лежит в основе отбора наиболее продуктивных колоний бактерий [7]. При этом ультрафиолетовый мутагенез приводит к различным типам мутаций ДНК, связанным со сдвигом рамки считывания (делеции и инсерции), заменам оснований (трансверсии и транзиции), а также образованию фотодимеров, которые приводят к мутациям в 5–12 % случаев [3]. Пероксид водорода вызывает достаточно широкий спектр окислительных модификаций ДНК и его генотоксичность во многом связана с образованием гидроксид-радикала, воздействующего на азотистые основания, прежде всего на остатки тимина и цитозина, а также на остатки дезоксирибозы.

Данная работа посвящена изучению влияния на жизнеспособность и продуктивность штамма *X. campestris* M28 нативной и модифицированных УФ-облучением и пероксидом водорода препаратов тотальной бактериальной ДНК.

Материалы и методы

Штамм *X. campestris* M28 получен селекционным путем из штамма, выделенного в 2012 г. на кафедре биотехнологии, биоинженерии и биохимии МГУ им. Н.П. Огарёва и депонирован во Всероссийскую коллекцию промышленных микроорганизмов (В-3503D) [1]. Для культивирования использовали жидкую и агаризованную среды с сахарозой следующего состава (г/л): сахароза — 20,0; дрожжевой экстракт — 5,0; пептон — 10,0; агар-агар — 20,0; pH 6,8–7,0. Морфологию клеток изучали с использованием светового микроскопа DM2500 M («Leica», Швейцария), а морфологию колоний — с помощью стереомикроскопа Stemi DV4 («Carl Zeiss», Германия). Жизнеспособность клеток определяли по методу Коха. Количество биомассы микроорганизмов определяли весовым методом, пробы культуральной жидкости отбирали после 3, 24, 48, 72 ч культивирования. Для получения ксантана, бактерии культивировали в жидкой среде с сахарозой в течение 7 дней при 28°C и 250 об/мин (в колбах Эрленмейера на 250 мл). Количество ксантана определяли весовым методом, используя бумажные фильтры и осаждение 96 % спиртом.

ДНК из клеток *X. campestris* M28 выделяли фенолхлороформным методом. Для количественной и качественной оценки препаратов ДНК использовали спектрофотометр NanoDrop 2000/2000с. Электрофорез ДНК проводили в 1 % агарозном геле.

Перед посевом бактерий в среды добавляли растворы нативной и модифицированной ДНК в разных концентрациях. В качестве мутагенных факторов применяли 100 и 500 мкМ H_2O_2 и УФ-свет ($\lambda = 254$ нм). Облучение ДНК ультрафиолетом проводили в течение 5, 10 и 15 мин.

Статистический анализ проводился с использованием программы MS Office Excel. Полученные данные объединяли в вариационные ряды и проводили расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD).

Результаты и их обсуждение. Влияние вкДНК на морфологию и жизнеспособность *X. campestris* M28

Результаты микроскопического анализа не выявили каких-либо морфологических отличий у бактерий, культивируемых в различных условиях. Клетки *X. campestris* представляли собой закругленные прямые палочки, размером 0,5–0,8 x 1,0–2,0 мкм (рис. 1). Колонии образовывались слизистые, гладкие, с ровным краем, блестящие, круглые с диаметром 4–7 мм. Цвет колоний — светло-желтый, по периферии наблюдалась прозрачная зона.

Результаты влияния нативной и модифицированной ДНК на жизнеспособность бактериальных клеток представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Количество колониобразующих единиц в образцах

Добавочные компоненты среды	Количество колониобразующих единиц, КОЕ/мл
контрольная среда	$5,80 \times 10^8$
тотальная нативная ДНК (100 нг/мкл)	$2,03 \times 10^8$
тотальная нативная ДНК (150 нг/мкл)	$3,20 \times 10^8$
тотальная нативная ДНК (200 нг/мкл)	$3,50 \times 10^8$
ДНК, модифицированная перекисью водорода (100 мкМ)	$3,25 \times 10^8$
ДНК, модифицированная перекисью водорода (500 мкМ)	$3,07 \times 10^8$
ДНК, модифицированная перекисью водорода (1000 мкМ)	$2,61 \times 10^8$
ДНК, модифицированная УФ-облучением, 5 мин	$3,60 \times 10^8$
ДНК, модифицированная УФ-облучением, 10 мин	$4,00 \times 10^8$
ДНК, модифицированная УФ-облучением, 15 мин	$4,60 \times 10^8$

Из полученных данных видно, что при всех видах воздействий на *X. campestris* величина КОЕ снижалась, что может указывать на снижение жизнеспособности бактерий. В среднем количество колониобразующих единиц культуры *X. campestris*, выращенной на модифицированных средах, ниже на 46 % по сравнению с контрольной культурой. Наиболее выраженный эффект был вызван на-

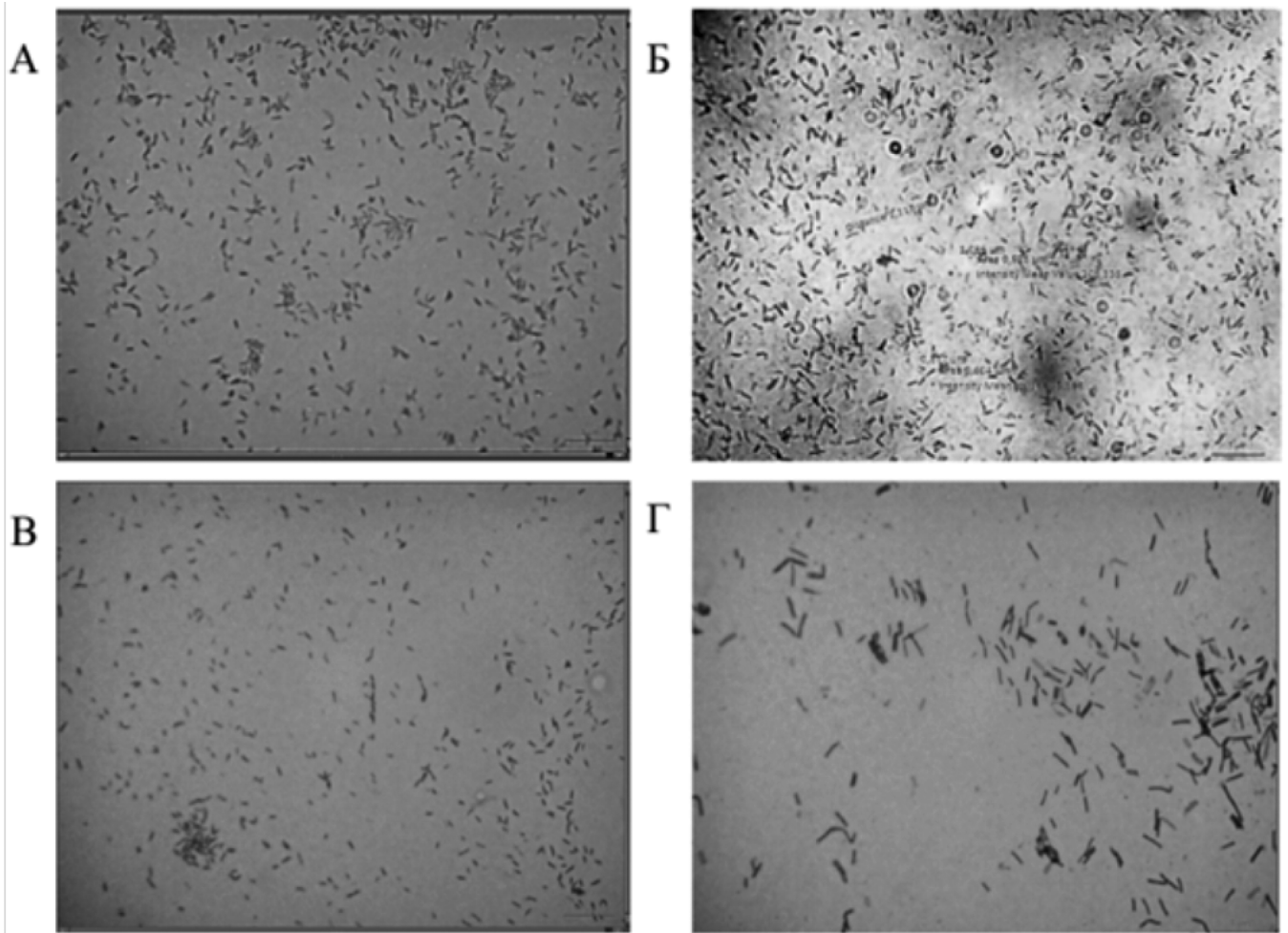


Рис. 1. Фотографии микропрепаратов *X. campestris* M28

А — контрольный образец, Б — с добавлением в среду нативной ДНК в концентрации 100 нг/мкл, В — с добавлением в среду ДНК, модифицированной 500 мкМ перекисью водорода, Г — с добавлением в среду УФ-облученной ДНК в течение 5 мин

тивной чДНК с концентрацией 100 нг/мкл (снижение КОЕ на 65 %). Также ДНК, модифицированная перекисью водорода, вызвала снижение жизнеспособности бактерий.

Стоит отметить пониженное влияние УФ-модифицированной ДНК на жизнеспособность в сравнении с другими препаратами ДНК (жизнеспособность снизилась на 21 % в сравнении с контролем).

Для выявления специфических особенностей генома бактерий *X. campestris* M28, выращенных на модифицированных средах, проводили выделение ДНК и электрофорез.

Под влиянием УФ-облучения и перекиси водорода разной концентрации, наблюдали неспецифическую фрагментацию ДНК бактерий (рис. 2). В дорожках с ДНК бактерий, выращенных на средах с добавлением нативной ДНК и перекиси водорода, по сравнению с ДНК контрольной культуры отличий не наблюдается.

Влияние модифицированной и немодифицированной ДНК на биомассу

Добавление как модифицированной, так и немодифицированной внеклеточной ДНК в среду для культивирования снижало количество биомассы (рис. 3).

Значительное снижение биомассы наблюдается при добавлении нативной ДНК (рис. 3, а). При добавлении в среду перекись водорода в концентрациях 100 мкМ, 500 мкМ и 1000 мкМ без добавления внеклеточной ДНК было отмечено снижение биомассы (рис. 3, б). Окисленная ДНК бактерий перекисью водорода в разных концентрациях также снижала биомассу (рис. 3, в). Наименьшее снижение биомассы наблюдается при добавлении УФ-модифицированной внеклеточной ДНК относительно контроля (рис. 3, г). При увеличении времени выдержки ДНК до 15 минут под УФ-излучением, наблюдается увеличение количества биомассы до 5,02 г/л за 72 часа культивирования.

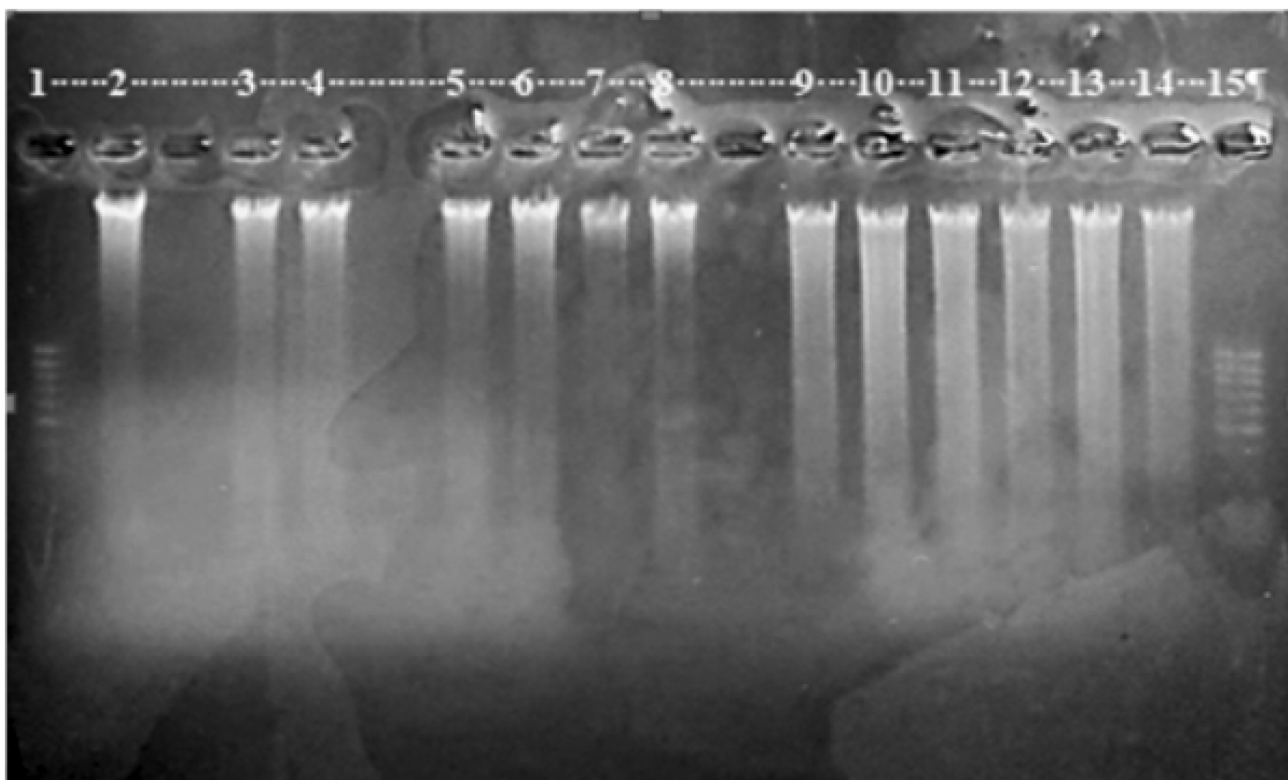


Рис. 2. Электрофореграмма ДНК, выделенной из *X. campestris*

1, 15 — маркер; 2 — ДНК контрольной культуры; 3, 4, 5 — ДНК культуры, выращенной на средах с добавлением нативной ДНК с концентрацией 100, 150, 200 нг/мкл, соответственно; 6, 7, 8 — ДНК культуры, выращенной на средах с добавлением растворов перекиси водорода с концентрацией 100, 500, 1000 мкМ соответственно; 9, 10, 11 — ДНК культуры, выращенной на средах с добавлением растворов ДНК, модифицированной перекисью водорода с концентрацией 100, 500, 1000 мкМ соответственно; 12, 13, 14 — ДНК культуры, выращенной на средах с добавлением растворов ДНК, модифицированной ультрафиолетовым облучением в течение 5, 10, 15 минут соответственно

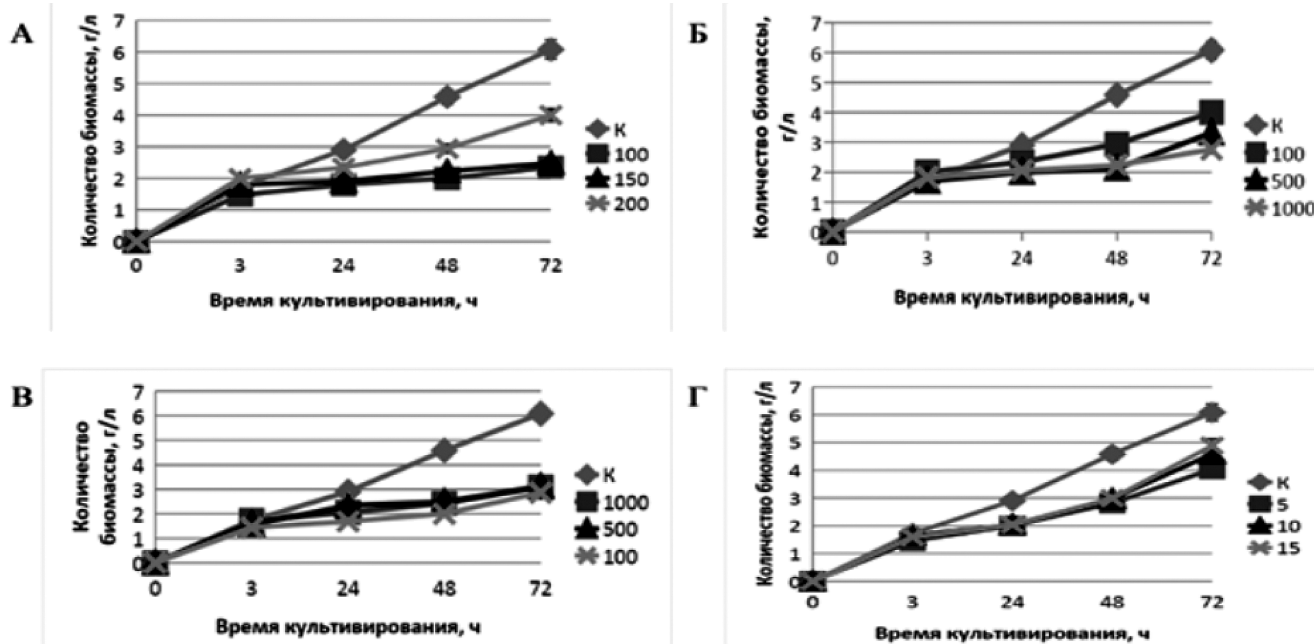


Рис. 3. Влияние внеклеточной ДНК на количество биомассы *X. campestris* M28

А — количество биомассы при добавлении в среду нативной ДНК в концентрации 100, 150 и 200 нг/мкл; Б — количество биомассы при добавлении в среду перекиси водорода в концентрации 100, 500 и 1000 мкМ; В — количество биомассы при добавлении в среду ДНК, модифицированной перекисью водорода в концентрации 100, 500 и 1000 мкМ; Г — количество биомассы при добавлении в среду ДНК, модифицированной УФ-излучением в течении 5, 10 и 15 минут

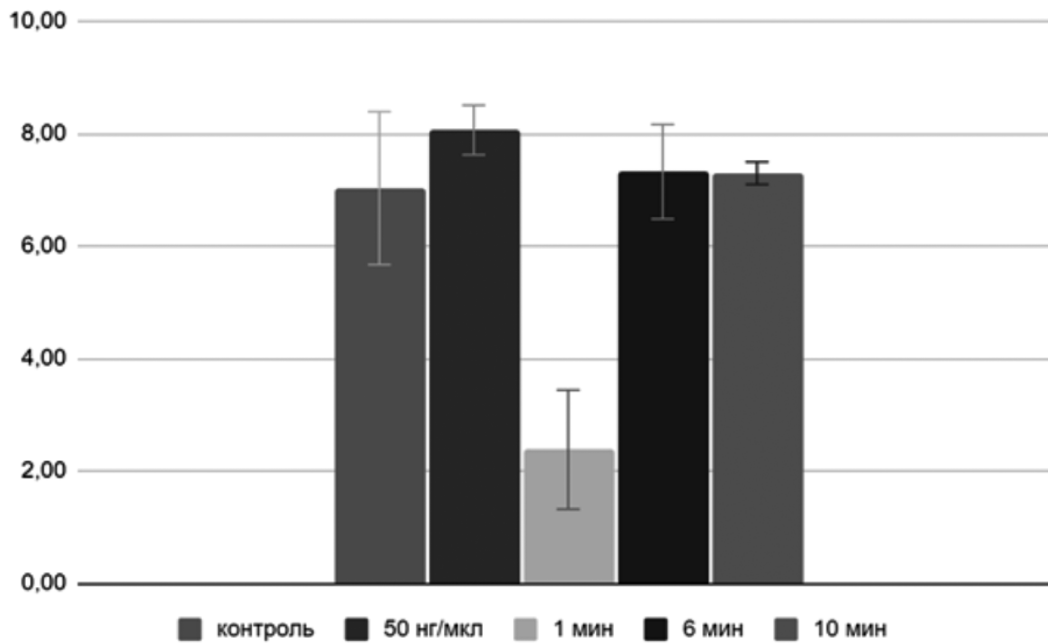


Рис. 4. Влияние УФ-модифицированной и нативной внеклеточной ДНК (в течение 1, 6 и 10 минут) на продуктивность *Xanthomonas campestris* M28

В целом внесение чужеродной ДНК оказало негативное влияние на жизнеспособность бактерий. В среднем показатели конечной биомассы бактерий *X. campestris*, выращенных на модифицированных средах, ниже на 44 % по сравнению с показателями контрольной культурой. Наибольшее отклонение наблюдалось у бактерий, выращенных на среде с добавлением нативной ДНК с концентрацией 100 нг/мкл. Показатели биомассы бактерий оказались ниже на 61 % по сравнению с контрольной культурой. Наименьшее отклонение наблюдалось у бактерий, выращенных на среде с добавлением ДНК, модифицированной ультрафиолетовым облучением в течение 15 минут. Показатели биомассы бактерий оказались ниже на 19,5 % по сравнению с контрольной культурой.

Влияние модифицированной и немодифицированной ДНК на выход ксантана

Продуктивность контрольного образца штамма *Xanthomonas campestris* M28 на среде с сахарозой в среднем составила $7,03 \pm 1,36$ г/л (рис. 4).

Добавление немодифицированной бактериальной ДНК в концентрации 50 нг/мкл продуктивность бактерий незначительно возросла на 1,03 г/л и составила $8,07 \pm 0,44$ г/л. Добавление УФ-модифицированной ДНК снизило продуктивность штамма. При добавлении пре-

парата ДНК, облученного УФ-светом в течение 1 минуты, продуктивность ксантана снизилась до $2,53 \pm 1,02$ г/л. При добавлении ДНК, облученной УФ-светом в течение 5 и 10 минут продуктивность бактерий незначительно снизилась — до $6,77 \pm 0,29$ г/л и $6,10 \pm 1,40$ г/л, соответственно.

Заключение

Из всех приведенных выше результатов ясно, что штаммы *Xanthomonas campestris* M28 проявили низкую биосинтетическую активность, что вероятно связано с появлением под действием обработки УФ-излучением и перекисью водорода неспецифических разрывов ДНК. Модификация питательных сред чужеродными ДНК и перекисью водорода оказывает угнетающий эффект на культуру *Xanthomonas campestris* M28. Образование неспецифических разрывов ДНК препятствуют росту бактерий, количество жизнеспособных бактерий уменьшается и, как следствие, уменьшается биомасса культуры. Стоит отметить пониженное влияние УФ-модифицированной ДНК на жизнеспособность и продуктивность бактерий в сравнении с перекисью водорода.

Таким образом, нативная и модифицированная ДНК оказывает отрицательное воздействие на жизнеспособность культуры *Xanthomonas campestris*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревин В.В. Характеристика нового штамма *Xanthomonas campestris* M 28 — продуцента ксантана, исследование генома, условий культивирования и физико-химических и реологических свойств полисахарида / В.В. Ревин, Е.В. Лияськина, Б.В. Покидько, Н.В. Пименов, А.В. Марданов, Н.В. Равин. — Текст: электронный // Прикладная биохимия и микробиология, 2021, том 57, № 3, с. 251–261. — URL: DOI: 10.31857/S0555109921030107
2. An, S. Q., Potnis, N., Dow, M., Vorhölter, F.J., He, Y.Q., Becker, A., Teper, D., Li, Y., Wang, N., Bleris, L., & Tang, J.L. (2020). Mechanistic insights into host adaptation, virulence and epidemiology of the phytopathogen *Xanthomonas*. *FEMS microbiology reviews*, 44(1), 1–32. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuz024>
3. Crossman, L., & Dow, J. M. (2004). Biofilm formation and dispersal in *Xanthomonas campestris* — *Microbes and Infection*. — № 6(6). — P. 623–629. — URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15158198/>
4. Gansbiller M. In-depth rheological characterization of genetically modified xanthan-variants / M. Gansbiller, J. Schmid, V. Sieber. — Текст: электронный // Carbohydrate Polymers. V. 213, 1 June 2019, P. 236–246. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.02.055>
5. Ielpi L. Xanthan cum biosynthesis pyruvic acid acetal residues are transferred from phosphoenolpyruvate to the pentasaccharide-P-P-lipid / L. Ielpi, R.O. Couso, M.A. Dankert. — Текст: электронный // Biochemical and Biophysical Research Communications. V. 102, I. 4, 30 October 1981, P. 1400–1408. — URL: [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(81\)80167-2](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(81)80167-2)
6. Katzen F. Promoter analysis of the *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* gum operon directing biosynthesis of the xanthan polysaccharide / F. Katzen, A. Becker, A. Zorreguieta, A. Pühler, L. Ielpi. — Текст: электронный // J Bacteriol. Июль 1996, 178(14). 4313–4318. — doi: 10.1128/jb.178.14.4313-4318.1996
7. Oppezzo O.J. Inhibition of sulfur incorporation to transfer RNA by ultraviolet-A radiation in *Escherichia coli* / O.J. Oppezzo, R.A. Pizarro. — Текст: электронный // J Photochem Photobiol B. 2003 Oct 1. — URL: DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2003.08.004
8. Palaniraj A. Production, recovery and applications of xanthan gum by *Xanthomonas campestris* / Aarthu P., Vijayakumar J. — Текст: электронный // Journal of Food Engineering. V. 106, I. 1, September 2011, P. 1–12. — URL: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2011.03.035>
9. Schmid J. Bacterial exopolysaccharides: biosynthesis pathways and engineering strategies / J. Schmid, V. Sieber, B. Rehm. — Текст: электронный // Front Microbiol. May 2015. — DOI: 10.3389/fmicb.2015.00496.
10. Vorhölter F.-J. The genome of *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* B100 and its use for the reconstruction of metabolic pathways involved in xanthan biosynthesis / F.-J. Vorhölter, S. Schneiker, A. Goesmann, L. Krause, T. Bekel, O. Kaiser, B. Linke, T. Patschkowski, C. Rückert, J. Schmid, V. K. Sidhu, V. Sieber, A. Tauch, S. A. Watt, B. Weisshaar, A. Becker, K. Niehaus, A. Pühler. — Текст: электронный // J Biotechnol 20 Mar, 2008. — URL: 10.1016/j.jbiotec.2007.12.013.

© Трофимов Владимир Александрович (geneticlab@yandex.ru); Панькина Кира Юрьевна (panki.kira@yandex.ru);
Юшина Юлия Константиновна (gagarka.09@mail.ru); Ломакин Александр Александрович (alexandrlom2000@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИКРОВЕЗИКУЛ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

POSSIBILITIES OF USING MICROVESICLES OF MESENCHYMAL STEM CELLS

**I. Khafizov
I. Rogunov
D. Agliullina
E. Kurbanova**

Summary. The article examines the use of extracellular microvesicles (EMVs) in various diseases derived from mesenchymal stem cells taken from several tissue sources, both from humans and animals. EMVs are used for kidney diseases, myocardial infarction, and other tissue damage. The inclusion of EMV MSCs in biomaterials is a necessary component, since microvesicles contribute to the treatment of pathologies associated with metabolism, regeneration, and the formation of bone tissue. Cell-free therapy based on the use of EMVs from MSCs has advantages over others, such as ease of collection, handling, and storage, lower carcinogenicity potential, and greater versatility in dose and efficacy assessment, unlike traditional treatment methods.

Aims: to study the use of extracellular microvesicles of mesenchymal stem cells in modern medicine.

Materials and methods: a literature search was conducted on the methods and methods of the effect of EMV MSC on pathological processes occurring in the human body.

Search criteria: review and scientific articles (in Russian and English), published no later than 2015, by keywords: extracellular microvesicles, mesenchymal stem cells, cancer, regeneration, biomaterials, bone.

Conclusion: the conducted literary analysis has identified the main common methods of using EMV MSC in modern medicine.

Keywords: extracellular microvesicles, mesenchymal stem cells, cancer, regeneration, biomaterials, bone.

Хафизов Ирек Раисович

Кандидат медицинских наук,

Казанский (Приволжский) федеральный университет

khafzovirek@mail.ru

Рогунев Илья Владимирович

Преподаватель,

Казанский (Приволжский) федеральный университет

iluahiq@gmail.com

Аглиуллина Диляра Альфредовна

Казанский (Приволжский) федеральный университет

diljraagl502@mail.ru

Курбанова Эльвина Альфредовна

Институт фундаментальной медицины и биологии,

Казанский (Приволжский) федеральный университет

kurbanova.elvina18@mail.ru

Аннотация. В статье исследуется применение экстрацеллюлярных микро-везикул (ЭМВ) при различных заболеваниях, полученных из мезенхимальных стволовых клеток, взятых из нескольких тканевых источников, как от людей, так и от животных. ЭМВ используют при заболеваниях почек, инфаркте миокарда и других повреждениях тканей. Включение ЭМВ МСК в биоматериалы является необходимой составляющей, так как микро-везикулы способствуют лечению патологии, связанной с метаболизмом, регенерацией и формированием костной ткани. Бесклеточная терапия, основанная на использовании ЭМВ МСК, имеет преимущества перед другими, такие как простота сбора, обращения и хранения, меньший потенциал канцерогенности и большая универсальность в оценке дозы и эффективности, в отличие от традиционных методов лечения.

Цель: изучить применение экстрацеллюлярных микро-везикул мезенхимальных стволовых клеток в современной медицине.

Методы: был проведен поиск литературы по методам и способам влияния ЭМВ МСК на патологические процессы, происходящие в организме человека.

Критерии поиска: обзорные и научные статьи (на русском и английском языках), изданные не позднее 2015 года, по ключевым словам: экстрацеллюлярные микро-везикулы, мезенхимальные стволовые клетки, рак, регенерация, биоматериалы, кость.

Заключение: проведенный литературный анализ определил основные распространенные методы применения ЭМВ МСК в современной медицине.

Ключевые слова: экстрацеллюлярные микро-везикулы, мезенхимальные стволовые клетки, рак, регенерация, биоматериалы, кость.

Экзосомы и эктосомы являются основными компонентами экстрацеллюлярных микро-везикул (ЭМВ). ЭМВ применяют при различных заболеваниях. Так Акюрекли С. и др. изучили доклинические исследования терапевтического потенциала микро-везикул, полученных из МСК и представили данные об использовании микро-везикул при заболеваниях почек, инфаркте миокарда и других повреждениях тканей.

Исследования показали, что ЭМВ, полученные из МСК, могут безопасно вводиться животным и способствовать улучшению функции органов после данных заболеваний, а также могут быть полезны в контексте ингибирования роста опухоли.

ЭМВ, полученные из МСК по меньшей мере столь же эффективны, как и МСК в этих доклинических моделях

повреждения органов у животных, и могут объяснять полезные паракринные эффекты, приписываемые им.

В исследованиях сообщается о получении ЭМВ различных размеров из МСК, полученных из нескольких тканевых источников, как от людей, так и от животных, что подчеркивает широкую применимость этого потенциального подхода к лечению. (Akyurekli, C., Le, Y., Richardson, R. B., Fergusson, D., Tay, J., & Allan, D. S. (2014). A Systematic Review of Preclinical Studies on the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Microvesicles. *Stem Cell Reviews and Reports*, 11(1), 150–160. doi:10.1007/s12015-014-9545-9).

Благодаря своим свойствам ЭМВ применяются также в качестве диагностических и терапевтических инструментов в клинических областях, особенно в отношении рака. (Clinical Potential of Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes in Bone Regeneration. Bárbara Torrecillas-Baena, Victoria Pulido-Escribano, Gabriel Dorado, María Ángeles Gálvez-Moreno, Marta Camacho-Cardenosa, Antonio Casado-Díaz *J Clin Med*. 2023 Jul; 12(13): 4385. Published online 2023 Jun 29. doi: 10.3390/jcm12134385)

Например, в связи с раком был протестирован анализ экспрессии генов экзосом в моче с использованием неинвазивного метода, который позволял различать высокие степени рака предстательной железы и доброкачественные заболевания. (McKiernan J., Donovan M.J., O'Neill V., Bentink S., Noerholm M., Belzer S., Skog J., Kattan M.W., Partin A., Andriole G., et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol*. 2016;2:882–889. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0097). Кроме того, в моче было продемонстрировано, что тиреоглобулин в ЭМВ может быть важным провоспалительным предиктором и биомаркером рецидива рака щитовидной железы у некоторых пациентов. (Huang T.Y., Wang C.Y., Chen K.Y., Huang L.T. Urinary Exosomal Thyroglobulin in Thyroid Cancer Patients With Post-ablative Therapy: A New Biomarker in Thyroid Cancer. *Front. Endocrinol*. 2020;11:382. doi: 10.3389/fendo.2020.00382).

Более того, экзосомальная pi-PHK была проанализирована как потенциальный биомаркер для диагностики холангиокарциномы и карциномы желчного пузыря. (Gu X., Wang C., Deng H., Qing C., Liu R., Liu S., Xue X. Exosomal piRNA profiling revealed unique circulating piRNA signatures of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Acta Biochim. Biophys. Sin*. 2021;52:475–484. doi: 10.1093/abbs/gmaa028).

С другой стороны, Добра Г., Буква М. др. провели клинические испытания возможности использования ЭМВ, связанные с нервной системой. Таким образом, ЭМВ может быть подходящим методом мониторинга таких

заболеваний, как мультиформная глиобластома, метастазы в головной мозг и менингиома. (Dobra G., Bukva M., Szabo Z., Bruszel B., Harmati M., Gyukity-Sebestyen E., Jenei A., Szucs M., Horvath P., Biro T., et al. Small extracellular vesicles isolated from serum may serve as signal-enhancers for the monitoring of CNS tumors. *Int. J. Mol. Sci*. 2020;21:5359. doi: 10.3390/ijms21155359).

С терапевтической точки зрения другие исследования были сосредоточены на коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19). Чжу Ю.Г. и др. продемонстрировали, что вдыхание ЭМВ, полученного из МСК, в течение пяти дней улучшало визуализацию при компьютерной томографии грудной клетки. (Zhu Y.G., Shi M.M., Monsel A., Dai C.X., Dong X., Shen H., Li S.K., Chang J., Xu C.L., Li P., et al. Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: A pilot study. *Stem Cell Res. Ther*. 2022;13:220. doi: 10.1186/s13287-022-02900-5).

Харрелл К.Р. и др. же в свою очередь использовали ЭМВ для ослабления хронического воспаления дыхательных путей. (Harrell C.R., Miloradovic D., Sadikot R., Fellabaum C., Markovic B.S., Miloradovic D., Acovic A., Djonov V., Arsenijevic N., Volarevic V. Molecular and Cellular Mechanisms Responsible for Beneficial Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Product «exo-d-MAPPS» in Attenuation of Chronic Airway Inflammation. *Anal. Cell. Pathol*. 2020;2020:3153891. doi: 10.1155/2020/3153891).

Как упоминалось выше, ЭМВ обладают значительным клиническим потенциалом для диагностики или лечения различных патологий. Среди них те, которые связаны с регенерацией костной ткани, которые находятся в центре внимания данного обзора.

Поскольку ЭМВ обладают противовоспалительной способностью, было предложено их использование в качестве бесклеточной терапии для лечения остеоартрита (Квон Д.Г., Ким М.К., Чон Й.С., Нам Й.С., Пак Дж.С., Рю Д.Д. Современное состояние: иммуномодулирующая роль МСК при остеоартрите. *Межд. Дж. Мол. наук*. 2022 год; 23 :1618. doi: 10.3390/ijms23031618). В этом контексте многочисленные исследования оценивали влияние ЭМВ МСК на различные типы моделей остеоартрита *in vitro* и *in vivo*.

Было выявлено, что при лечении остеоартрита ЭМВ также положительно влияет и на формирование кости. Таким образом, Чжан С и др. показали на мышинной модели остеоартрита височно-нижнечелюстного сустава их применение, которое приводило к подавлению боли, уменьшению воспаления и улучшению архитектуры субхондральной кости. (Чжан С., Тео КЮ, Чуа С.Дж., Лай Р.К., Лим С.К., Тох В.С. Экзосомы MSC облегчают остеоартрит височно-нижнечелюстного сустава, осла-

бля воспаление и восстанавливая гомеостаз матрикса. *Biomaterials*. 2019 год; 200: 35–47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006).

То есть ЭМВ могут действовать с помощью активации рецептора аденозина АКТ, внеклеточной киназы, регулируемой сигналом, и фосфорилирования протеинкиназы, активируемой аденозинмонофосфатом (Zhang S., Teo K.Y.W., Chuah S.J., Lai R.C., Lim S.K., Toh W.S. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. *Biomaterials*. 2019;200:35–47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006).

При повреждениях или переломах костей также важную роль в снабжении минералами и факторами роста, а также в модуляции формирования и регенерации кости играет васкуляризация. Таким образом, кровеносные сосуды и сосудистые клетки действуют как физические структуры, вокруг которых начинается формирование кости. Кроме того, они выполняют другие важные функции в костях, такие как создание ниш для гемопоэтических стволовых клеток или взаимодействие с костными клетками для регуляции формирования и роста костей. (Sivaraj K.K., Adams R.H. Blood vessel formation and function in bone. *Development*. 2016;143:2706–2715. doi: 10.1242/dev.136861), (Li Q., Huang Q.P., Wang Y.L., Huang Q.S. Extracellular vesicle)

Интересно, что межклеточная связь между остеобластами, остеокластами, эндотелиальными и стволовыми клетками, частично опосредованы секрецией ЭВ и тесно связана со стимулированием остеогенеза и ангиогенеза. (Li Q., Huang Q.P., Wang Y.L., Huang Q.S. Extracellular vesicle-mediated bone metabolism in the bone microenvironment. *Bone Miner. Metab*. 2018;36:1–11. doi: 10.1007/s00774-017-0860-5.)

Аналогичным образом, многочисленные исследования показали, что остеобласты и их предшественники могут регулировать образование сосудов посредством молекул, содержащихся в ЭВ. Это открывает возможности для использования этих электромобилей в клинических целях для регенерации костей. (Clinical Potential of Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes in Bone Regeneration. Bárbara Torrecillas-Baena, Victoria Pulido-Escribano, Gabriel Dorado, María Ángeles Gálvez-Moreno, Marta Camacho-Cardenosa, Antonio Casado-Díaz *J Clin Med*. 2023 Jul; 12(13): 4385. Published online 2023 Jun 29. doi: 10.3390/jcm12134385)

Основополагающее значение в регенерации костной ткани играет миграция клеток. Так в исследовании Цзян С., Сюй Л. ЭМВ, полученные из МСК, способствовали миграции преостеобластов мыши, что позволило предположить их использование для лечения пародонта.

(Jiang S., Xu L. Exosomes from gingival mesenchymal stem cells enhance migration and osteogenic differentiation of pre-osteoblasts. *Pharmazie*. 2020;75:576–580. doi: 10.1691/ph.2020.0652.)

Кроме того, ЭМВ, полученный из стволовых клеток периодонтальной связки, имплантированный в место повреждения кости с использованием Matrigel, ускорил регенерацию кости *in vivo* с использованием модели двустороннего дефекта голени крысы. Это было достигнуто путем стимуляции клеточной инфильтрации по сравнению с лечением только матригелем, что показывает способность этих ЭМВ индуцировать миграцию клеток-остеопрогениторов. (Zhao B., Chen Q., Zhao L., Mao J., Huang W., Han X., Liu Y. Periodontal Ligament Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Embedded in Matrigel Enhance Bone Repair Through the Adenosine Receptor Signaling Pathway. *Int. J. Nanomed*. 2022;17:519–536. doi: 10.2147/IJN.S346755).

С другой стороны, надкостница играет ключевую роль в формировании начальной мозоли и регенерации кости после травмы. Частично это происходит из-за паракринных процессов, которые способствуют миграции и дифференцировке преостеобластических клеток. (Hoffman M.D., Benoit D.S.W. Emulating native periosteum cell population and subsequent paracrine factor production to promote tissue engineered periosteum-mediated allograft healing. *Biomaterials*. 2015;52: 426–440. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.064).

Учитывая роль надкостницы в формировании кости, из этой ткани были выделены стволовые клетки и ЭМВ из этих клеток. Последние оказывают мощное положительное влияние на пролиферацию, миграцию и остеогенную дифференцировку *in vitro*. Кроме того, они обладают способностью ускорять формирование костей *in vivo*, как показано на крысиной модели дефектов бедренной кости в исследовании Сунь Р., Сюй С., Ван З. Это было достигнуто путем стимуляции миграции остеопрогениторов к месту перелома. (Sun R., Xu S., Wang Z. Rat sinus mucosa- and periosteum-derived exosomes accelerate osteogenesis. *J. Cell. Physiol*. 2019;234:21947–21961. doi: 10.1002/jcp.28758).

Регенерация костной ткани важна для реабилитации пациентов, особенно при критических переломах, но остается проблемой биомедицины. К счастью, достижения в области регенеративных биоматериалов открывают новую тему в области регенеративной медицины. Таким образом, разработка биоматериалов облегчила интересный подход к терапевтическим целям регенерации костной ткани. Действительно, они позволяют им точно имитировать ключевые аспекты физиологии костной ткани. Этого можно добиться благодаря их полезным свойствам. Однако важно не только то, что эти био-

материалы эффективны и безопасны. Они также должны быть экономически эффективными и удобными, чтобы иметь клинический и коммерческий успех (DeFrates K.G., Franco D., Heber-Katz E., Messersmith P.B. Unlocking mammalian regeneration through hypoxia inducible factor one alpha signaling. *Biomaterials*. 2021;269:120646. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120646).

Имплантация биоматериалов для стимулирования костеобразования имеет ряд требований. Таким образом, чтобы быть эффективными, они должны способствовать миграции, пролиферации и дифференцировке различных типов клеток, ответственных за регенеративный процесс внутри имплантата. Они также должны обеспечивать образование сосудов, снабжающих кислородом и питательными веществами, необходимыми для развития новых тканей. Этого можно достичь путем включения ЭМВ МСК в биоматериалы. (Clinical Potential of Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes in Bone Regeneration. Bárbara Torrecillas-Baena, Victoria Pulido-Escribano, Gabriel Dorado, María Ángeles Gálvez-Moreno, Marta Camacho-Cardenosa, Antonio Casado-Díaz *J Clin Med*. 2023 Jul; 12(13): 4385. Published online 2023 Jun 29. doi: 10.3390/jcm12134385)

Биоматериалы, используемые в качестве носителей для инкапсуляции ЭМВ МСК, включают гидрогели. Они образованы трехмерной сеткой гидрофильных полимеров. Такие материалы должны обладать специфическими полезными свойствами. К ним относятся пористость, смачивающая и газообменная способность, образование матриц, способствующих пролиферации и миграции клеток, биосовместимость и биодegradация, а также способность включать лекарства, биологически активные соединения, электромобили и даже клетки. Эти свойства позволили им найти множество применений в медицине, например, в клеточной терапии, лечении ран и доставке лекарств. (Castillo-Dalí G., Velázquez-Cayón R., Angeles Serrera-Figallo M., Rodríguez-González-Elipe A., Gutierrez-Pérez J.L., Torres-Lagares D. Importance of Poly (lactic-co-glycolic acid) in Scaffolds for Guided Bone Regeneration: A Focused Review. *J. Oral Implantol*. 2015;41:e152–e157. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-13-00225).

Также были изучены другие каркасы для высвобождения ЭМВ в местах костных дефектов или переломов с целью ускорения костеобразования. Среди них есть те, что основаны на полимолочной гликолевой кислоте. Эти биоматериалы характеризуются биоразлагаемостью и соответствующей механической прочностью. Поэтому они широко используются в тканевой инженерии, в том числе для регенерации костей. (Li W., Liu Y., Zhang P., Tang Y., Zhou M., Jiang W., Zhang X., Wu G., Zhou Y. Tissue-Engineered Bone Immobilized with Human Adipose Stem Cells-Derived Exosomes Promotes Bone Regeneration. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018; 10: 5240–5254. doi: 10.1021/acsami.7b17620).

Применение полученных биоматериалов при дефектах способствует регенерации кости по сравнению с имплантацией каркасов без ЭМВ, что говорит о важности включения ЭМВ МСК в каркасы для увеличения остеоиндукции этих биоматериалов для лечения важных костных дефектов. (Cha, J.M., et al., Efficient scalable production of therapeutic microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. *Scientific Reports*, 2018. 8(1): p. 1171).

Несмотря на то, что физиологические функции ЭМВ, полученных из МСК, все еще полностью не выяснены, результаты ранее опубликованных исследований убедительно свидетельствуют об активном участии МСК секрета в иммуномодуляции, а также в восстановлении и регенерации тканей. (Zhang, Y., Liu, Y., Liu, H., & Tang, W.H. (2019). Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell & bioscience*, 9(1), 19)

Для дальнейшего развития применений ЭМВ крайне важно определить оптимальные условия культивирования, дозировки и пути введения, а протоколы должны быть лучше стандартизированы для крупномасштабного производства, выделения и хранения ЭМВ, полученных из МСК, чтобы свести к минимуму противоречия. (Jafari, D., Malih, S., Eslami, S.S., Jafari, R., Darzi, L., Tarighi, P., & Samadikuchaksaraei, A. (2019). The relationship between molecular content of mesenchymal stem cells derived exosomes and their potentials: Opening the way for exosomes based therapeutics. *Biochimie*, 165, 76–89). (Kojima, R., Bojar, D., Rizzi, G., Charpin-El Hamri, G., El-Baba, M. D., Saxena, P., . . . Fussenegger, M. (2018). Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease treatment. *Nature communications*, 9(1), 1-10), (Mendt, M., Rezvani, K., & Shpall, E. (2019). Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. *Bone marrow transplantation*, 54(2), 789–792).

ЭМВ МСК считаются частью механизма, благодаря которому МСК обладают регенеративными свойствами. Таким образом, многочисленные исследования оценили клинический потенциал ЭМВ в регенеративной медицине. (Keshtkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res. Ther*. 2018;9:63. doi: 10.1186/s13287-018-0791-7).

Заключение

Текущие исследования, в основном на доклиническом уровне, поддерживают разработку терапевтических стратегий, включающих ЭМВ МСК для лечения патологий, связанных с метаболизмом, регенерацией и формированием костной ткани.

Бесклеточная терапия, основанная на использовании ЭМВ МСК, имеет преимущества перед другими, более традиционными методами лечения. Это связано со сложным составом ЭМВ, который может включать в себя различные факторы и биоактивные молекулы. Кроме того, они могут вмешиваться в течение всего процесса регенерации кости. Это охватывает период от ранних

стадий воспаления до ремоделирования. Более того клиническое использование ЭМВ имеет ряд преимуществ перед клеточной терапией. К ним относятся простота сбора, обращения и хранения, меньший потенциал канцерогенности и большая универсальность в оценке дозы и эффективности, которые аналогичны таковым у традиционных фармацевтических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Квон Д.Г., Ким М.К., Чон Й.С., Нам Й.С., Пак Дж.С., Рю Д.Д. Современное состояние: иммуномодулирующая роль МСК при остеоартрите. *Межд. Дж. Мол. наук.* 2022 год; 23 :1618. doi: 10.3390/ijms23031618
2. Чжан С., Тео КЮ, Чуа С.Дж., Лай Р.К., Лим С.К., Тох В.С. Экзосомы MSC облегчают остеоартрит височно-нижнечелюстного сустава, ослабляя воспаление и восстанавливая гомеостаз матрикса. *Биоматериалы.* 2019 год; 200: 35–47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006
3. Акюрекли, С., Ле, Y., Richardson, R. B., Fergusson, D., Tay, J., & Allan, D. S. (2014). A Systematic Review of Preclinical Studies on the Therapeutic Potential of Mesenchymal Stromal Cell-Derived Microvesicles. *Stem Cell Reviews and Reports*, 11(1), 150–160. doi:10.1007/s12015-014-9545-9
4. Castillo-Dalí G., Velázquez-Cayón R., Angeles Serrera-Figallo M., Rodríguez-González-Elipe A., Gutierrez-Pérez J.L., Torres-Lagares D. Importance of Poly(lactic-co-glycolic acid) in Scaffolds for Guided Bone Regeneration: A Focused Review. *J. Oral Implantol.* 2015;41:e152–e157. doi: 10.1563/AAID-JOI-D-13-00225
5. Cha, J.M., et al., Efficient scalable production of therapeutic microvesicles derived from human mesenchymal stem cells. *Scientific Reports*, 2018. 8(1): p. 1171
6. Clinical Potential of Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes in Bone Regeneration. Bárbara Torrecillas-Baena, Victoria Pulido-Escribano, Gabriel Dorado, María Ángeles Gálvez-Moreno, Marta Camacho-Cardenosa, Antonio Casado-Díaz *J Clin Med.* 2023 Jul; 12(13):4385. Published online 2023 Jun 29. doi: 10.3390/jcm12134385
7. DeFrates K.G., Franco D., Heber-Katz E., Messersmith P.B. Unlocking mammalian regeneration through hypoxia inducible factor one alpha signaling. *Biomaterials.* 2021;269:120646. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120646
8. Dobra G., Bukva M., Szabo Z., Bruszel B., Harmati M., Gyukity-Sebestyen E., Jenei A., Szucs M., Horvath P., Biro T., et al. Small extracellular vesicles isolated from serum may serve as signal-enhancers for the monitoring of CNS tumors. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:5359. doi: 10.3390/ijms21155359
9. Gu X., Wang C., Deng H., Qing C., Liu R., Liu S., Xue X. Exosomal piRNA profiling revealed unique circulating piRNA signatures of cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2021;52:475–484. doi: 10.1093/abbs/gmaa028
10. Harrell C.R., Miloradovic D., Sadikot R., Fellabaum C., Markovic B.S., Miloradovic D., Acovic A., Djonov V., Arsenijevic N., Volarevic V. Molecular and Cellular Mechanisms Responsible for Beneficial Effects of Mesenchymal Stem Cell-Derived Product «exo-d-MAPPS» in Attenuation of Chronic Airway Inflammation. *Anal. Cell. Pathol.* 2020;2020:3153891. doi: 10.1155/2020/3153891
11. Hoffman M.D., Benoit D.S.W. Emulating native periosteum cell population and subsequent paracrine factor production to promote tissue engineered periosteum-mediated allograft healing. *Biomaterials.* 2015;52:426–440. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.064
12. Huang T.Y., Wang C.Y., Chen K.Y., Huang L.T. Urinary Exosomal Thyroglobulin in Thyroid Cancer Patients With Post-ablative Therapy: A New Biomarker in Thyroid Cancer. *Front. Endocrinol.* 2020;11:382. doi: 10.3389/fendo.2020.00382
13. Jafari, D., Malih, S., Esлами, S. S., Jafari, R., Darzi, L., Tarighi, P., & Samadikuchaksaraei, A. (2019). The relationship between molecular content of mesenchymal stem cells derived exosomes and their potentials: Opening the way for exosomes based therapeutics. *Biochimie*, 165, 76–89
14. Jiang S., Xu L. Exosomes from gingival mesenchymal stem cells enhance migration and osteogenic differentiation of pre-osteoblasts. *Pharmazie.* 2020;75:576–580. doi: 10.1691/ph.2020.0652
15. Keshtkar S., Azarpira N., Ghahremani M.H. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res. Ther.* 2018;9:63. doi: 10.1186/s13287-018-0791-7
16. Kojima, R., Bojar, D., Rizzi, G., Charpin-El Hamri, G., El-Baba, M. D., Saxena, P., Fussenegger, M. (2018). Designer exosomes produced by implanted cells intracerebrally deliver therapeutic cargo for Parkinson's disease treatment. *Nature communications*, 9(1), 1–10
17. Li Q., Huang Q.P., Wang Y.L., Huang Q.S. Extracellular vesicle-mediated bone metabolism in the bone microenvironment. *Bone Miner. Metab.* 2018;36:1–11. doi: 10.1007/s00774-017-0860-5
18. Li Q., Huang Q.P., Wang Y.L., Huang Q.S. Extracellular vesicle Zhao B., Chen Q., Zhao L., Mao J., Huang W., Han X., Liu Y. Periodontal Ligament Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Embedded in Matrigel Enhance Bone Repair Through the Adenosine Receptor Signaling Pathway. *Int. J. Nanomed.* 2022;17:519–536. doi: 10.2147/IJN.S346755
19. Li W., Liu Y., Zhang P., Tang Y., Zhou M., Jiang W., Zhang X., Wu G., Zhou Y. Tissue-Engineered Bone Immobilized with Human Adipose Stem Cells-Derived Exosomes Promotes Bone Regeneration. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018;10:5240–5254. doi: 10.1021/acsami.7b17620
20. McKiernan J., Donovan M.J., O'Neill V., Bentink S., Noerholm M., Belzer S., Skog J., Kattan M.W., Partin A., Andriole G., et al. A novel urine exosome gene expression assay to predict high-grade prostate cancer at initial biopsy. *JAMA Oncol.* 2016;2:882–889. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0097
21. Mendt, M., Rezvani, K., & Shpall, E. (2019). Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use. *Bone marrow transplantation*, 54(2), 789–792
22. Sivaraj K.K., Adams R.H. Blood vessel formation and function in bone. *Development.* 2016;143:2706–2715. doi: 10.1242/dev.136861
23. Sun R., Xu S., Wang Z. Rat sinus mucosa- and periosteum-derived exosomes accelerate osteogenesis. *J. Cell. Physiol.* 2019;234:21947–21961. doi: 10.1002/jcp.28758
24. Zhang S., Teo K.Y.W., Chuah S.J., Lai R.C., Lim S.K., Toh W.S. MSC exosomes alleviate temporomandibular joint osteoarthritis by attenuating inflammation and restoring matrix homeostasis. *Biomaterials.* 2019;200:35–47. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.006
25. Zhang, Y., Liu, Y., Liu, H., & Tang, W. H. (2019). Exosomes: biogenesis, biologic function and clinical potential. *Cell & bioscience*, 9(1), 19
26. Zhu Y.G., Shi M.M., Monsel A., Dai C.X., Dong X., Shen H., Li S.K., Chang J., Xu C.L., Li P., et al. Nebulized exosomes derived from allogenic adipose tissue mesenchymal stromal cells in patients with severe COVID-19: A pilot study. *Stem Cell Res. Ther.* 2022;13:220. doi: 10.1186/s13287-022-02900-5

DOI 10.37882/2223-2966.2024.11-2.36

ОПИСАНИЕ НОВОГО ВИДА АЕТОДАКТЫЛУС КРЕСТОВСКИЕНСИС SP. NOV. (PTEROSAURIA, PTERANODONTOIDEA, ORNITHOCHEIRAE, TARGARYENDRACONIA, CIMOLIOPTERIDAE) ИЗ ВЕРХНЕГО МЕЛА ТАМБОВСКОЙ, РЯЗАНСКОЙ И МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТЕЙ, РОССИЯ

Чудакова Софья Егоровна

Исследователь лаборатории экологии
и биомониторинга «ЭФА»Эколого-биологический центр «Крестовский остров»
schudakova@rambler.ru

DESCRIPTION OF THE NEW SPECIES, AETODACTYLUS KRESTOVSKIENSIS SP. NOV. (PTEROSAURIA, PTERANODONTOIDEA, ORNITHOCHEIRAE, TARGARYENDRACONIA, CIMOLIOPTERIDAE) FROM THE UPPER CRETACEOUS OF THE TAMBOV, RYAZAN AND MOSCOW REGIONS, RUSSIA

S. Chudakova

Summary. In this article I describe numerous dental remains, tubular bone fragments, and jaw fragments of a new species of the Cimoliopteridae family (Pterosauria, Pteranodontoidea, Ornithocheirae, Targaryendraconia) from the Cenomanian deposits of the Tambov, Ryazan, and Moscow regions. The described *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. differs from the known taxa of the Ornithocheirae clade in its morphological elements of the jaws, the shape of the teeth, and the proportions of the skeleton.

Fossil remains of this group date from the Early to Late Cretaceous (Valanginian — Turonian stages), about 139.8–92.5 million years ago. Ornithocheirae have been found all over the world, except Antarctica, although most genera have been discovered in Europe, Asia, and South America [Barrett P.M. et al., 2008]. In Russia, remains of Ornithocheirae, large toothed pterosaurs, often with developed head crests [Unwin D.M., 2006; Witton M., 2013], like those of azhdarchids, are fragmentary and are represented by isolated teeth or incomplete bones [Khozatsky L.I., 1995; Unwin D.M., Bakhurina N.N., 2000; Averianov A.O., 2004; Averianov A.O. et al., 2005; Averianov A.O., 2007]. Most of the finds are known from the Cenomanian deposits in the Volga region, but the remains of ornithocheir pterosaurs are also known from the Albian-Cenomanian deposits in Central Russia [Averianov A.O., 2004; Averianov A.O., 2007]. The first remains of pterosaurs from the territory of modern Russia were described in 1953 [Glikman L.S., 1953], and were later attributed to cf. *Anhanguera* [Khozatsky L.I., 1995; Unwin D.M., Bakhurina N.N., 2000] and to cf. *Coloborhynchus* [Averianov A.O., 2007]. Pterosaur remains in Russia are generally very rare, so the description of a new species of these extinct animals is of great importance for understanding the paleoecology and paleogeography not only of the Ornithocheirae clade, but of the superorder Pterosauria as a whole.

Аннотация. В данной статье описываются многочисленные остатки зубов, фрагменты трубчатых костей, а также фрагменты челюстей представителей нового вида семейства Cimoliopteridae (Pterosauria, Pteranodontoidea, Ornithocheirae, Targaryendraconia) из сеноманских отложений Тамбовской, Рязанской и Московской областей. От известных таксонов клады Ornithocheirae, описываемый *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. отличается морфологическими элементами челюстей, формой зубов, а также пропорциями скелета.

Ископаемые остатки этой группы датируются периодом от раннего до позднего мела (валанжинский — туронский ярусы), около 139,8–92,5 миллионов лет назад. Ornithocheirae были обнаружены по всему миру, за исключением Антарктиды, хотя большинство родов были обнаружены в Европе, Азии и Южной Америке [Barrett P.M. et al., 2008]. В России остатки орнитохейров, крупных зубастых птерозавров, часто с развитыми головными гребнями [Unwin D.M., 2006; Witton M., 2013], как и у аздархид, фрагментарны и представлены изолированными зубами или неполными костями [Хозацкий Л.И., 1995; Unwin D.M., Bakhurina N.N., 2000; Аверьянов А.О., 2004; Averianov A.O. et al., 2005; Averianov A.O., 2007]. Большинство находок известно из сеноманских отложений в Поволжье, но остатки орнитохейровых птерозавров известны также из альб-сеноманских отложений в Центральной России [Аверьянов А.О., 2004; Averianov A.O., 2007]. Первые остатки птерозавров с территории современной России были описаны в 1953 году [Гликман Л.С., 1953], и позже были отнесены к cf. *Anhanguera* [Хозацкий Л.И., 1995; Unwin D.M., Bakhurina N.N., 2000] и к cf. *Coloborhynchus* [Averianov A.O., 2007].

Остатки птерозавров в России, как правило, очень редки, поэтому описание нового вида этих вымерших животных имеет большое значение для понимания палеоэкологии и палеогеографии не только для клады Ornithocheirae, но для надотряда Pterosauria в целом.

Ключевые слова: Птерозавры, Pterosauria, Птеродактилоиды, Pterodactyloidea, Орнитохейры, Ornithocheirae, Таргарендракония, Targaryendraconia, Цимолиоптериды, Cimoliopteridae, Орнитохейриды, Ornithocheiridae, *Aetodactylus halli*, *Aetodactylus krestovskiensis*, птерозавры России, птерозавры Тамбовской области, птерозавры Рязанской области, птерозавры Московской области, сеноманские птерозавры.

Keywords: Pterosaurs, Pterosauria, Pterodactyloidea, Ornithocheirae, Targaryendraconia, Cimoliopteridae, Ornithocheiridae, Aetodactylus halli, Aetodactylus krestovskiensis, pterosaurs of Russia, pterosaurs of the Tambov region, pterosaurs of the Ryazan region, pterosaurs of the Moscow region, Cenomanian pterosaurs.

Введение

Птерозавры (Pterosauria) — надотряд вымерших летающих пресмыкающихся подкласса архозавров (Archosauria), существовавший по всему миру, включая Антарктиду [Unwin D.M., 2006; Witton M., 2013] на протяжении большей части мезозоя: с позднего триаса до конца мелового периода [Barrett P.M. et al., 2008]. Они были самыми ранними позвоночными, которые приобрели эволюционную способность к машущему полёту [Wilkinson M.T. et al., 2006]. Их крылья, образованные мембраной из кожи, мышц и других тканей, простирались от лодыжек до значительно удлинённого четвертого пальца [Elgin R.A. et al., 2011].

Ornithocheirae — клада птерозавров в подотряде Pterodactyloidea, характеризующаяся длинными челюстями с шиповидными зубами. Эта группа птерозавров имеет очень противоречивую и запутанную таксономию и до сих пор нет фактического консенсуса относительно точного содержания и взаимосвязей этой группы [Witton M., 2013].

Ornithocheirae были самыми успешными птерозаврами во время своего существования, а также были крупнейшими птерозаврами до появления аждархид. Они, используя различные методы полета, чтобы поймать свою добычу, были превосходными охотниками на рыбу, а также были способны летать на большие расстояния, не взмахивая постоянно крыльями [Witton M.P., Habib M.B., 2010].

Ископаемые остатки Ornithocheirae были найдены по всему миру [Witton M., 2013]. Первые описанные экземпляры этой клады были обнаружены в Кембриджском Гринсэнде в Англии. Они принадлежали роду Ornithocheirus и датировались альбским ярусом раннего мелового периода [Unwin D.M., 2001]. Из тех же отложений также известны и другие таксоны птерозавров — Amblydectes (Anhangueridae), Coloborhynchus (Ornithocheiridae) [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2008], Camptosaurus (Targaryendraconia), Lonchodraco (Lonchodraconidae) [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2013], и Ornithostoma (Azhdarchoidea) [Averianov A.O., 2012].

В лагерьштете Сантана Групп на северо-востоке Бразилии в формации Ромуальдо (альбский ярус) было обнаружено большое количество родов птерозавров

[Veldmeijer A.J., 2006], среди которых множество орнитохейрид и анхангверид, включая Tropeognathus [Kellner A.W.A. et al., 2013], Coloborhynchus [Fastnacht M., 2001] и Araripesaurus [Dalla F.V., Ligabue G., 1993], Barbosania (Targaryendraconia) [Ross A.E., Eberhard F., 2011], а также близкородственные виды — Anhanguera, Maaradactylus [Bantim R.A.M. et al., 2014], Araripedactylus, Brasileodactylus [Veldmeijer A.J. et al., 2009], Cearadactylus [Leonardi G., Borgomanero G., 1985], Santanadactylus [Buissonje P.H., 1980] и Unwindia [Martill D.M., 2011].

Ornithocheirae также были распространены на территории современной Северной Америки. В Техасе (США) в формации Пау Пау, которая датируется альбским и сеноманским ярусами, были обнаружены несколько экземпляров Uktenadactylus (первоначально описанный, как Coloborhynchus wadleighi) [Lee Y.N., 1994]. Вторым видом из клады Ornithocheirae из Северной Америки, является Aetodactylus halli, остатки которого были найдены в северо-восточном Техасе (США) в формации Таррант в отложениях сеноманского и туронского ярусов [Myers T.S., 2010].

Обнаруженные на территории России остатки Ornithocheirae, как и остатки Azhdarchoidea, очень фрагментарны и представлены изолированными зубами или неполными костями [Хозацкий Л.И., 1995; Unwin D.M., Bakhurina N.N., 2000; Аверьянов А.О., 2004; Averianov A.O. et al., 2005; Averianov A.O., 2007]. Большинство находок известны из сеноманских отложений Поволжья, а также из альб-сеноманских отложений Центральной России [Аверьянов А.О., 2004; Averianov A.O., 2007; Аверьянов А.О., Курочкин Е.Н., 2010]. Первые остатки птерозавров с территории современной России были описаны в 1953 году [Гликман Л.С., 1953], и позже были отнесены к cf. Anhanguera [Хозацкий Л.И., 1995; Unwin D.M., Bakhurina N.N., 2000] и к cf. Coloborhynchus [Averianov A.O., 2007].

Важная особенность, определяющая крайнюю редкость ископаемых находок птерозавров, — их довольно низкий «потенциал сохранения» в ископаемом состоянии («preservation potential») (Unwin, 1996). Трупы птерозавров, с наполненными воздухом полостями в костях и большой кожной мембраной, образующей крылья, обладали высокой плавучестью и часто съедались падальщиками или просто разлагались, не успев попасть в захоронение. Полые тонкостенные кости птерозавров

быстро разрушались в сколько-нибудь активной гидродинамической среде осадконакопления и могли попасть в геологическую летопись лишь в относительно спокойных водах, вроде позднеюрской зольнгофенской лагуны, отгороженной песчаными барами от моря [Аверьянов А.О. и др., 2003].

Редкость находок птерозавров, по мнению Боголюбова, объясняется необычайной хрупкостью их костей, для сохранения которых в геологической летописи требуются исключительные условия [Боголюбов Н.Н., 1914]. Действительно, тонкостенные и полые кости птерозавров имеют очень низкий потенциал сохранности в ископаемом состоянии. Практически все наши знания о птерозаврах основаны на материалах из очень немногих местонахождений — лагерштеттов, где благодаря особым условиям осадконакопления сохраняются целые скелеты с отпечатками мягких тканей [Butler R.J. et al., 2013].

В данной статье я описываю многочисленные остатки зубов, фрагменты трубчатых костей, а также фрагменты челюстей представителей нового вида семейства Cimoliopteridae (Pterosauria, Pteranodontoidea, Ornithocheirae, Targaryendraconia) из сеноманских отложений Тамбовской, Рязанской и Московской областей. От представителей известных таксонов Ornithocheirae, описываемый *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. отличается морфологическими элементами челюстей, формой зубов, а также пропорциями скелета.

Остатки птерозавров в России, как правило, очень редки, поэтому описание нового вида этих вымерших животных имеет большое значение для понимания палеоэкологии и палеогеографии не только для клады Ornithocheirae, но для надотряда Pterosauria в целом.

Геологическая обстановка

В настоящей статье исследуется палеонтологический материал, относимый мною к представителю семейства Cimoliopteridae (Pterosauria, Pteranodontoidea, Ornithocheirae, Targaryendraconia), обнаруженный в сеноманских отложениях: на территории песчаных карьеров в Тамбовской области (село Свищевка Кирсановский район, село Федоровка Кирсановский район, село Рудовка Гавриловский район, село Осино-Гай Гавриловский район, село Иноковка Кирсановский район), на территории песчаного карьера «Малый Пролом» в Шацком районе Рязанской области, на территории «Варавинского оврага» в Московской области.

Тамбовская область. Сеноманские отложения Тамбовской области имеют максимальную мощность до 21 м и повсеместно подстилаются верхнеальбскими. В обнажениях в основании сеноманского яруса здесь

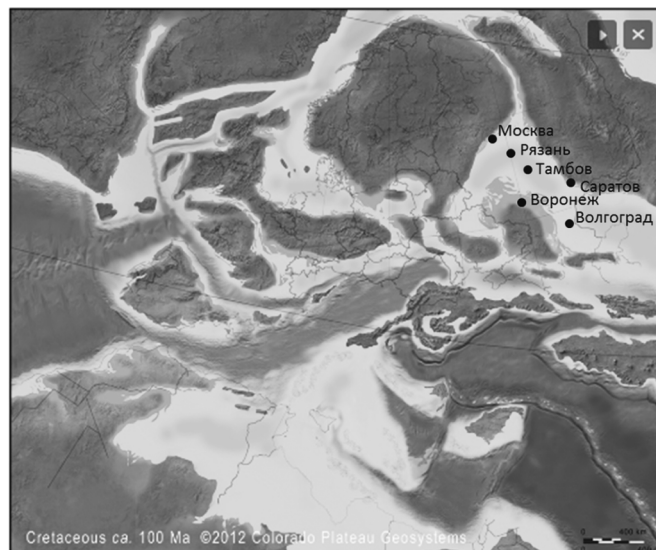


Рис. 1. Палеогеографическая карта Европы середины мелового периода (сеноманский ярус) с указанием местоположения современных городов России

устанавливается так называемый «акулий горизонт», представляющий собой прослойку гравия и песка с гравием и галькой преимущественно кварцевого состава. Значительно реже встречаются гальки серого и белого фосфорита, но обильно встречаются гравийные зерна черных фосфоритов. Мощность горизонта составляет 0,1–0,2 м. Выше «акульего горизонта» залегают пески, отличающиеся от подстилающих верхнеальбских разностей более грубым гранулометрическим составом, наличием прослоев и линз гравия (фосфорит, кварц), мелкой гальки и желваков фосфоритов. В отношении сеноманских отложений на территории Тамбовской области установлена закономерность в распространении гранулометрического состава: на севере и юго-западе области распространены более грубые, а в центральной части — наиболее мелкозернистые, часто алевритистые пески [Еремин А.В., 1998]. Это свидетельствует о формировании сеноманских песков в мелководной зоне морского бассейна, в зоне активных волнений и прибрежных течений, а наличие в песках гравийно-галечных прослоев свидетельствует о том, что мелководно-морской режим менялся на прибрежный [Хожайнов Н.П., Беляев В.И., 1969].

Рязанская область. Карьер «Малый Пролом» расположен на левом берегу ручья, впадающего в реку Шача, на северо-восточной окраине деревни Малый Пролом в Шацком районе Рязанской области, примерно в 170 км к юго-востоку от Рязани и приблизительно в 6 км к северо-западу от г. Шацк. Карьер имеет глубину около 12 м и разрабатывался для строительства трассы М5 с 1960-х годов [Кривцов В.А. и др., 2018]. В настоящее время добыча песка на нем не производится. Стратиграфическая характеристика верхнемеловых отложений в европейской части России весьма проблематична из-за регуляр-

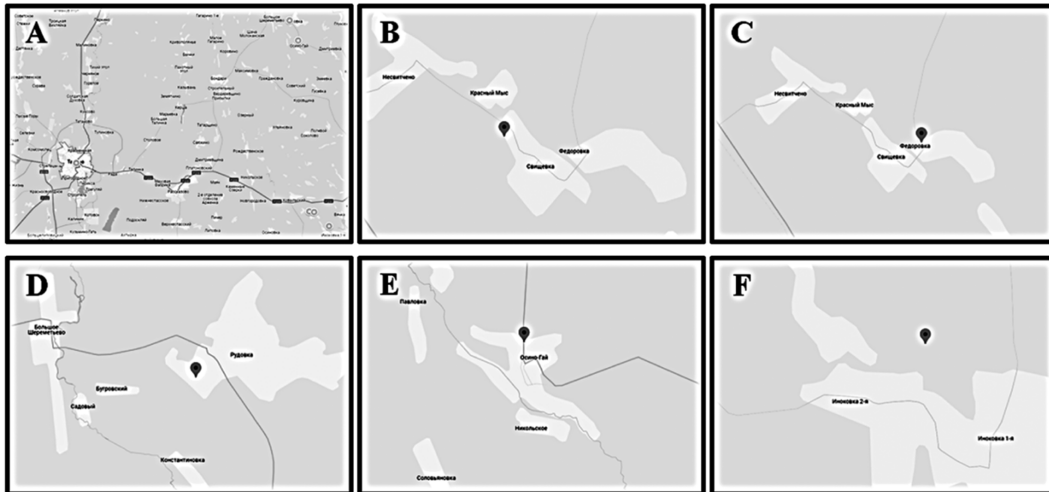


Рис. 2. А — Карта Тамбовской области; В — Карта Кирсановского района с указанием местоположения карьера в окрестностях села Свищевка; С — Карта Кирсановского района с указанием местоположения карьера в окрестностях села Федоровка; D — Карта Гавриловского района с указанием местоположения карьера в окрестностях села Рудовка; E — Карта Гавриловского района с указанием местоположения карьера в окрестностях села Осино-Гай; F — Карта Кирсановского района с указанием местоположения карьера в окрестностях села Иноковка

ного размыва отложений, постепенно накапливавшихся от сеномана к сантону. Верхнемеловые отложения имеют толщину приблизительно 4,5 м и обнажаются поперек западных, северных и восточных стен карьера. Они перекрыты четвертичным ледниковым мореном толщиной до 1,6 м, покрытым суглинком и почвой. Меловые отложения, состоящие из тонкозернистых кварцево-глауконитовых железистых песчаников, переслаивающихся с глинисто-алевритовыми слоями в нижней части разреза, непрерывны по всей длине юго-восточной части Московской впадины и образуют часть Дмитровской свиты [Кузьмин А.Н. и др., 2015]. В Малом Проломе песчанниковые слои имеют толщину от 100 до 500 мм. Они подстилаются уплотненным железистым кварцевым песчаным горизонтом, содержащим гравий, кремнистую и фосфатную гальку, фрагменты раковин двустворчатых моллюсков и ископаемые остатки пластиножаберных (селиморфы и батоиды), химероидных и лучепёрых рыб, птерозавров и морских рептилий [Кривцов В.А. и др., 2018]. Согласно анализу ископаемых бентосные беспозвоночные Дмитровская свита представляет собой средний-верхний сантон [Сидоренко А.В., 1971; Олферев А.Г., Алексеев А.С., 2005]. Она отделена от нижележащей Яхромской свиты, которая содержит отложения нижнего-среднего сеномана [Сидоренко А.В., 1971; Друцкой С.В., Фадеева Л.И., 2001; Кузьмин А.Н. и др., 2015]. Таким образом, обломочный горизонт Дмитровской свиты, вероятно, обогащен переотложенным материалом из Яхромской свиты [Сидоренко А.В., 1971], на что указывают признаки переработки палеонтологического материала, включающие окатанность и обломанные поверхности. Это свидетельствует о его происхождении из сеноманского яруса [Solonin, S.V. et al., 2021a]. Ве-

роятно, при формировании описываемых отложений, происходили периодические регрессии моря, во время которых осадочные породы подвергались эрозии, а окаменелости повторно откладывались у основания слоев [Baraboshkin E.I. et al., 2003; Solonin, S.V. et al., 2021b].

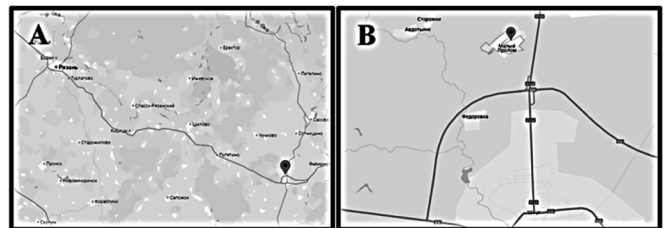


Рис. 3. А — Карта Рязанской области; В — Карта Шацкого района с указанием местоположения карьера «Малый Пролом»

Московская область. «Варавинский овраг» — государственный природный заказник регионального (областного) значения Московской области, целью которого является сохранение ненарушенных природных комплексов, их компонентов в естественном состоянии. Он расположен на территории сельского поселения Лозовское Сергиево-Посадского городского округа на расстоянии 0,8 км к северо-востоку от деревни Варавино на севере Московской области. Здесь геологический разрез верхнемеловых отложений представлен сеноманскими песками Яхромской свиты (нижний сеноман) и Ляминской свиты (верхний сеноман) и песками, алевритами и глинами Загорской свиты (коньяк-нижний сантон). Яхромская свита залегает с размывом на Парамонковской свите и сложена мелко-тонкозернистыми желтовато-бурыми и зеленовато-бурыми кварцглауконитовыми песками, с отдельными включениями гравийных хорошо



Рис. 4. А — Карта окрестностей г. Москва; В — Карта территории сельского поселения Лозовское Сергиево-Посадского городского округа с указанием местоположения «Варавинского оврага»

окатанных зерен кварца и желваков фосфорита. В песках (в тяжелой фракции) доминирует эпидот-гранат-дистеновая ассоциация. Мощность свиты составляет до 12 м [Застрожнова О.И. и др., 2016]. Ляминская свита залегает с размывом на Яхромской свите и представлена мелко- и среднезернистыми (до крупнозернистыми) серыми с желтым оттенком кварцево-глауконитовыми песками с фосфоритами веретенообразной формы, в основании с уплощенными гальками фосфоритов. Пески часто сцементированы в песчаники (мощность прослоев 0,3–0,5 м). Мощность свиты составляет до 9 м [Застрожнова О.И. и др., 2016]. По неопубликованным рабочим

материалам В.К. Голубева из отложений «Варавинского оврага» определен сеноманский комплекс зубов акул: *Palaeonacoras volgensis* (Gluck.), *Paraorthocodus recurvus* (Trd.), *Scapanorhynchus cf. raphiodon* (Ag.), *Eostriatolamia subalota* (Ag.), *Synechodus dispar* (Reuss). Кроме того, из этих песков определялись *Entolium orbiculare* (Sow.) и сеноманская *Schloenbachia varians* (Sow.) [Олферев А.Г., Алексеев А.С., 2005].

Систематическая палеонтология

Существуют различные конкурирующие теории филогении *Ornithocheiromorpha*. Наиболее современным и крупнейшим анализом птерозавров на сегодняшний день является филогенетический анализ, проведенный в 2021 году Брайаном Андресом. Он, находясь в высокой степени согласованности со стратиграфией, позволяет распознать различные эволюционные модели внутри надотряда *Pterosauria* [Andres B., 2021].

Но при написании настоящей статьи я пользовалась кладограммой, полученной в 2019 году группой палеонтологов под руководством Родриго В. Пегаса [Pegas R.V. et al., 2019], которая мне видится в значительной степе-

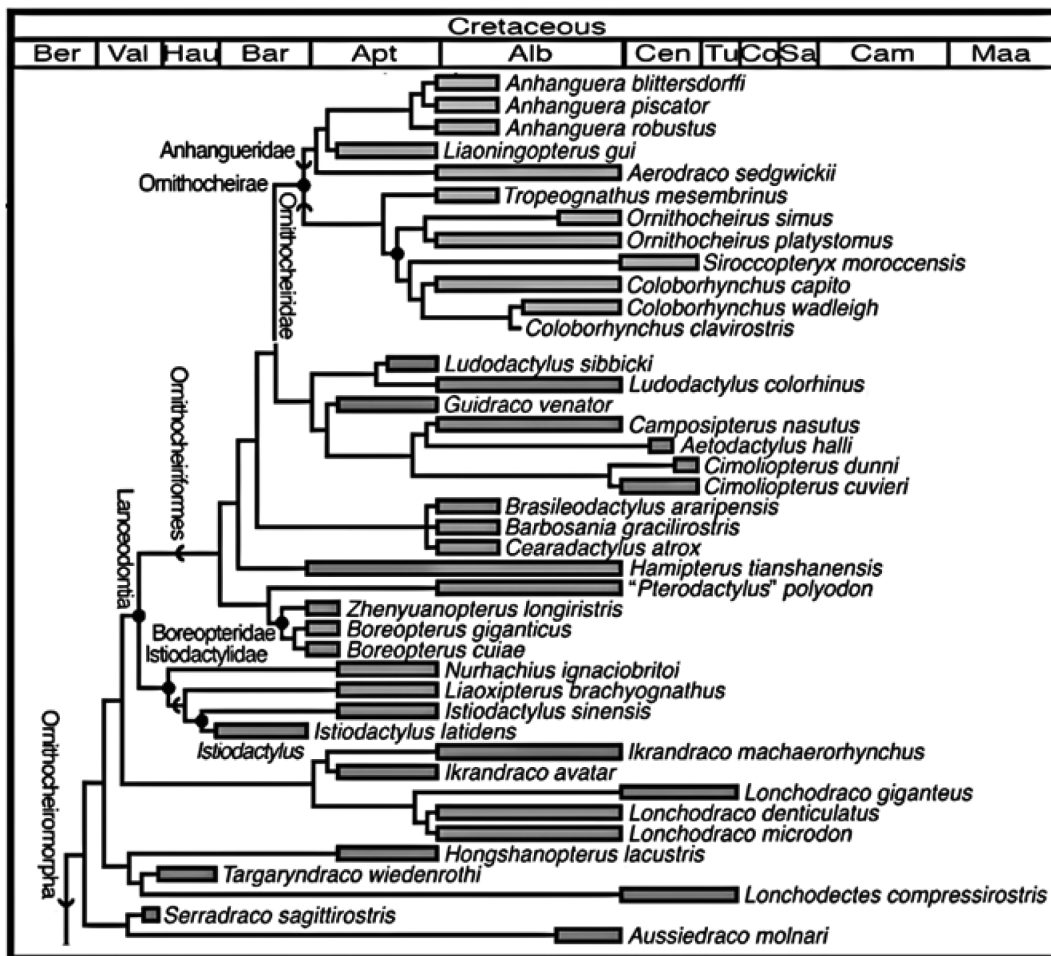


Рис. 5. Фрагмент филогенетического анализа 2021 года, на котором представлена кладограмма *Ornithocheiromorpha*

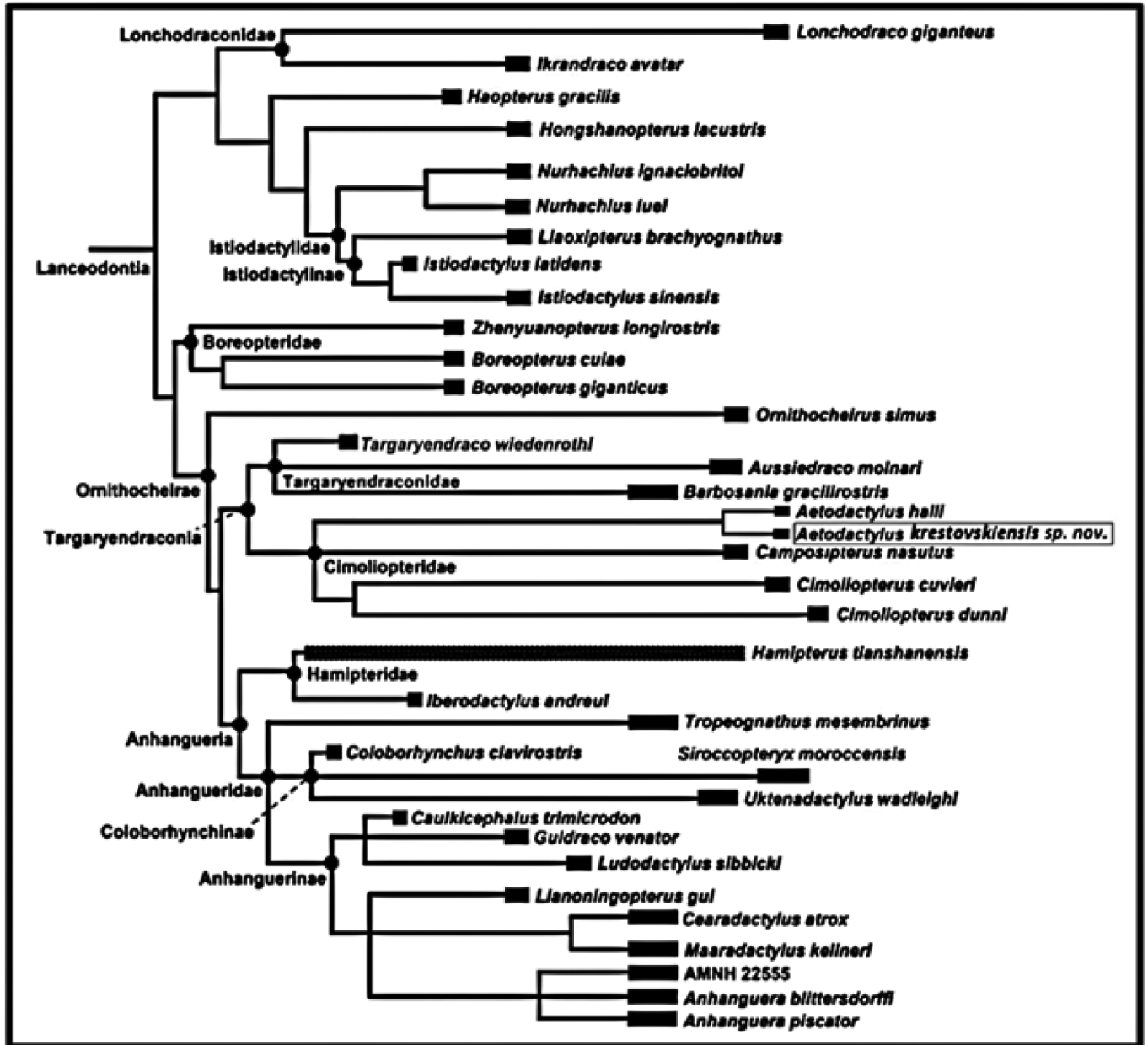


Рис. 6. Филогенетический анализ 2019 года, на котором представлена кладограмма Ornithocheirae. (Место *Aetodactylus krestovskiensis sp. nov.* обозначено рамкой)

- Pterosauria** Kaup, 1834
- Pterodactyloidea** Plieninger, 1901
- Ornithocheirae** Seeley, 1870
- Targaryendraconia** Pegas et al., 2019
- Cimoliopteridae** Pegas et al., 2019
- Aetodactylus** Myers, 2010
- Aetodactylus krestovskiensis sp. nov.**, 2024

ни актуальной. Так обширная группа Ornithocheirae разделена на две сестринские клады — Targaryendraconia и Anhangueria, а Targaryendraconia в свою очередь делится на два семейства: Targaryendraconidae, кото-

рое включает *Aussiedraco*, *Barbosania* и *Targaryendraco*, и *Cimoliopteridae*, которое включает *Aetodactylus*, *Camposipterus* и *Cimoliopterus*.

Aetodactylus — род орнитохейровых птеродактилоидных птерозавров, в первоначальном описании считавшийся возможным родственником рода *Boreopterus* [Myers T.S., 2010], но последующий кладистический анализ показал, что он тесно связан с родом *Cimoliopterus* [Myers T.S., 2015].

Этимология *Aetodactylus krestovskiensis*. Родовое наименование происходит от греческих слов «aetos» — орел, и «dactylos» — палец, что буквально означает —

«орлиный палец». Видовое наименование дано в честь эколого-биологического центра «Крестовский остров», структурным подразделением которого является лаборатория экологии и биомониторинга «ЭФА», на базе которой я проводила исследование, а также в честь Православной христианской веры, так как большинство экземпляров для исследования были обнаружены православным священником — настоятелем храма Петра и Павла иереем Александром Евсюткиным.

Диагноз Aetodactylus krestovskiensis. Орнитохейровый птерозавр с полным отсутствием «клиновидного» гребня, как на верхней, так и на нижней челюстях, с заметными латеральными переднечелюстными расширениями; симфиз нижней челюсти с умеренным сжатием в дорсовентральном направлении; расстояния между альве-

олами вдоль верхней и нижней челюстей относительно постоянные; альвеолы имеют слегка приподнятые альвеолярные воротники, но не имеет приподнятых альвеолярных краев.

Материал и сравнение

Зубы

Зубы — это чаще всего обнаруживаемые и наиболее сохранившиеся остатки птерозавров, так как будучи очень минерализованными они являются наиболее твердой частью их скелета и поэтому устойчивы к разложению и способны сохранять свои первоначальные качества. Они состоят из дентина и покрыты эмалеподобной тканью.

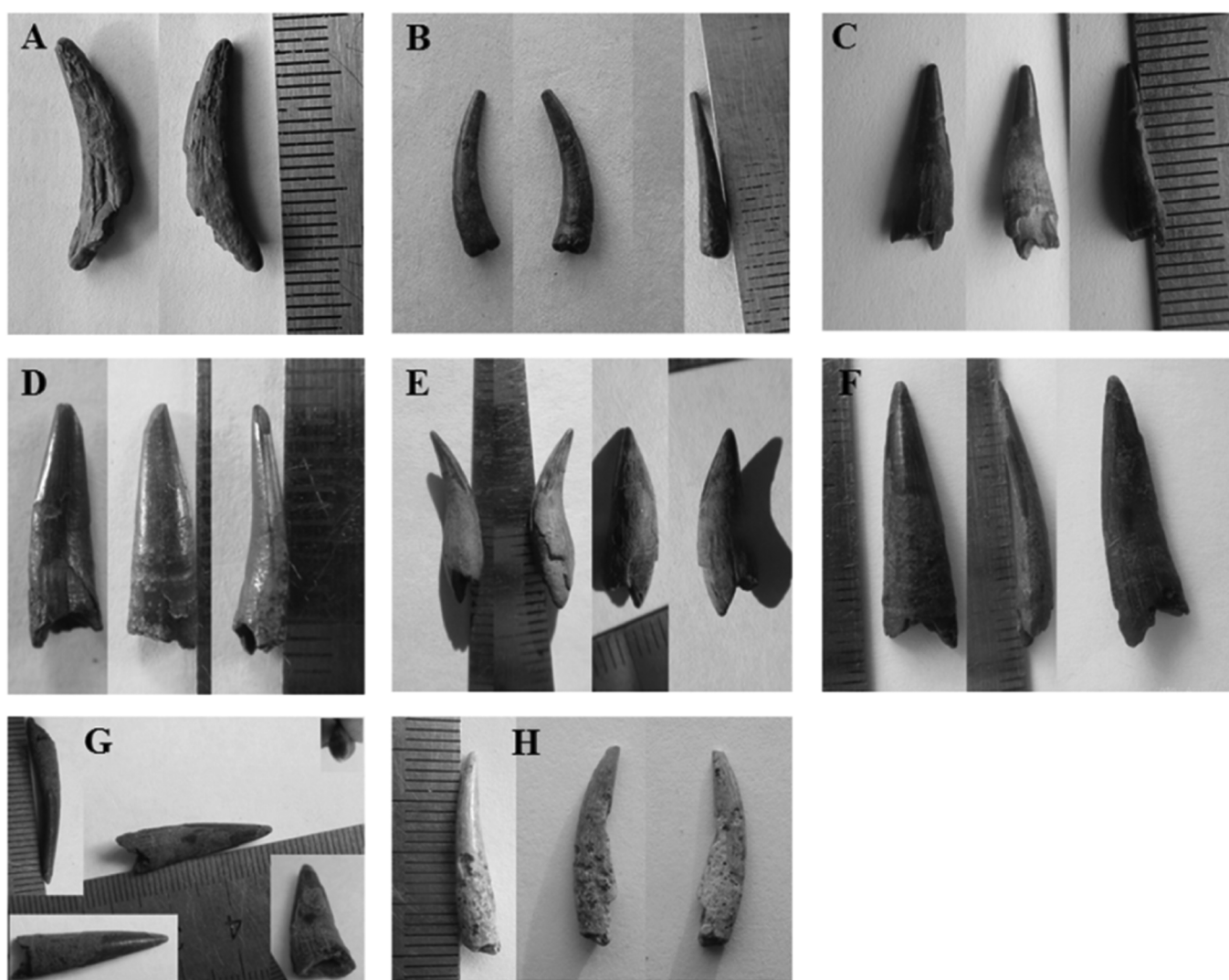


Рис. 7. Зубы птерозавров *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (экземпляры из коллекции настоятеля храма Петра и Павла иерея Александра Евсюткина (село Отьясы Сосновский район Тамбовской области): А — карьер вблизи села Рудовка Гавриловского района Тамбовской области; В, С, Е — карьеры вблизи села Свищевка Кирсановского района Тамбовской области; D, G — карьеры вблизи села Иноковка Кирсановского района Тамбовской области; F — карьер вблизи села Федоровка Кирсановского района Тамбовской области; H — карьер «Малый Пролом» в Шацком районе Рязанской области. (Фотографии размещаются с разрешения правообладателя А. Евсюткина)



Рис. 8. Зубы птерозавров *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (экземпляры из коллекции аспиранта РХТУ им. Д.И. Менделеева «Биотехнология» Дмитрия Суворова (г. Москва): А, В — «Варавинский овраг» Московская область. (Фотографии размещаются с разрешения правообладателя Д. Суворова)

Все исследуемые зубы птерозавров, описываемые в настоящей статье, представляют собой коронки с отломанным корнем и достаточно большой пульпарной полостью. Размеры (максимальная высота сохранившейся части коронки): 15–24 мм (карьеры в окрестностях сел Рудовка, Свищевка, Иноковка, Федоровка Тамбовской области); 12–23 мм («Варавинский овраг» Московская область); 13–25 мм (карьер «Малый Пролом» Рязанская область). Форма коронок конусовидная и имеет значительное лабиолингвальное уплощение, их лингвальная (внутренняя) сторона вогнутая, а лабиальная (внешняя) сторона — выпуклая.

Все исследуемые зубные коронки представлены двумя морфотипами, связанными с их формой, и как следствие с положением зубов в челюсти. Коронки передних зубов имеют форму близкую к равнобедренному треугольнику с коротким основанием, тогда как коронки задних зубов по форме приближаются к равностороннему треугольнику. Коронки задних зубов заметно меньше передних и у них более выражен изгиб в лабиолингвальном направлении. Коронки передних зубов имеют незначительный S-образный изгиб.

На всех зубных коронках имеется, распространенная почти до их основания, эмалеподобная ткань, которая распределена вдоль переднего и заднего килей. Примерно половина центральной части зубных коронок не имеет эмалеподобного покрытия. Оно здесь занимает только апикальную часть, образуя своеобразный эмалевый колпачок, высота которого меньше на вогнутой (лингвальной) стороне. Эмалеподобная ткань имеет разной степени выраженности правильные продольные трещинки, образующие нечто похожее на струйчатый рельеф. Основания зубных коронок имеют овальную форму.

Группой исследователей Рязанского государственного университета совместно с зарубежными коллегами в 2021 году были описаны коронки зубов птерозавров из отложений Дмитровской свиты Малого Пролома. В их

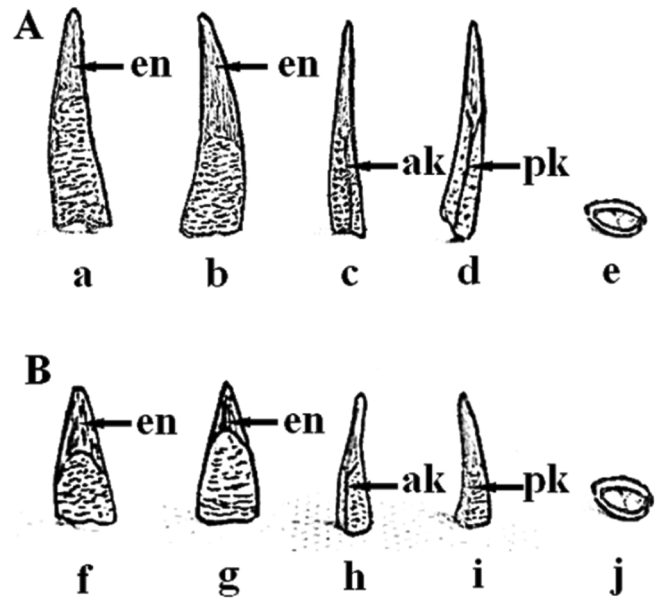


Рис. 9. (Линейный рисунок) Зубы птерозавров *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (А — передние зубы, В — задние зубы): а, f — вид с лабиальной стороны; b, g — вид с лингвальной стороны; c, h — вид с передней стороны; d, i — вид с задней стороны; e, j — основание коронки. (en — эмалеподобная ткань (эмалевый колпачок), ak — передний киль, pk — задний киль)

статье, помимо экземпляров зубов обнаруженных непосредственно участниками группы, также были изучены экземпляры зубов, обнаруженные Шахуриной И. и Корчинским А.Ю.

Обнаруженные ими морфологические признаки в виде тонких коронок, орнаментации из слабых морщин и петлеобразного пришеечного края эмалевых колпачка у исследуемых экземпляров соответствуют зубным морфотипам птерозавров из клады *Ornithocheirae* [Solonin, S.V. et al., 2021a].

Строение зубных коронок с неравномерно распределенной эмалеподобной тканью среди позвоночных животных характерно для надотряда *Pterosauria* [Аверьянов А.О. и др., 2003], причем у *Rhamphorhynchoidea* зубы были более конические, не имели выраженного латерального уплощения, часто шиловидные, с существенно более выраженной асимметрией в расположении и размерах передней и задней эмалевых полосок [Wellnhofer P., 1978]. У *Stenochasmatidae*, таких как *Stenochasma*, зубы были игольчатые, имели в основании круглое поперечное сечение [Knoll F., 2000; Averianov A.O., 2007], а челюсти *Istiodactylidae* обладали тупыми и треугольными зубами [Wang X. et al., 2005; Andres B., Ji Q., 2006].

У *Ornithocheirus simus*, *Tropeognathus mesembrinus* и *Siroccopteryx moroccensis* характерным и общим для

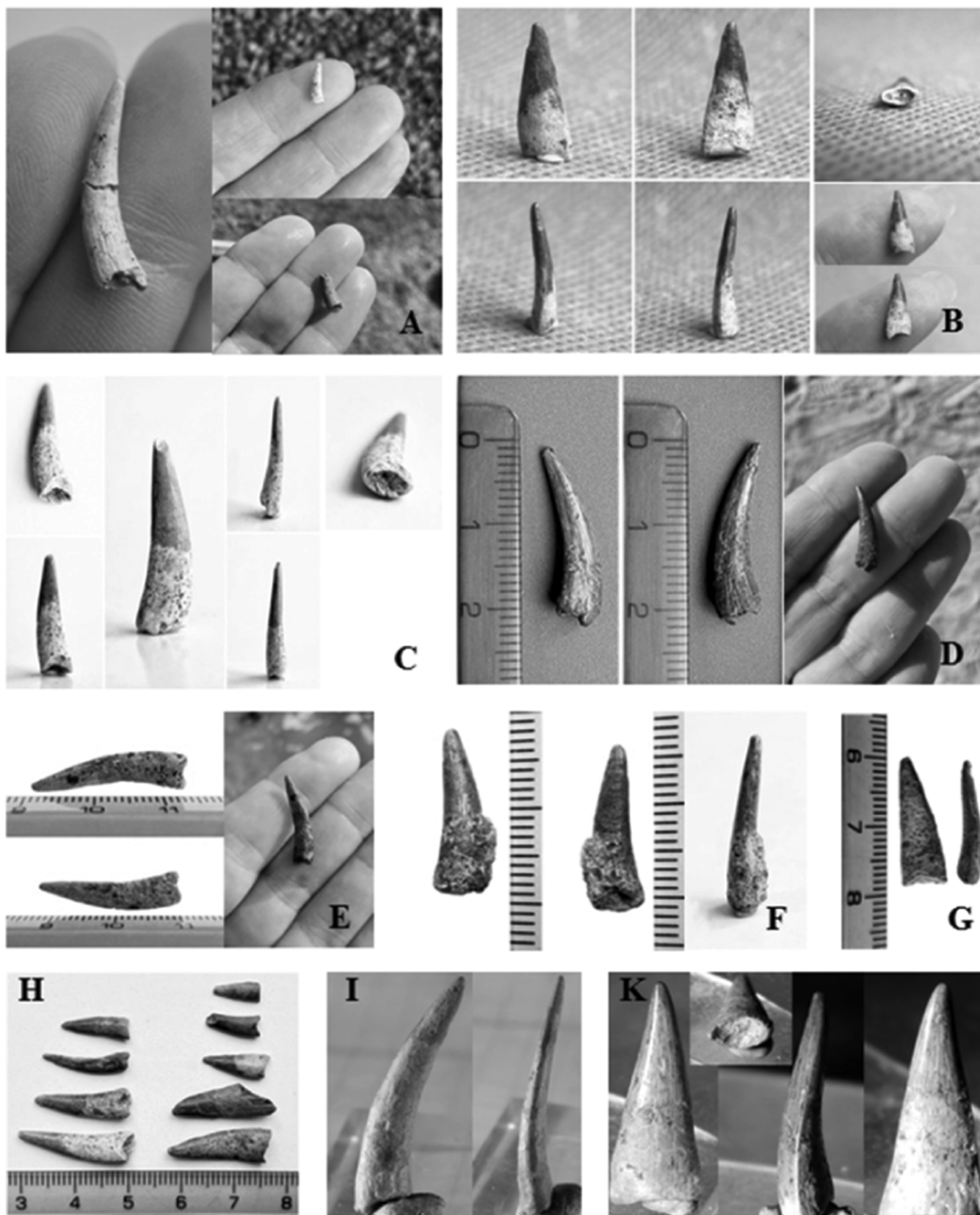


Рис. 10. Зубы птерозавров *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. из карьера «Малый Пролом» в Шацком районе Рязанской области. Экземпляры из коллекций: А–Н — Ирины Шахуриной (г. Сасово Рязанская область); I, К — учителя биологии школы № 1501 г. Москвы Александра Корчинского. (Фотографии размещаются с разрешения правообладателей И. Шахуриной и А. Корчинского)

этих трех видов, является то, что зубы были короткие, прямые и относительно однородные по размеру, чего нет у других орнитохейрид, таких как *Coloborhynchus* и *Anhanguera* [Jacobs, M.L. et al., 2019]. У *Coloborhynchus* было обнаружено, что зубы были гетеродонтными, удлиненными, изогнутыми и клыковидными [Martill D.M., 2015], что похоже на те, что наблюдаются у *Caulkicephalus* [Holgado B. et al., 2019; Holgado B., Pegas R.V., 2020]. У *Lonchodectidae* зубы, как на верхней, так и на нижней челюсти, как правило, небольшие, не различаются по размеру по всей длине челюсти и расположены на приподнятых альвеолярных краях [Аверьянов А.О., 2020]. У *Aetodactylus* зубы были тонкие, заостренные, слегка загнутые назад и сплюснутые с двух сторон, и, судя по размеру зубных лунок, вторая и третья пары зубов были наибольшими, а остальные зубы уменьшались в размере по мере нахождения в пасти [Myers T.S., 2010].

Исследуемые и описанные в настоящей статье экземпляры коронок зубов из Тамбовской, Рязанской и Московской областей обладают идентичными морфологическими признаками. Но таксоны внутри клады *Ornithocheirae*, практически не различаются по строению зубов [Wellnhofer P., 1985; Kellner A.W.A., Tomida Y., 2000; Аверьянов А.О. и др., 2003], поэтому определить точное систематическое положение, основываясь только лишь на морфотипах коронок зубов, не представляется возможным.

Фрагменты челюстей

Челюсти птерозавров несут большое число диагностически значимых морфологических элементов, которые могут служить надежными критериями для таксономической идентификации обнаруженных экземпляров. Хотя признаки, связанные с «клиновидным» гребнем, следует использовать с осторожностью при идентификации видов, поскольку они могут быть связаны со стадией роста или половым диморфизмом [Myers T.S., 2015].

Исследуемые и описанные в настоящей статье фрагменты верхней и нижней челюстей *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. представляют собой: фрагмент симфиза нижней челюсти и фрагмент роострума верхней челюсти, взаиморасположение которых представлено на линейном рисунке реконструкции черепа.

Фрагменты симфиза нижней челюсти

Экземпляр представлен двумя отломками нижней челюсти, размерами 12 x 0,7 мм и 17 x 11 мм, которые при сопоставлении образует единый фрагмент частичного симфиза нижней челюсти с альвеолами. На экземпляре имеются следы эрозии и тафономической деформации. Нижнечелюстная борозда в значительной степени глубокая и узкая, но не образует более менее выраженного

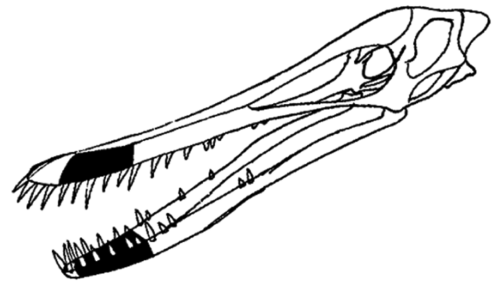


Рис. 11. Реконструкция черепа *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (известные фрагменты костей окрашены в черный цвет)

гребня. Альвеолярные края фрагмента имеют плавное изменение ширины, увеличивающееся в переднем направлении, которое я определяю как переднечелюстное расширение. Альвеолы относительно крупные, расположены близко друг к другу на возвышении по отношению к дорсальному краю нижней челюсти, практически не образывая промежутков, что указывает на передний конец нижней челюсти. Они имеют приблизительно одинаковый диаметр (0,4 мм) без значительных вариаций в размере и равномерное распределение, переднелатерально направлены, что свидетельствует о росте зубов вперед и в сторону. При виде спереди большой отломок имеет утолщение, свидетельствующее о расширении на кончике нижней челюсти, которое имеет наибольшую ширину на уровне третьей пары альвеол. Передний конец нижнечелюстного симфиза умеренно сжат с боков. На описываемом экземпляре нижней челюсти нет «клиновидного» гребня.



Рис. 12. Фрагменты симфиза нижней челюсти *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (карьер вблизи села Свищевка Кирсановского района Тамбовской области).

Экземпляры из коллекции настоятеля храма Петра и Павла иерея Александра Евсюткина (село Отъяссы Сосновский район Тамбовской области). Фотографии размещаются с разрешения правообладателя А. Евсюткина

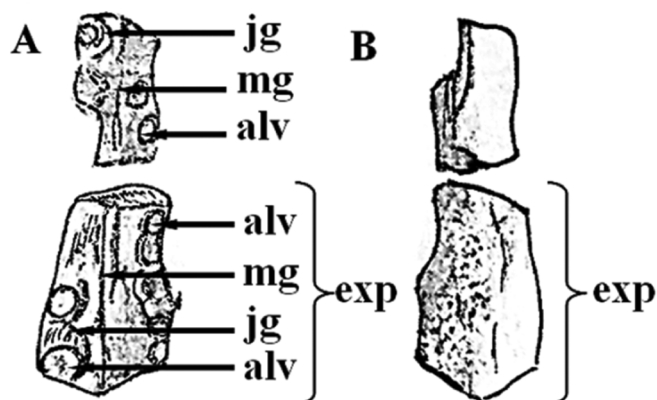


Рис. 13. Линейный рисунок фрагментов симфиза нижней челюсти *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (А — дорсальная поверхность, В — вентральная поверхность): alv — альвеола; mg — нижнечелюстная (срединная) борозда; jg — альвеолярный воротник; exp — переднечелюстное расширение

Фрагмент роострума верхней челюсти

Экземпляр представляет собой отломок кончика верхней челюсти, размерами 14 x 0,6 мм, с альвеолами. На экземпляре имеются следы эрозии. Небный гребень умеренно выражен с хорошо обозначающимися небными валиками в передней части. Передний конец небного гребня, как это можно установить на данном экземпляре, достигает уровня третьей пары альвеол. Альвеолы относительно крупные, расположены на возвышении по отношению к небу, и имеют примерно одинаковый размер, диаметром около 2 мм. Они расположены на одинаковом друг от друга расстоянии приблизительно равном



Рис. 14. Фрагмент роострума верхней челюсти *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (карьер вблизи села Осино-Гай Гавриловского района Тамбовской области).

Экземпляр из коллекции настоятеля храма Петра и Павла иерея Александра Евсюткина (село Отыясы Сосновский район Тамбовской области).

Фотографии размещаются с разрешения правообладателя А. Евсюткина

их диаметру. Они имеют переднелатеральное направление, указывающее на рост зубов вперед и в сторону. Альвеолярные края кончика фрагмента плавно расширяются, образуя определенную степень закругления, которое можно интерпретировать как переднечелюстное расширение, которое имеет наибольшую ширину на уровне третьей пары альвеол. На описываемом фрагменте нет «клиновидного» гребня.

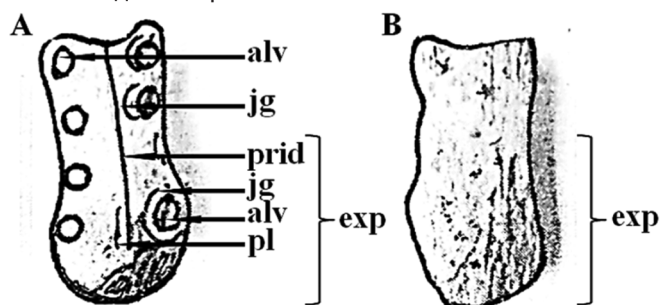


Рис. 15. Линейный рисунок фрагмента роострума верхней челюсти *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. (А — вентральная поверхность, В — дорсальная поверхность): alv — альвеола; prid — небный (срединный) гребень; pl — небный валик; jg — альвеолярный воротник; exp — переднечелюстное расширение

Для верного определения исследуемых экземпляров необходимо провести сравнительный анализ морфологических элементов фрагментов челюстей, с морфологическими элементами челюстей описанных ранее таксонов.

Так у представителей *Ornithocheirus* были относительно узкие кончики челюстей по сравнению с родственными *Coloborhynchus* и *Tropeognathus*, у которых были заметно расширенные «розетки» зубов, а также более развитый «килевидный» гребень по сравнению с *Ornithocheirus*. Зубы *Ornithocheirus* имели вертикальное, а не направленное наружу расположение, что делало его непохожим на родственные виды [Fastnacht M., 2001; Rodrigues T., Kellner A., 2013]. Представители рода *Coloborhynchus* имели вперед и латерально направленные зубы [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2008] и, также как и у родственных *Anhanguera* и *Uktenadactylus*, кончик их морды расширялся в более-менее широкую «розетку». При этом, «розетки» у видов, обычно относимых к *Anhanguera*, были округлыми и ложкообразными, а у *Coloborhynchus* они были крепкими и коробчатými [Jacobs M.L. et al., 2019].

Исследуемые в настоящей статье экземпляры также имеют вперед и латерально направленные альвеолы, но переднечелюстные расширения имеют как на верхней, так и на нижней челюстях.

Coloborhynchus, также как и родственные таксоны, имел «килевидный» гребень на передней части челю-

стей, который был широким и истонченным от основания до верха, а не равномерно тонким как у близких видов. Такого же вида утолщенный гребень был характерен для *Sirocopteryx moroccensis*, и в отличие от родственных видов имел прямой, а не изогнутый гребень, который начинался на кончике морды, а не дистально, как у других видов [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2008]. Он был более высокий, нежели чем у *Anhanguera*, но не настолько значительный как у *Coloborhynchus* или *Tropeognathus* [Mader B.J., Kellner A.W.A., 1999]. *Tropeognathus* имел отчетливые хорошо развитые выпуклые «килевидные» гребни на конце морды, при этом меньший на нижней стороне нижних челюстей [Unwin D.M., 2006]. Однако эти гребни были несколько слабо сформированы по сравнению с более толстыми гребнями черепа других птерозавров, таких как *Ornithocheirus* [Fastnacht M., 2001; Veldmeijer A.J., 2006]. У *Aetodactylus* в отличие от некоторых других *Ornithocheirae*, таких как *Anhanguera*, *Coloborhynchus* и *Ornithocheirus*, отсутствует костяной выступ на нижней челюсти [Myers T.S., 2010].

У исследуемых экземпляров нет «клиновидных» гребней на челюстях, но имеются переднечелюстные расширения.

В исследованиях Родригеса и Келлера для родов *Uktenadactylus* и *Coloborhynchus* выделены диагностически значимые критерии в виде необычайного увеличения второй и третьей пары зубов, а у *Sirocopteryx* — вторая и третья пары зубов больше четвертой [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2008].

У *Ornithocheirus simus* первая пара верхних альвеол была слегка смещена назад от переднего края предчелюстной кости [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2013]. У представителей рода *Lonchodracon* в передних отделах верхней и нижней челюстей были сравнительно небольшие, расположенные на возвышении по отношению к небу и дорсальному краю нижней челюсти, альвеолы (до 4 мм в диаметре) [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2013], а расстояния между ними были примерно равны их диаметрам [Unwin D.M., 2001]. У *Ornithocheirus polyodon* расстояния между альвеолами были меньше их диаметров. *Ornithocheirus platystomus* и *Ornithocheirus denticulatus* не имели переднечелюстных расширений. У них альвеолы переднего отдела нижних челюстей были без существенных изменений в размерах и располагались на одинаковых расстояниях друг от друга [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2013].

У *Camposipterus nasutus* расстояния между альвеолами были неравномерные, расстояние между зубами спереди назад постепенно увеличивалось; вторая и третья пары зубов были косо направлены вбок; передняя часть морды была слегка расширена [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2013]. У *Camposipterus sedgwickii* перед-

нее расширение верхней челюсти резко обрывалось позади третьей пары альвеол, которая была значительно крупнее четвертой. У *Camposipterus colorhinus* фронтальное расширение морды было без заметного сужения и хорошо развито, образовывало большую «розетку» для ловли скользкой добычи, такой как рыба. Вторая и третья альвеолы имели большой диаметр, в то время как четвертая была намного их меньше [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2013].

У рода *Cimoliopterus* вторые и третьи альвеолы были схожи по размеру и были больше четвертых. Расстояния между альвеолами были неравномерными, они были значительно меньше между альвеолами, расположенными ближе к передней части морды, и имели более широкое разделение между альвеолами ближе к задней [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2013; Myers T.S., 2015]. *Cimoliopterus* имели лишь слегка расширенные в сторону кончики морд, в отличие от «ложкообразных» расширений у других таксонов. Небольшое боковое расширение на кончике морды *Cimoliopterus* являлось результатом того, что третья пара альвеол была больше четвертой пары, но оно было развито настолько слабо, что иногда считается отсутствующим [Myers T.S., 2015].

У *Anhanguera* четвертая и пятая пары альвеол имели меньшие размеры, чем третья и шестая [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2013; Myers T.S., 2015].

У *Aetodactylus halli* имелось латеральное расширение кончика нижней челюсти, и были относительно постоянные расстояния между альвеолами, которые имели слегка приподнятые альвеолярные воротники, но не имели приподнятых альвеолярных краев, присутствующих у *Lonchodraconidae* [Rodrigues T., Kellner A.W.A., 2013].

У исследуемых экземпляров все альвеолы относительно крупные, расположены на возвышении по отношению к небу и дорсальному краю нижней челюсти, имеют примерно одинаковый размер и равномерное распределение.

Фрагменты трубчатых костей

У птерозавров, для облегчения массы тела в полете, кости имели тонкие, как лист бумаги, стенки, что затрудняет их сохранение в палеонтологической летописи. Также серьезной помехой исследованиям служит то, что зачастую кости птерозавров сохраняются в сплюснутом виде, что осложняет понимание того, как выглядели эти животные. Поэтому, изучение даже фрагментов трубчатых костей птерозавров очень важно не только для регистрации наличия их остатков на определенной территории, но и для глубокого понимания их морфологических особенностей.

Кости птерозавров структурно и гистологически были сходны с костями птиц, поскольку они тонкостенные и преимущественно состояли из фиброламеллярной кости. Но кости птерозавров обладали специальными особенностями, еще не описанными у птиц, такими как «фанерная» ткань [Steel L., 2008]. periostальное отложение уравнивалось эндостальной резорбцией для поддержания тонкостенной трубчатой структуры, но эндостальные структуры, такие как трабекулы и гребни, представляющие собой тонкие костяные распорки [Habib M., 2007], присутствовали по биомеханическим причинам. На хорошо сохранившихся костях птерозавров можно обнаружить эти мелкие структурные детали, но, к сожалению, истирание и биоэрозия в большинстве случаев скрывают эти особенности.

Передние конечности птерозавров из клады Ornithocheirae были пропорционально огромными, примерно в пять раз длиннее их нижних конечностей, при этом более 60 процентов длины крыльев занимали пальцы, что делало их одними из самых длинных, которыми обладали любые Pterodactyloidea [Witton M., 2013].

Описываемые в настоящей статье фрагменты трубчатых костей *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. имеют размеры от 14 x 0,3 мм до 47 x 14 мм. На них хорошо видно, что кости были очень тонкостенные, обладали различными микроархитектурными особенностями, что вероятно позволяло минимизировать риск переломов. На некоторых экземплярах видно, что тонкая костная стенка окружала губчатую ткань, состоящую из трабекул, образуя лёгкую, но очень прочную конструкцию.

Изучение фрагментов ископаемых костей всегда ставит перед исследователями очень важный вопрос: «Какого же размера было вымершее животное?» Касаясь птерозавров, оценить размах их крыльев, основываясь только на отдельных фрагментах костей, особенно, когда отсутствуют достаточные сравнительные данные по полным скелетам, очень трудно, но все-таки возможно.

Для оценки приблизительного размаха крыльев *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. был отобран самый крупный и хорошо сохранившийся фрагмент трубчатой кости, размером 47 x 15 мм, предположительно являвшийся фалангой пальца крыла (WP).

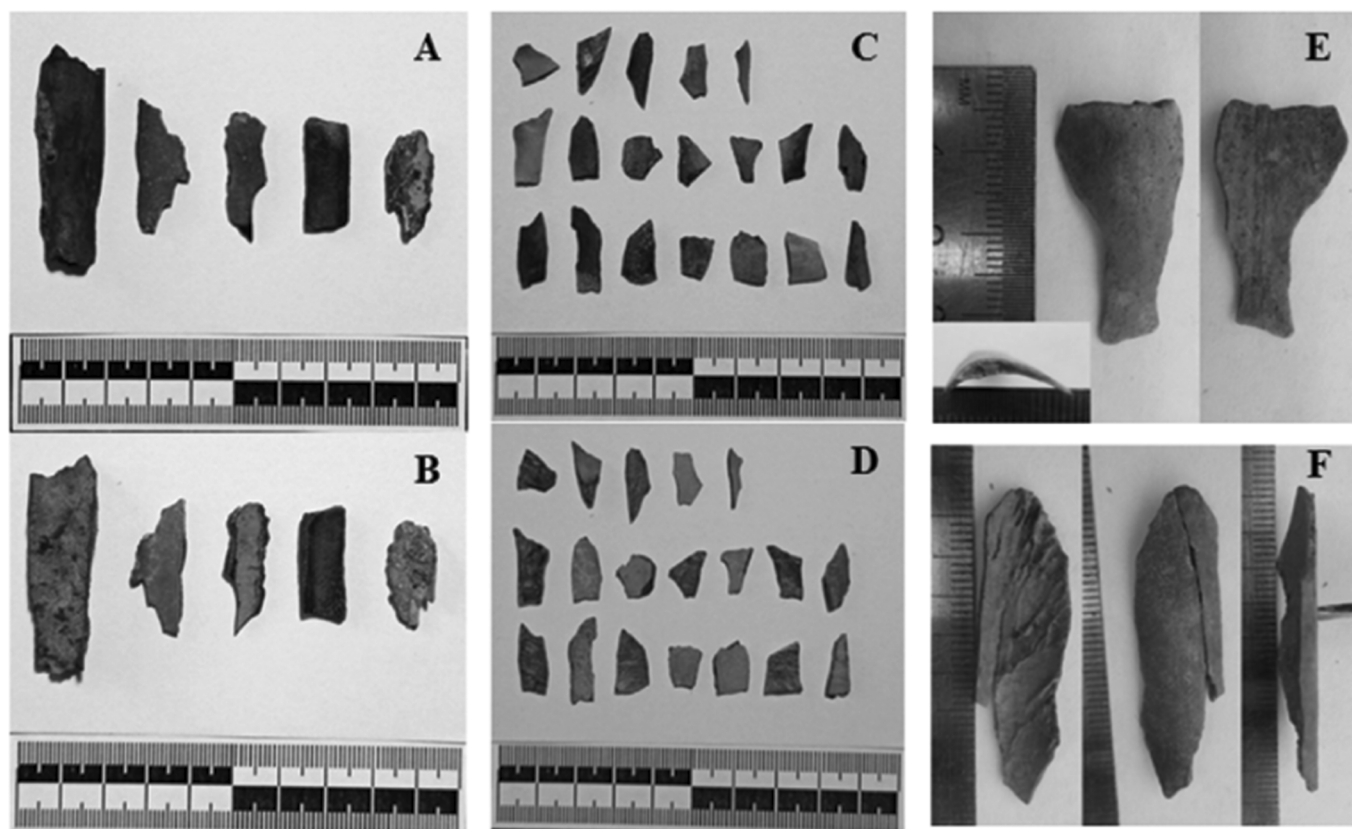


Рис. 16. Фрагменты трубчатых костей птерозавров *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. из карьеров вблизи села Иноковка Кирсановского района Тамбовской области: А–D — экземпляры из коллекций автора Софьи Чудаковой (г. Санкт-Петербург); Е, F — экземпляры из коллекции настоятеля храма Петра и Павла иерея Александра Евсютина (село Отъясы Сосновский район Тамбовской области. (Фотографии размещаются с разрешения правообладателя А. Евсютина). На внутренней стороне некоторых описываемых экземпляров видны остатки гребней и перегородок, укреплявших кость без особого утяжеления

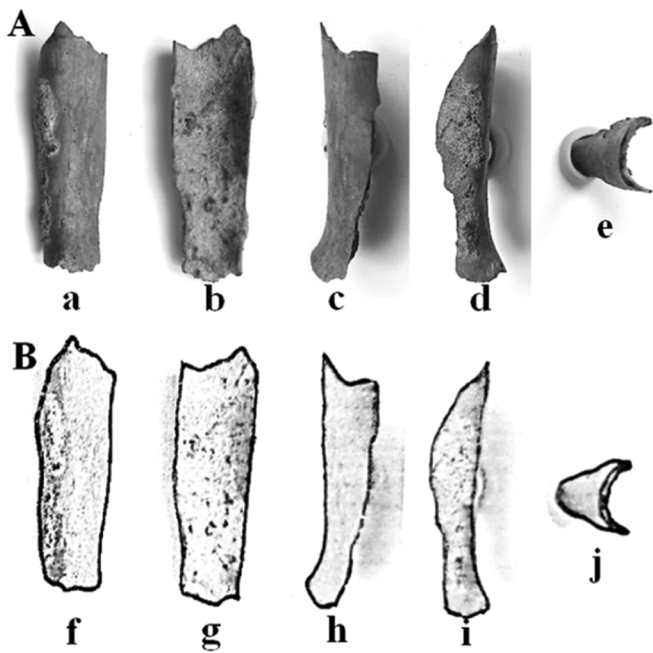


Рис. 17. А — Самый крупный фрагмент трубчатых костей, предположительно фаланга пальца крыла (WP) *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov.

В — Соответствующий линейный рисунок.

Обозначения: a, f — наружная поверхность; b, g — внутренняя поверхность; c, d, h, i — виды с боку; e, j — вид со стороны поперечного сечения

У данного фрагмента трубчатой кости штангенциркулем была измерена толщина костной стенки (t), произведены расчёты внешнего диаметра (D), внешнего радиуса (R) и внутреннего радиуса (r). Значение (r) рассчитывалось путем вычитания толщины костной стенки (t) из значения (R).

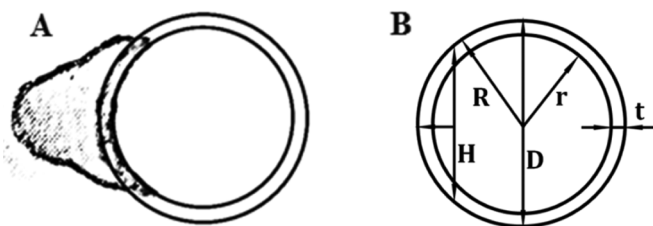


Рис. 18. А — Условная схематическая реконструкция внешней и внутренней окружностей самого крупного фрагмента трубчатой кости *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. В — Обозначения элементов окружностей:

t — толщина стенки фрагмента трубчатой кости;
r — внутренний радиус фрагмента трубчатой кости;
R — внешний радиус фрагмента трубчатой кости;
H — длина хорды, соединяющей точки дуги внешней окружности, образованной краями фрагмента трубчатой кости; h — высота сегмента окружности фрагмента трубчатой кости; D — внешний диаметр фрагмента трубчатой кости

$$D = (L^2/4H) + H$$

Формула расчета диаметра трубчатой кости

Были получены следующие математические величины:

- t — 1,3 мм
- H — 14,0 мм
- h — 5,0 мм
- D — 14,8 мм
- R — 7,4 мм
- r — 6,1 мм

Также были произведены расчеты отношения внешнего радиуса к толщине костной стенки (R/t) и отношения внутреннего радиуса к внешнему радиусу (K). Значение показателя (K) часто используется для количественной оценки внутренней структуры костей [Currey J.D., Alexander R.M., 1985; Cubo J., Casinos A., 2000], а для оценки прочности кости используется значение показателя (R/t). Эти показатели тесно связаны друг с другом, так как оба описывают относительную толщину костей по отношению к их размеру, и один показатель можно рассчитать из другого:

$$K = 1 - \frac{1}{R/t} \leftrightarrow R/t = \frac{1}{1 - K}$$

Были получены следующие математические величины:

$$R/t — 5,7 \quad K — 0,8$$

Математические значения показателей (R/t) и (K) фрагмента трубчатой кости крыла *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. позволяют предположить, что они могут быть информативны для оценки пневматичности и филогенетического положения.

В сравнительных исследованиях крупных птерозавров с современными животными [Currey J.D., Alexander R.M., 1985; Fastnacht M., 2005] данные показатели уже рассматривались в общем биомеханическом смысле, а также в качестве аргумента в пользу того, что крупные птерозавры имели более низкую общую плотность, чем мелкие птерозавры и птицы [Hazelhurst G.A., Rayner J.M.V., 1992]. Но следует отметить, что толщина костной стенки (t) сама по себе не является филогенетически диагностической.

Из сводной таблицы математических величин для орнитохейровых птерозавров, приведенной в докторской диссертации Элизабет Мартин-Сильверстоун [Martin-Silverstone E.G., 2017] можно наблюдать определенные тенденции в таксономическом распределении значений показателей (R/t) и (K), а также оценить размах их крыльев.

Анализируя данные из таблицы, и сравнивая их с полученными в ходе настоящего исследования показате-

лями, можно сделать выводы, что предположительный размах крыльев (*S*) *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. находится в пределах 5,5 метров.



Рис. 19. Оценка размаха крыльев *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. в сравнении с человеком

Необходимо отметить, что низкое значение показателя (*R/t*) свидетельствует о более высоком соотношении прочности на сжатие по сравнению с прочностью на изгиб [Fastnacht M., 2005], что в свою очередь свидетельствует об их приспособленности к жизни на земле [Witton M.P., 2008]. Отсюда следует вывод, что птерозавры в пределах данного размерного класса с более низкими значениями показателей (*R/t*) проводили больше времени на земле, чем их сородичи с высокими показателями (*R/t*).

Они могли оптимально выдерживать удары, сжимающие силы и изгиб, необходимые для животных, живущих на вершинах скал, которые часто взлетают и приземляются, в отличие от птерозавров, которые были адаптированы для жизни в длительных полетах и полностью оптимизированы для выдерживания изгибающих и скручивающих сил.

Обсуждение и выводы

На указанных территориях, где были обнаружены описываемые морфотипы зубов птерозавров, другие отличающиеся от них неизвестны. Поэтому, я, с определенной долей уверенности, весь палеонтологический материал, изучаемый в настоящей статье, определяю, как принадлежащий к одному таксону — *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov.

Модифицированный диагноз для птерозавров из клады *Ornithocheirae* представлен только для верхней челюсти, а для нижней челюсти утверждается только то, что нижнечелюстные зубы и симфиз демонстрируют сходные морфологические модели с рострумом [Unwin D.M., 2003]. У *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. не сохранилось полных экземпляров, как верхней, так и нижней челюстей, но я уверенно отношу его к кладе *Ornithocheirae* на основании переднечелюстных расширений рострума и нижнечелюстного симфиза, характерных морфологических признаков коронок зубов, а также относительных показателей трубчатых костей. К кладе

Targaryendraconia я его отношу на основании узкой морды, заканчивающейся выступающими вперед и в сторону зубами, а также следующих синапоморфий [Pegas R.V. et al., 2019]: передний конец нижнечелюстного симфиза сжат с боков; нижнечелюстная борозда глубокая и узкая; передний конец верхней и нижней челюстей имеет самое широкое значение на третьей паре альвеол. К семейству *Cimoliopteridae* я его отношу на основании следующей синапоморфии [Pegas R.V. et al., 2019]: передний конец небного гребня достигает уровня третьей пары альвеол.

Aetodactylus krestovskiensis sp. nov. демонстрирует родственное сходство с описанным в 2010 году *Aetodactylus halli*, который имеет отличие в виде сильно сжатого в дорсовентральном направлении нижнечелюстного симфиза, меньшего размаха крыльев, который оценивается в 3 метра (9 футов), а также иное палеогеографическое распространение (северо-восточный Техас, США) [Myers T.S., 2010].

Новый таксон установлен на основе аутапоморфии: альвеолы имеют слегка приподнятые альвеолярные воротники, но не имеют приподнятых альвеолярных краев; а также следующего сочетания характеристик: полное отсутствие «клиновидного» гребня на верхней и нижней челюстях, заметные латеральные переднечелюстные расширения, симфиз нижней челюсти умеренно сжат в дорсовентральном направлении, расстояния между альвеолами вдоль верхней и нижней челюстей относительно постоянные.

Обнаружение и описание *Aetodactylus krestovskiensis* sp. nov. является важным открытием в области палеобиологии и палеоэкологии, так как подтверждает, впервые выявленную Ю.Н. Ли [Lee Y.N., 1994], теорию биогеографической связи между птерозаврами фаун Северной Америки и Европы в середине мелового периода, а также является дополнительным доказательством сходства между сообществами птерозавров в Северной Америке, Европе и Северной Африке на протяжении большей части середины мелового периода, несмотря на продолжающееся расширение Северной Атлантики.

Благодарности

Автор выражает отдельную благодарность и признательность за помощь при написании настоящей статьи настоятелю храма Петра и Павла иерею Александру Евсюткину (село Отыясы Сосновский район Тамбовской области), а также поблагодарить аспиранта РХТУ им. Д.И. Менделеева Дмитрия Суворова (г. Москва), учителя биологии школы № 1501 Александра Корчинского (г. Москва) и Ирину Шахурину (г. Сасово Рязанская область).

Specimen	Taxon	Unwin taxon	Group	Bone	D	R	t	S	R/t	K
AMNH FARB 24444	" <i>Brasilodactylus</i> "	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WPI	18.39	9.20	0.60	3222	15.3	0.93
AMNH FARB 24444	" <i>Brasilodactylus</i> "	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WMC	19.16	9.58	0.69		13.9	0.93
AMNH FARB 24444	" <i>Brasilodactylus</i> "	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	hum	21.18	10.59	0.67	3222	15.8	0.94
NHMUK PV R1357	" <i>Ornithocheirus</i> "	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	hum	35.97	17.99	1.17	5331	15.4	0.93
NHMUK PV R39	" <i>Ornithocheirus</i> "	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	hum	26.76	13.38	0.95	5042	14.1	0.93
NHMUK PV R39	" <i>Ornithocheirus</i> "	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WP?	23.76	11.88	1.26	5042	9.4	0.89
AMNH FARB 22555	<i>Anhangera santanae</i>	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	ulna	28.38	14.18	0.83	3420	17.1	0.94
BSPG 1982190/4	<i>Anhangera santanae</i>	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	ulna	22.98	11.49	0.92		12.6	0.92
NSM-PV 19892	<i>Anhangera piscator</i>	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	hum	32.08	16.04	1.11	4841	14.5	0.93
SMNK PAL 1133†	<i>Coloborhynchus robustus</i>	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WP2	12.31	6.16	1.45	5237	4.2	0.76
SMNK PAL 1133†	<i>Coloborhynchus robustus</i>	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	ulna	26.74	13.37	0.93	5237	14.4	0.93
SMNK PAL 1133†	<i>Coloborhynchus robustus</i>	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	hum	40.47	20.24	0.66	5237	30.7	0.97
NHMUK PV R176	<i>Istiodactylus latidens</i>	<i>Istiodactylus</i>	Ornithocheiroidea	WPI	19.20	9.60	0.93	3569	10.3	0.90
NHMUK PV R176	<i>Istiodactylus latidens</i>	<i>Istiodactylus</i>	Ornithocheiroidea	WPI	18.98	9.49	0.83	3569	11.5	0.91
NHMUK PV R3877	<i>Istiodactylus latidens</i>	<i>Istiodactylus</i>	Ornithocheiroidea	WP	17.67	8.84	0.89	3895	9.9	0.90
NHMUK PV R3877	<i>Istiodactylus latidens</i>	<i>Istiodactylus</i>	Ornithocheiroidea	rad	7.93	3.97	0.58		6.8	0.85
NHMUK PV R3877	<i>Istiodactylus latidens</i>	<i>Istiodactylus</i>	Ornithocheiroidea	ulna	16.91	9.46	0.64	3893	14.8	0.93
NHMUK OR41637§	Ornithocheiridae	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WPI	26.85	13.43	1.01	4891	13.3	0.92
NHMUK PV R39117	Ornithocheiridae	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WP2	11.22	5.61	0.68	2916	8.3	0.88
NHMUK PV R49004	Ornithocheiridae	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WP	19.78	9.89	1.53	4297	6.5	0.85
UP WP1§	Ornithocheiridae	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WPI	27.66	13.83	1.21	3013	11.4	0.91
UP WP2§	Ornithocheiridae	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WP2	22.10	11.05	1.23	5583	9.0	0.89
UP WP3§	Ornithocheiridae	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WP3	14.88	7.44	1.25	5583	6.0	0.83
NHMUK OR39411§	<i>Ornithocheirus</i>	Ornithocheiridae	Ornithocheiroidea	WPI	19.98	9.99	1.09	3723	9.2	0.89
LACM 50927	<i>Pteranodon</i>	Pteranodontidae	Ornithocheiroidea	WP	11.00	5.50	1.30	2578	4.2	0.76
AMNH FARB 4906	<i>Pteranodon longiceps</i>	Pteranodontidae	Ornithocheiroidea	WP	25.59	12.80	1.02	3777	12.5	0.92
UALVP 24238	<i>Pteranodon sternbergi</i>	Pteranodontidae	Ornithocheiroidea	WPI	23.70	11.85	1.30	4259	9.1	0.89

Таблица. Математические величины для орнитохейровых птерозавров, приведенные в докторской диссертации Элизабет Мартин-Сильверстоун, 2017 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов А.О., Лещинский С.В., Скучас П.П., Резвый А.С. 2003. Зубы птерозавров из нижнего мела России и Узбекистана. Современная герпетология, том 2, стр. 5–11.
2. Аверьянов А.О. 2004. Новые данные о меловых летающих ящерах (Pterosauria) России, Казахстана и Киргизии. Палеонтологический журнал, № 4, стр. 73–83.
3. Аверьянов А.О., Курочкин Е.Н. 2010. Новая находка птерозавра в сеномане Поволжья. Палеонтологический журнал, № 6, стр. 94–96.
4. Аверьянов А.О. 2020. Таксономия семейства Lonchodectidae (Pterosauria, Pterodactyloidea). Труды ЗИН РАН, 324 (1), стр. 41–55.
5. Боголюбов Н.Н. 1914. О позвонке птеродактиля из верхнемеловых отложений Саратовской губернии. Ежегодник по геологии и минералогии России, 16 (1), стр. 1–7.
6. Гликман Л.С. 1953. Верхнемеловые позвоночные окрестностей Саратова. Предварительные данные. Ученые записки СГУ, т. 38, стр. 51–54.
7. Друцкой С.В., Фадеева Л.И. 2001. Пояснительная записка к геологическим картам четвертичных и дочетвертичных отложений Рязанской области масштаба 1:500000. Межрегиональный центр по геологической картографии, Москва, стр. 57.
8. Еремин А.В. 1998. Геология Тамбовской области: в 2-х частях. Ч. I. Докембрий. Мезозой. Тамбов: Изд. ТГУ им. Державина Г.Р., стр. 112.
9. Застрожнова О.И. (отв. исп.), Кротова-Путинцева А.Е., Лукьянова Н.В., Кириков В.П., Коссовая О.Л., Котляр Г.В., Толмачёва Т.Ю., Евдокимова И.О., Гаврилова В.А., Вукс В.Я., Триколиди Ф.А., Горбачевич Н.Р., Чуйко М.А. (ВСЕГЕИ), Яновский А.С. (ФГУП «ПКГЭ» МПР России), Лаврович О.Н. (ОАО «Геоцентр-Москва»), Спиридонов В.В. (МФ ФГУНПП «Росгеолфонд» ВНИИ «Геосистем»), Самсонов А.В. (ИГЕМ РАН) и др. 2016. Государственная геологическая карта Российской Федерации. Масштаб 1:1000000 (третье поколение), Лист О-37 (Ярославль). Объяснительная записка, Санкт-Петербург.
10. Кривцов В.А., Водорезов А.В., Солонин С.В., Тобратов С.А. 2018. Перспективы создания и использования особо охраняемых природных территорий геолого-геоморфологического значения на территории Рязанской области. Вестник Рязанского государственного университета им. Есенина С.А., № 3, стр. 108–119.
11. Кузьмин А.Н., Кириков В.П., Лукьянова Н.В., Максимов А.В. и др. 2015. Государственная геологическая карта Российской Федерации, Масштаб 1:1000000 (третье поколение). Серия Центрально-Европейская. Лист N-37 (Москва). Объяснительная записка, Санкт-Петербург.
12. Олферьев А.Г., Алексеев А.С. 2005. Стратиграфическая схема верхнемеловых отложений Восточно-Европейской платформы. Пояснительная записка. ПИН РАН, Москва, стр. 204.
13. Сидоренко А.В. 1971. Геология СССР. Том IV. Центр Европейской части СССР. Геологическое описание. Изд. Недра, Москва, стр. 742.
14. Хожяинов Н.П., Беляев В.И. 1969. Литология сеноманского яруса и закономерности концентрации тяжелых минералов в песчано-алевролитовых породах северо-восточного склона Воронежской антеклизы. Сов. Геология, №3, стр. 13–25.
15. Хозацкий Л.И. 1995. Птерозавр сеномана (поздний мел) Саратова. Вестник СПбГУ, сер. 3., вып. 2., № 10., стр. 115–117.
16. Andres B., Ji Q. 2006. A new species of *Istiodactylus* (Pterosauria, Pterodactyloidea) from the Lower Cretaceous of Liaoning, China. *Journal of Vertebrate Paleontology*, 26, pp. 70–78.
17. Andres B. 2021. Phylogenetic systematics of *Quetzalcoatlus lawsoni* 1975 (Pterodactyloidea: Azhdarchoidea). *Journal of Vertebrate Paleontology*, 41(sup1), pp. 203–217.
18. Averianov A.O., Kurochkin E.N., Pervushov E.M., Ivanov A.V. 2005. Two bone fragments of ornithocheirid pterosaurs from the Cenomanian of Volgograd Region, southern Russia. *Acta Palaeontologica Polonica*, vol. 50, № 2, pp. 289–294.
19. Averianov, A.O. 2007. Mid-Cretaceous ornithocheirids (Pterosauria, Ornithocheiridae) from Russia and Uzbekistan. *Paleontological Journal*, 41, pp. 79–86.
20. Averianov A.O. 2007. New records of azhdarchids (Pterosauria, Azhdarchidae) from the late Cretaceous of Russia, Kazakhstan and Central Asia. *Nauka*, vol. 41, № 2, pp. 189–197.
21. Averianov A.O. 2012. *Ornithostoma sedgwicki* — valid taxon of azhdarchoid pterosaurs. *Proceedings of the Zoological Institute RAS*, 316 (1), pp. 40–49.
22. Bantim R.A.M., Saraiva A.A.F., de Oliveira G.R., Sayão J.M. 2014. A new toothed pterosaur (Pterodactyloidea: Anhangueridae) from the Early Cretaceous Romualdo Formation, NE Brazil. *Zootaxa*, 3869(3), pp. 201–223.
23. Baraboshkin E.I., Alekseev A.S., Kopaevich L.F., 2003. Cretaceous palaeogeography of the North-Eastern Peri-Tethys. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*, 196, pp. 177–208.
24. Barrett P.M., Butler R.J., Edwards N.P., Milner A.R. 2008. Pterosaur distribution in time and space: an atlas. *Zitteliana*, pp. 61–107.
25. Buissonje P. H. 1980. *Santanadactylus brasiliensis* nov. gen., nov. sp., a long necked, large pterosaur from the Aptian of Brasil. *Proceedings of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen*, B 83, pp. 145–172.
26. Butler R.J., Benson R.B.J., Barrett P.M. 2013. Pterosaur diversity: Untangling the influence of sampling biases, Lagerstätten, and genuine biodiversity signals. *Palaeogeography, Palaeoclimatology, Palaeoecology*, 372, pp. 78–87.
27. Cubo J., Casinos A. 2000. Mechanical Properties and Chemical Composition of Avian Long Bones. *European Journal of Morphology*, vol. 38, № 2, pp. 112–121.
28. Currey J.D., Alexander R.M. 1985. The thickness of the walls of tubular bones. *J. Zool.*, 206, pp. 453–468.
29. Dalla F.V., Ligabue G. 1993. On the presence of a giant pterosaur in the Lower Cretaceous (Aptian) of Chapada do Araripe (northeastern Brazil). *Bollettino della Società Paleontologica Italiana*, 32(1), pp. 131–136.
30. Elgin R.A., Hone D.W., Frey E. 2011. The Extent of the Pterosaur Flight Membrane. *Acta Palaeontologica Polonica*, 56(1), pp. 99–111.
31. Fastnacht M. 2001. First record of *Coloborhynchus* (Pterosauria) from the Santana Formation (Lower Cretaceous) of the Chapada do Araripe of Brazil. *Paläontologische Zeitschrift*, 75, pp. 23–36.
32. Fastnacht M. 2005. The first dsungaripterid pterosaur from the Kimmeridgian of Germany and the biomechanics of pterosaur long bones. *Acta Palaeontologica Polonica*, 50(2), pp. 273–288.
33. Habib M. 2007. Structural characteristics of the humerus of *Bennettazhia oregonensis* and their implications for specimen diagnosis and azhdarchoid biomechanics. *Flugsaurier: The Wellnhofer pterosaur meeting. Bavarian State Collection for Palaeontology*. Munich, p. 16.
34. Hazlehurst G.A., Rayner J.M.V. 1992. Flight characteristics of jurassic and triassic pterosauria: an appraisal based on wing shape. *Paleobiology*, 18, pp. 447–463.
35. Holgado B., Pegas R.V., Canudo J.I., Fortuny J., Rodrigues T., Company J., Kellner A.W.A. 2019. On a new crested pterodactylid from the Early Cretaceous of the Iberian Peninsula and the radiation of the clade Anhangueria. *Scientific Reports*, 9(1), № 4940, pp. 1–10.
36. Holgado B., Pêgas, R.V. 2020. A taxonomic and phylogenetic review of the anhanguerid pterosaur group *Coloborhynchinae* and the new clade *Tropeognathinae*. *Acta Palaeontologica Polonica*. 65(4), pp. 743–761.

37. Jiang S., Song J., Zhang X., Cheng X., Wang X. 2023. A new pterosaur from the early stage of the Jehol biota in China, with a study on the relative thickness of bone walls. *Heliyon*, 9: e22370.
38. Jacobs M.L., Martill D.M., Ibrahim N., Longrich N. 2019. A new species of *Coloborhynchus* (Pterosauria, Ornithocheiridae) from the mid-Cretaceous of North Africa. *Cretaceous Research*, 95, pp. 77–88.
39. Kellner A.W.A., Tomida Y. 2000. Description of a new species of Anhangueridae (Pterodactyloidea) with comments on the pterosaur fauna from the Santana Formation (Aptian-Albian), northeastern Brazil. *Nat. Sci. Mus. Monogr.*, № 17, pp. 1–135.
40. Kellner A.W.A., Campos D.A., Sayao J.M., Saraiva A.N.A.F., Rodrigues T., Oliveira G., Cruz L.A., Costa F.R., Silva H.P., Ferreira J.S. 2013. The largest flying reptile from Gondwana: A new specimen of *Tropeognathus* cf. *T. mesembrinus* Wellnhofer, 1987 (Pterodactyloidea, Anhangueridae) and other large pterosaurs from the Romualdo Formation, Lower Cretaceous, Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 85(1), pp. 113–135.
41. Knoll F. 2000. Pterosaurs from the Lower Cretaceous (?Berriasian) of Anoual, Morocco. *Annales de Paléontologie*, 86, pp. 157–164.
42. Lee Y.N. 1994. The Early Cretaceous Pterodactyloid Pterosaur *Coloborhynchus wadleighi* from North America. *Palaeontology*, 37(4), pp. 755–763.
43. Leonardi G., Borgomanero G. 1985. *Cearadactylus atrox* nov. gen., nov. sp.: novo Pterosauria (Pterodactyloidea) da Chapada do Araripe, Ceara, Brasil. *Resumos dos comunicações VIII Congresso bras. de Paleontologia e Stratigrafia*, 27, pp. 75–80.
44. Mader B.J., Kellner A.W.A. 1999. A new pterosaur from the Cretaceous of Morocco. *Boletim do Museu Nacional (Rio de Janeiro), Geologia. Nova Série*, 45, pp. 1–11.
45. Martill D.M. 2011. A new pterodactyloid pterosaur from the Santana Formation (Cretaceous) of Brazil. *Cretaceous Research*, 32(2), pp. 236–243.
46. Martill D.M. 2015. First occurrence of the pterosaur *Coloborhynchus* (Pterosauria, Ornithocheiridae) from the Wessex Formation (Lower Cretaceous) of the Isle of Wight, England, 126, vol. 3, *Proceedings of the Geologists Association*, pp. 377–380.
47. Martin-Silverstone E.G. 2017. *Insights into Mass Estimation, Pneumaticity, and Anatomy of Pterosaurs: Implications for Locomotion*. Doctoral dissertation, University of Southampton, pp. 1–259.
48. Myers T.S. 2010. A new ornithocheirid pterosaur from the Upper Cretaceous (Cenomanian–Turonian) Eagle Ford Group of Texas. *Journal of Vertebrate Paleontology*, vol. 30, № 1, pp. 280–287.
49. Myers T.S. 2015. First North American occurrence of the toothed pteranodontoid pterosaur *Cimoliopterus*. *Journal of Vertebrate Paleontology*, 35(6), pp. 1–9.
50. Pegas R.V., Holgado B., Leal M.E.C. 2019. On *Targaryendracro wiedenrothi* gen. nov. (Pterodactyloidea, Pteranodontoidea, Lanceodontia) and recognition of a new cosmopolitan lineage of Cretaceous toothed pterodactyloids. *Historical Biology*, 33(8), pp. 1266–1280.
51. Rodrigues T., Kellner A.W.A. 2008. Review of the pterodactyloid pterosaur *Coloborhynchus*. *Zitteliana B*, 28, pp. 219–228.
52. Rodrigues T., Kellner A.W.A. 2013. Taxonomic review of the *Ornithocheirus* complex (Pterosauria) from the Cretaceous of England. *ZooKeys*, 308, pp. 1–112.
53. Ross A.E., Eberhard F. 2011. A new ornithocheirid, *Barbosania gracilirostris* gen. et sp. nov. (Pterosauria, Pterodactyloidea) from the Santana Formation (Cretaceous) of NE Brazil. *Swiss Journal of Palaeontology*, 130(2), pp. 259–275.
54. Steel L. 2008. The paleohistology of pterosaur bone: An overview. *Zitteliana Reihe B: Abhandlungen der Bayerischen Staatssammlung für Paläontologie und Geologie B28(28)*, pp. 109–125.
55. Solonin S.V., Martill D.M., Smith R.E., Vodorezov A.V. 2021a. First occurrence of ornithocheirid pterosaur teeth in the Dmitrov Formation (Santonian) of Ryazan Oblast, Russia. *Cretaceous Research*, 127(60), 104943.
56. Solonin S.V., Vodorezov A.V., Kear B.P. 2021b. Late Cretaceous marine reptiles from Malyy Prolom in Ryazan Oblast, Central Russia. *Cretaceous Research*, 127(60), 104946.
57. Unwin D.M. 1996. The fossil record of Middle Jurassic pterosaurs. Morales M. (ed.). *The Continental Jurassic*. Mus. North. Arizona Bull., vol. 60, pp. 291–304.
58. Unwin D.M., Bakhurina N.N. 2000. Pterosaurs from Russia, Middle Asia and Mongolia. *The Age of Dinosaurs in Russia and Mongolia*. Eds. Benton M.J., Shishkin M.A., Unwin D.M., Kurochkin E.N. Cambridge: Cambridge Univ. Press, pp. 420–433.
59. Unwin D.M. 2001. An overview of the pterosaur assemblage from the Cambridge Greensand (Cretaceous) of Eastern England. *Fossil Record*, 4(1), pp. 189–221.
60. Unwin D.M. 2003. On the phylogeny and evolutionary history of pterosaurs. Buffetaut E., Mazin J.M. (eds.), *Evolution and Palaeobiology of Pterosaurs*. The Geological Society of London, London. pp. 139–190.
61. Unwin D.M. 2006. *The Pterosaurs: From Deep Time*. New York: Pi Press, p. 246.
62. Veldmeijer A.J. 2006. Toothed pterosaurs from the Santana Formation (Cretaceous; Aptian-Albian) of northeastern Brazil. A reappraisal on the basis of newly described material Archived 2012–03–17 at the Way back Machine. *Proefschrift Universiteit Utrecht*.
63. Veldmeijer A.J., Meijer H.J.M., Signore M. 2009. Description of Pterosaurian (Pterodactyloidea: Anhangueridae, *Brasilodactylus*) remains from the Lower Cretaceous of Brazil. *Deinsea*, 13, pp. 9–40.
64. Wang X., Kellner A.W.A., Zhou Z., Campos D.A. 2005. Pterosaur diversity and faunal turnover in Cretaceous terrestrial ecosystems in China. *Nature*, 437, pp. 875–879.
65. Wellnhofer P. 1978. Pterosauria. *Handbuch der Paläoherpetologie*. Teil 19. Stuttgart, p. 82.
66. Wellnhofer P. 1985. Neue Pterosaurier aus der Santana-Formation (Apt) der Chapada do Araripe, Brasilien. *Palaeontographica Abteilung A Band A187 Lieferung 4–6*, pp. 105–182.
67. Wilkinson M.T., Unwin D.M., Ellington C.P. 2006. High lift function of the pteroid bone and forewing of pterosaurs. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 273, № 1582, pp. 119–126.
68. Witton M.P. 2008. A new approach to determining pterosaur body mass and its implications for pterosaur flight. *Zitteliana*, B28, pp. 143–158.
69. Witton M.P., Habib M.B. 2010. On the Size and Flight Diversity of Giant Pterosaurs, the Use of Birds as Pterosaur Analogues and Comments on Pterosaur Flightlessness. *PLOS ONE*, 5(11): e13982.
70. Witton M.P. 2013. *Pterosaurs: Natural History, Evolution, Anatomy*. Princeton University Press, p. 51.

МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ШТАММОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ САПА И МЕЛИОИДОЗА, УСТОЙЧИВЫХ К ВОЗДЕЙСТВИЮ РАЗЛИЧНЫХ ДЕЗИНФЕКТАНТОВ

MASS SPECTROMETRIC ANALYSIS OF STRAINS OF GLANDERS AND MELIOIDOSIS AGENT RESISTANT TO VARIOUS DISINFECTANTS

**T. Sharov
D. Luchinin
E. Molchanova**

Summary. The article is devoted to the study of the effect on the mass spectra of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* strains of artificially formed resistance to widely used disinfectants: hydrogen peroxide, chloramine B, benzalkonium chloride, as well as glutaraldehyde. The aim of the work was to assess the changes that occur during the formation of resistance to certain substances in the pool of general cellular proteins of microorganism, as well as the relevance of replenishing the database with mass spectra of strains resistant to the described disinfectants. The study used 14 strains of pathogenic burkholderia, as well as disinfectant-resistant variants of these strains. 70 individual mass spectra were obtained and processed. A cluster analysis was carried out using the Saramis Premium software. It has been established that during the formation of resistance to disinfectants, the totality of general cellular proteins changes sufficiently to influence the results of automatic identification by mass spectrometry. All the original strains were successfully identified to the species level, and among the strains with resistance, only 40 % were able to successfully identify the species. The principal possibility of using the MALDI-TOF mass spectrometry method for the identification of strains of pathogens of glanders and melioidosis with different sensitivity to disinfectants is shown.

Keywords: microbiology, resistance, mass spectrometric analysis, intracellular proteins.

Шаров Тимур Николаевич

канд. мед. наук,

с.н.с. лаборатории протеомного анализа,
ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский
противочумный институт» Роспотребнадзора
timursharov@gmail.com

Лучинин Дмитрий Николаевич

с.н.с. лаборатории арбовирусных инфекций,
ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский
противочумный институт» Роспотребнадзора
luchinin.dmitrii@yandex.ru

Молчанова Елена Владимировна

канд. биол. наук,
с.н.с. лаборатории арбовирусных инфекций,
ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский
противочумный институт» Роспотребнадзора
unicorn54@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена изучению влияния на масс-спектры штаммов *Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia mallei* искусственно сформированной резистентности к широко применяемым дезинфектантам: перексиду водорода, хлорамину В, бензалкония хлориду, а также глutarовому альдегиду. Целью работы была оценка изменений, возникающих при формировании резистентности к тем, или иным веществам в пуле общеклеточных белков микроорганизма, а также актуальность пополнения базы данных масс-спектрами штаммов, резистентных к описанному дезинфицирующим средствам. В исследовании были использованы 14 штаммов патогенных буркхольдерий, а также устойчивые к дезинфицирующим средствам варианты этих штаммов. Было получено и обработано 70 индивидуальных масс-спектров. Проведён кластерный анализ с помощью программного обеспечения «Saramis Premium». Установлено, что при формировании устойчивости к дезинфицирующим средствам, совокупность общеклеточных белков меняется в достаточной степени, чтобы влиять на результаты автоматической идентификации методом масс-спектрометрии. Все исходные штаммы успешно идентифицировались до уровня вида, а среди штаммов с резистентностью успешно определить вид удалось только у 40 %. Показана принципиальная возможность использования метода MALDI-TOF масс-спектрометрии для идентификации штаммов возбудителей сапа и мелиоидоза с различной чувствительностью к дезинфицирующим средствам.

Ключевые слова: микробиология, резистентность, масс-спектрометрический анализ, внутриклеточные белки.

Введение

Мелиоидоз и сап — опасные болезни человека и животных, возбудители которых, бактерии рода буркхольдерий *Burkholderia pseudomallei* и *Burkholderia mallei*, относятся ко второй группе пато-

генности. Не смотря на расширение ареала территорий, на которых выявляют случаи заболевания мелиоидозом на планете, в Российской Федерации мелиоидоз не регистрировался. Эпизоотии сапа периодически отмечают в Монголии, Иране, Ираке, Турции и ряде других стран. Необходимость изучения *B. pseudomallei* и *B. mallei* и вы-

зываются ими заболеваний вызвана опасностью их заноса из эндемичных регионов. Классическая микробиологическая идентификация патогенных буркхольдерий включает проведение фенотипических тестов, при этом на получение результатов требуется до 72 ч с момента поступления первичного материала. Внедрение в бактериологическую практику новых автоматизированных лабораторных методов исследования позволяет проводить изучение полученных изолятов микроорганизмов на молекулярном уровне, существенно ускорять и упрощать процесс диагностики. Времяпролётная масс-спектрометрия занимает особую нишу в бактериологии и клинической лабораторной практике и зарекомендовала себя как надёжный и быстрый метод идентификации микроорганизмов как в чистой культуре, так и в биологических жидкостях или образцах внешней среды. Однако точность определения вида или рода микроорганизма в значительной степени зависит не только от технических характеристик масс-анализаторов, но и от наполненности баз данных референтными масс-спектрами, в том числе с различной устойчивостью к веществам с бактерицидной активностью [1]. В настоящее время одной из актуальных проблем в клинической бактериологии представляется идентификация штаммов микроорганизмов, с приобретённой резистентностью к антибиотиками или бактерицидным веществам [2, 3]. Целью данного исследования являлась оценка изменений в белковом составе клеток различных штаммов *B. pseudomallei* и *B. mallei*, обладающих резистентностью к наиболее широко применяемым дезинфицирующим средствам и апробация применения метода времяпролётной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации для их идентификации.

Материалы и методы

Штаммы, используемые в работе. В исследовании были использованы 14 штаммов патогенных буркхольдерий, а также их варианты, выращиваемые на питательной среде с добавлением дезинфицирующих средств (ДС). Культивирование проводили при температуре 37 °С в течение 18–72 часов на агаре Мюллера — Хинтона (HiMedia, Индия). Принадлежность штаммов к видам *B. mallei* или *B. pseudomallei* подтверждена методом ПЦР. Дезинфектанты, применяемые для формирования резистентности включали в себя алкилдиметилбензиламмония хлорид (АДБАХ, бензалкония хлорид, катамин) (Sigma-Aldrich, США), глутаровый альдегид (ГА) (Carl Roth, Германия), хлорамин Б (ХБ) (Bochimie, Чехия), водорода перекись медицинская (пероксид водорода, ПВ) (ООО «Инновация», Россия). Для селекции резистентных вариантов штаммы возбудителя пассировали на плотной питательной среде (агар Мюллера-Хинтон) с добавлением одного из четырех дезинфектантов в повышающихся концентрациях. исследуемую культуру рассеивали

до изолированных колоний на агаре Мюллера-Хинтон с добавлением ингибирующего агента в количестве, равном минимальной подавляющей концентрации (МПК), и инкубировали при температуре 37 °С 48–72 часа. Выросшие клоны пересевали на плотную питательную среду с добавлением дезинфектанта в возрастающей концентрации. [4]. MALDI-ToF MS. Перед проведением масс-спектрометрического анализа бактериальную массу предварительно обеззараживали, а клеточные белки экстрагировали. Для этого применяли метод пробоподготовки с использованием муравьиной кислоты и ацетонитрила [5]. Полученный материал наносили на лунки металлической мишени (чипа) в объёме 1 мкл. Далее каждую пробу наносили по 1 мкл матрицы (α-цианогидроксикоричная кислота в растворе 50 % ацетонитрила и 2,5 % трихлоруксусной кислоты). После кристаллизации проб мишень с образцами помещали в камеру масс-спектрометра. Для калибровки прибора использовались клетки штамма *E. coli* CCUG 10979.

Результаты

В результате проведённых исследований устойчивость у *B. mallei* и *B. pseudomallei* удалось сформировать только к АДБАХ. Так, произошло увеличение МПК для данного дезинфекционного агента от 6,2 до 19,7 раза (в зависимости от штамма возбудителя). Резистентность к глутаровому альдегиду, хлорамину Б и пероксиду водорода сформировать не удалось. Однако, все штаммы находились под воздействием ингибирующего действия ДС в течение 15 недель, что могло привести к изменениям в белковых спектрах, и, как следствие, повлиять на их идентификацию методом времяпролётной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации.

Все исследуемые варианты штаммов возбудителей мелиодоза и сапа были разделены на 5 групп: исходные штаммы (группа №1), штаммы, устойчивые к действию АДБАХ (группа №2), штаммы, выращиваемые на среде с добавлением пероксида водорода (группа №3), хлорамин Б (группа №4) и глутарового альдегида (группа №5). Для всех групп были получены стабильно воспроизводимые характеристические масс-спектры. Проведён кластерный анализ с помощью программного обеспечения «Saramis Premium», а также сопоставление с базой данных масс-спектров SARAMIS. Для удобства отображения пиков, в программе «Mmass» построены псевдогели, соответствующие масс-спектрам исследованных групп штаммов (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, значительная часть пиков высокой и средней интенсивности является общей для рода *Burkholderia*. Пики с m/z 2579, 4062, 4434, 4805, 5230, 6212, 6531, 7195, 7301, 7566, 8097, 8124, 9600, а также 9982 являются общими для исследованных штаммов *B. mallei* и *B. pseudomallei*. Три из них (4805, 8124, 9600) яв-

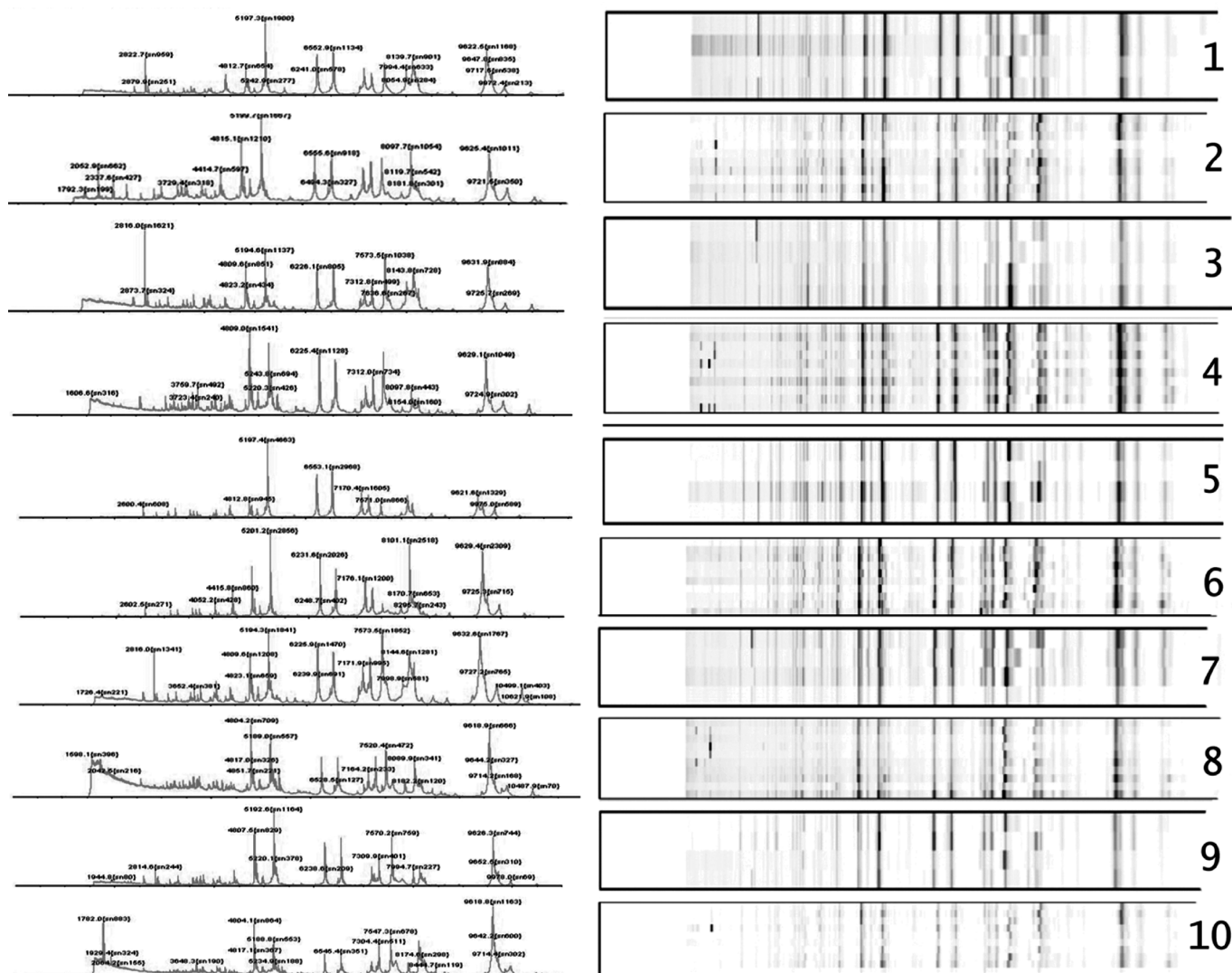


Рис. 1. Справа представлены псевдогели белковых спектров на основе совокупностей всех штаммов в группе. 1 — исходные штаммы *B. mallei*, 2 — исходные штаммы *B. pseudomallei*, 3 — штаммы *B. mallei* с резистентностью к глутаральдегиду, 4 — *B. pseudomallei* с резистентностью к глутаральдегиду, 5 — штаммы *B. mallei* с резистентностью к катамину, 6 — штаммы *B. pseudomallei* с резистентностью к катамину, 7 — штаммы *B. mallei* с резистентностью к хлорамину, 8 — штаммы *B. pseudomallei* с резистентностью к хлорамину, 9 — штаммы *B. mallei* с резистентностью к пероксиду водорода, 10 — штаммы *B. pseudomallei* с резистентностью к пероксиду водорода. Слева — соответствующие этим группам наиболее типичные масс-спектры из исследованных штаммов с различной резистентностью

ляются высокоинтенсивными у большинства штаммов, четыре (5230, 6212, 6531, 7566) имеют высокую или среднюю интенсивность, а остальные шесть обладают преимущественно низкой интенсивностью. Все масс-спектры разделились на три основных кластера, имеющие 61 % общих массовых пиков с одинаковым показателем m/z . Первый кластер был представлен 26 штаммами, из которых 11 относились к группе исходных штаммов, 8 — к группе резистентных к пероксиду, 7 — к группе устойчивых к катамину вариантов. (рис. 2).

Второй и самый крупный кластер включал 40 штаммов: 28 устойчивых к хлорамину и глутаральдегиду, 4

устойчивых к пероксиду водорода, 7 устойчивых к катамину, а также 1 исходный штамм (рис. 2).

Третий кластер был самым малым и состоял из 4 штаммов возбудителя сапа, по 2 из группы устойчивых к пероксиду и исходных, соответственно (рис. 2). Обращает на себя внимание тот факт, что лишь штаммы устойчивые к хлорамину и глутаральдегиду попали в один кластер, остальные же три группы, включая исходные варианты распределились по разным кластерам. Средний показатель сходства в первой группе составлял 70 %, во второй — 65 %, в третьей — свыше 90 %. После сравнения с референтными масс-спектрами из базы данных

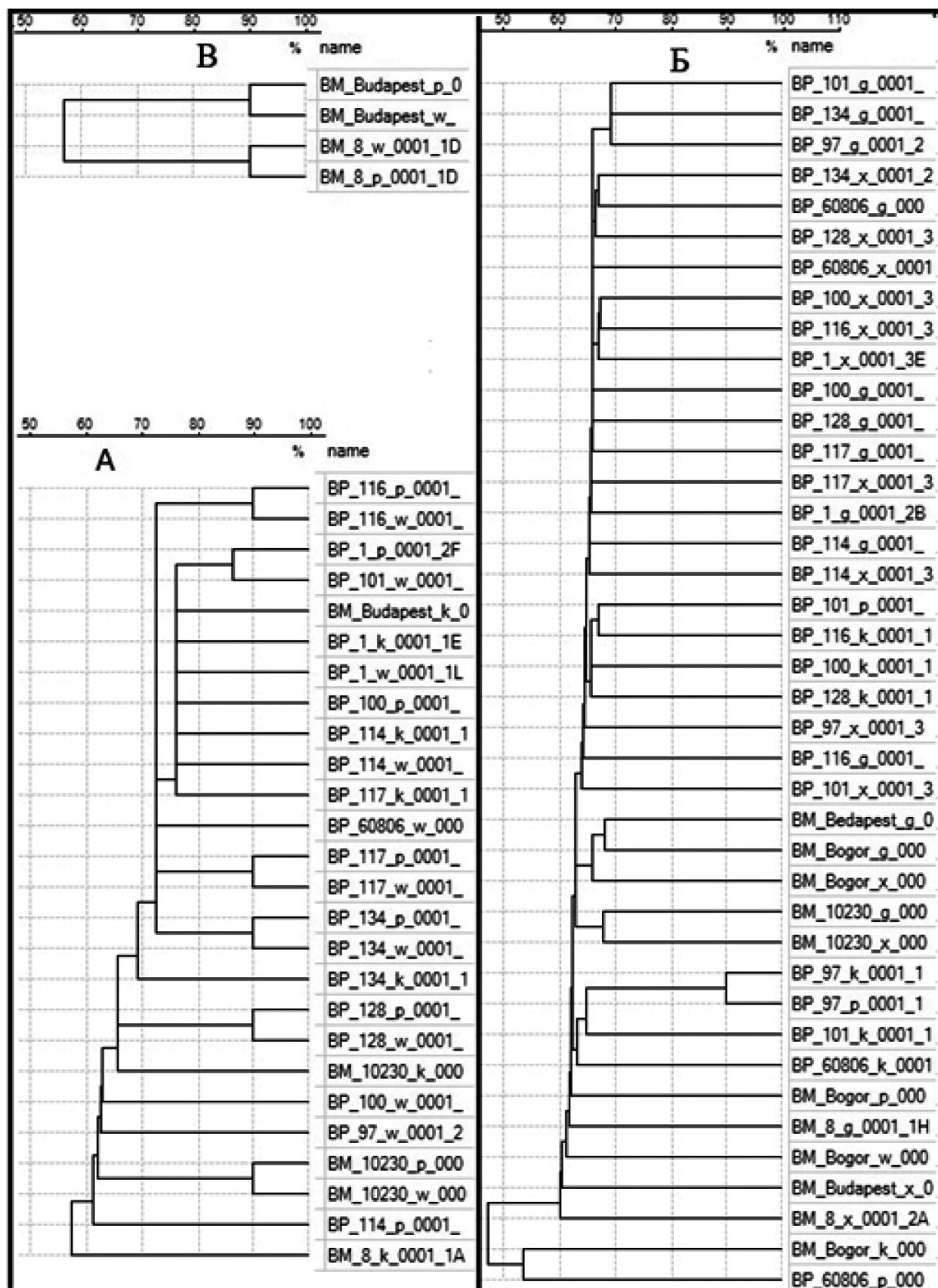


Рис. 2. Кластеры на дендрограмме сходства исследованных штаммов. А — первый кластер, Б — второй кластер, В — третий кластер. Буквами «р», «х», «к», «г», а также «w» после названия обозначена принадлежность штамма к группе резистентности к пероксиду водорода, хлорамину, катамину, глутаральдегиду, а также группе исходных штаммов, соответственно

SARAMIS все исходные штаммы идентифицировались как *B. pseudomallei* и *B. mallei* соответственно с достоверностью 90 % и выше. Однако только 40 % штаммов из групп, обладающие резистентностью к дезинфектантам были успешно идентифицированы до уровня рода *Burkholderia spp.* Для оставшихся 60 % штаммов процентный показатель принадлежности к *B. pseudomallei* или *B. mallei* либо составлял менее 75 (недостоверная идентификация), либо имела место ошибочная идентификация как представителей семейства *Burkholderiaceae: Pseudomonas putida, P. aeruginosa* и т.п.

Обсуждение

В целом какой-либо отчётливой взаимосвязи между устойчивостью к дезинфектанту и масс-спектрометрическим профилем не наблюдается. Однако, исходя из характера распределения штаммов по кластерам, можно сделать предположение, что при формировании у возбудителей сапа и мелиоидоза резистентности к пероксиду водорода, а также катамину, в общем составе внутриклеточных белков происходят большие изменения, по сравнению с исходными штаммами, а также резистентными к хлорамину и глутаральдегиду. Интересно, что третий кластер включал в себя только штаммы возбудителя сапа, при этом показатель сходства внутри него значительно превышал аналогичные показатели среди других кластеров. Это может свидетельствовать о меньшей вариабельности в составе общеклеточных белков при формировании резистентности у конкретных штаммов (8 и «Будапешт»). Что касается средне- и высокоинтенсивных пиков, они также встречаются на масс-спектрах *B. thailandensis* и *B. cepacia* [6] и по всей видимости соответствуют рибосомальным белкам, наиболее широко представленным в клетке количественно. Каждый из них по отдельности не является специфичным, к примеру, массовый пик 9600 присутствует на масс-спектрах некоторых видов *Bacillus*, а пики 4800 и 6212 — на масс-спектрах *E. coli*. Однако наличие нескольких из них на спектрограмме может послужить признаком того, что исследуемый микроорганизм принадлежит к роду *Burkholderia*. Это может быть полезным, поскольку позволит даже визуально оценить экспериментальный масс-спектр, без сравнения с базой данных или использования специализированного программного обеспечения. Сравнительный анализ также позволил выделить несколько десятков пиков с низким показателем сигнал/шум, присутствовавших только на масс-спектрах *B. pseudomallei* или *B. mallei*, однако их количество, m/z , а также интенсивность варьируются у различных штаммов, поэтому маловероятно, что их можно считать специфичными для вида масс-спектрометрическими маркерами. Такая картина вполне логична поскольку специфичные для вида белки содержатся в клетке в небольшом количестве и выделить их на масс-спектрах всего пула клеточных белков без

предварительного выделения и очистки крайне затруднительно. Это является проблемой при скрининге чистых культур патогенных буркхолдерий, поскольку даже наличие значительного количества штаммов, чья таксономическая принадлежность к роду *Burkholderia*, не является гарантией того, что удастся создать подходящий и универсальный референтный масс-спектр для их точной идентификации [7]. Наиболее рациональным в таком случае представляется дополнение имеющейся базы данных как можно большим количеством масс-спектров отдельных штаммов. Однако следует учитывать, что отличительный признак при этом должен быть закреплён в генотипе, и носить постоянный характер. В базе данных SARAMIS достаточно много референтных масс-спектров рода *Burkholderia spp.* и идентификация чистых культур в большинстве случаев проходит успешно, особенно при наличии этапа предварительной пробоподготовки с использованием муравьиной кислоты и ацетонитрила [8]. Однако в данном случае идентификация до уровня вида полностью проходила только для группы исходных штаммов, и лишь частично для представителей остальных групп. Можно сделать вывод о достаточно значимых отличиях в масс-спектрах среди видов штаммов рода *Burkholderia*. Масс-спектрометрический профиль клеточной культуры в данном случае может значительно варьироваться в зависимости не только от условий роста и пробоподготовки, но и от такого свойства микроорганизма как устойчивость к дезинфицирующим средствам [9, 10].

Заключение

Как видно из результатов исследования, при формировании устойчивости к дезинфицирующим средствам у возбудителей сапа и мелиоидоза произошли значительные изменения в белковом составе клеток, что обусловило снижение точности видовой идентификации методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Предположительно, данные вариации имеют как общую тенденцию вариативности белков для всех штаммов, пассированных на среде с дезинфектантами, так и индивидуальную, характерную для отдельной группы. В связи с этим чёткой кластеризации исследуемых исходных и мутантных штаммов *B. pseudomallei* и *B. mallei* согласно группам резистентности на дендрограмме сходства/различия не удалось обнаружить. С учётом общей визуальной схожести большинства масс-спектров во всех группах резистентности, эти изменения вероятнее всего выражаются в разнице показателя интенсивности у крупных и средних массовых пиках, а также изменении количества или сдвиге массовых пиков с низкой интенсивностью. В целом показана принципиальная пригодность масс-спектров резистентных штаммов возбудителей сапа и мелиоидоза с различной чувствительностью к дезинфицирующим средствам для дополнения базы данных. Выявлено, что часть массовых пиков постоянно присут-

ствуется на всех исследованных штаммах *B. pseudomallei* и *B. mallei*, и может быть использована как для визуальной, так и программной оценке принадлежности бактериальной культуры к роду *Burkholderia*. Вместе с тем, провести внутривидовую группировку резистентных штаммов патогенных буркхолдерий методом MALDI-TOF масс-спектрометрии не представляется возможным из-за слишком малых отличий между масс-спектрами штаммов. Кроме того, неясно из-за чего взаимные отличия в штаммах *B. mallei* и *B. pseudomallei* носят различный характер. Показано также, что как временная, так и постоянная устойчивость к дезинфектантам, оказывает

существенное влияние на пул клеточных белков и возможность корректной идентификации штамма методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Однако расширять базы данных масс-спектров за счёт таких штаммов представляется целесообразным только при закреплении признака. Также актуальным представляется проведение аналогичных исследований на большем количестве коллекционных и природных штаммов, в особенности возбудителей сапа. Возможно, при большей выборке штаммов отслеживаемые изменения будут носить более системный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И.Б. Современное состояние и перспективы развития лабораторной диагностики мелиоидоза. Бактериология. 2022. Т. 7. № 3. С. 32–33
2. Vrioni G., Tsiamis C., Oikonomidis G., Theodoridou K., Kapsimali V., Tsakris A. MALDI-TOF mass spectrometry technology for detecting biomarkers of antimicrobial resistance: current achievements and future perspectives. Review Article on Biomarkers/Molecular Diagnostic Tools. — June 30. — 2018. — Vol 6, No 12
3. Tong C., Hu H., Chen G., Li Z., Li A., Zhang J. Disinfectant resistance in bacteria: Mechanisms, spread, and resolution strategies. Environmental Research. Volume 195, April 2021, 110897
4. Лучинин Д.Н., Молчанова Е.В., Захарова И.Б., Викторов Д.В. Анализ резистентности у *Burkholderia pseudomallei* к бензалкония хлориду и антибиотикам. Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2022; 3. DOI: 10.21055/0370-1069-2022-3-115-119
5. Chen X., Hou X., Xiao M., Zhang L., Cheng J. Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Analysis for the Identification of Pathogenic Microorganisms: A Review. Microorganisms 2021, 9(7), 1536; <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071536>
6. Лопастейская Я.А., Молчанова Е.В., Шаров Т.Н., Кузютина Ю.А., Захарова И.Б., Викторов Д.В., Топорков А.В. Применение времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-ToF) для идентификации возбудителей сапа и мелиоидоза. Клиническая лабораторная диагностика. 2016; 61(8): 502–507. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-8-502-507
7. Vianna E.F., Pentagna L.S., Menezes N.I., Freitas F.A., Leite C.F. et al. Decreasing the Cut-off Score Value of MALDI-ToF MS Increase the Identities of *Burkholderia cepacia* Complex Species. Curr Microbiol. 2021 Jun;78(6):2259–2263. doi: 10.1007/s00284-021-02493-x. Epub 2021 May 4.
8. Plongla R., Panagea T., Pincus D., Jones M., Gilliga P. Identification of *Burkholderia* and Uncommon Glucose-Nonfermenting Gram-Negative Bacilli Isolated from Patients with Cystic Fibrosis by Use of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS). J Clin Microbiol. 2016 Nov 23; 54(12):3071–3072. doi: 10.1128/JCM.01623-16.
9. Rychert J.C. Benefits and Limitations of MALDI-TOF Mass Spectrometry for the Identification of Microorganisms. J Infectiology. 2019; 2(4): 1–5. doi.org/10.29245/2689-9981/2019/4.1142.
10. Hou T., Chiang C., Teng S. Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology. J. of Food and Drug Analysis. Volume 27, Issue 2, April 2019, Pages 404–414.

© Шаров Тимур Николаевич (timursharov@gmail.com); Лучинин Дмитрий Николаевич (luchinin.dmitrii@yandex.ru); Молчанова Елена Владимировна (unicorn54@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

АНАЛИЗ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНОМАЛИЙ В СИСТЕМАХ ОБНАРУЖЕНИЯ ВТОРЖЕНИЙ

ANALYSIS OF MACHINE LEARNING METHODS FOR ANOMALY DETECTION IN INTRUSION DETECTION SYSTEMS

A. Balyberdin

Summary. Intrusion Detection Systems are widely used to detect cyberattacks on corporate data transmission network. Detecting new and unknown cyberattacks on CDTN is an important task of IDS. Anomaly detection methods are used to detect such cyberattacks.

The article presents a comparative analysis of machine learning methods used to detect anomalies in IDS. The purpose of this article is to systematize knowledge and formalize problems related to solving the problem of detecting anomalies in corporate data transmission networks (CDTN).

The analysis of scientific papers on IDS anomaly detection methods was carried out according to the following parameters: year of publication of the article, name of the methods, data set, dimension of the feature space, types of anomalies, detection accuracy, environment of use and brief conclusions. The studied anomaly detection methods were divided into two categories: classical machine learning methods and hybrid methods. For each category, seven scientific papers were selected for analysis. The criteria for selecting these papers were the completeness of the description of the studies, the date of publication, the authority of the journal and the number of publications by the author.

The result of the work is the systematization of existing knowledge, the formulation of problems and directions for further research of anomaly detection systems. The conclusions of the scientific article can be used for future research in this area.

Keywords: intrusion detection system, anomaly, machine learning methods, hybrid methods, data set, feature of data set, corporate data transmission networks, cyberattack.

Балыбердин Алексей Викторович
Аспирант, Финансовый университет
при правительстве РФ, г. Москва
balyberdinav@gmail.com

Аннотация. Системы обнаружения вторжений (СОВ) широко применяются для выявления кибератак на корпоративную сеть передачи данных (КСПД). Выявление новых и неизвестных кибератак в КСПД является важной задачей СОВ. Для выявления подобных кибератак используют методы обнаружения аномалий для СОВ.

В работе выполнен сравнительный анализ методов машинного обучения, применяемых для выявления аномалий с помощью СОВ. Целью данной статьи является систематизация знаний и формализация проблем, связанных с решением задачи выявления аномалий в корпоративных сетях передачи данных (КСПД). Анализ научных работ по методам обнаружения аномалий СОВ проводился по следующим параметрам: год издания статьи, название методов, набор данных, размерность признакового пространства, типы аномалий, точность выявления, среда использования и краткие выводы. Исследуемые методы обнаружения аномалий были разделены на две категории: классические методы машинного обучения и гибридные методы. Для каждой категории были отобраны для анализа по семь научных работ. Критерием выбора данных работ была полнота описания исследований, дата публикации, авторитетность журнала и количество публикаций автора. Результатом работы является систематизация имеющихся знаний, постановка проблем и направления дальнейших исследований систем обнаружения аномалий. Выводы научной статьи могут быть использованы для будущих исследований в данной области.

Ключевые слова: система обнаружения вторжений, аномалия, методы машинного обучения, гибридные методы, набор данных, признаки набора данных, корпоративная сеть передачи данных, кибератака.

Введение

Системы обнаружения вторжений (СОВ) предназначены для выявления несанкционированных действий или вирусной активности на корпоративную сеть. В зависимости от способа выявления угроз СОВ бывают двух видов: системы сигнатурного анализа и системы обнаружения аномалий. Сигнатурный анализ СОВ выявляет злонамеренные активности на основании заранее сформированной базы знаний о кибератаках. Базы знаний представляют собой набор шаблонов и регулярных выражений известных кибератак. Для данного метода характерна точность выявления угроз. Недо-

статком является невозможность идентифицировать новые кибератаки. Для устранения данного недостатка активно развиваются системы обнаружения аномалий. Системы обнаружения аномалий (СОА) предназначены для выявления новых, заранее неизвестных кибератак на корпоративную сеть. Несмотря на то, что в академической сфере проведено большое количество исследований по сетевым аномалиям, на практике данные системы не получили широкого применения. Значительное количество ошибок первого и второго рода СОВ является основным ограничивающим фактором применения в реальной сети. Выделяют следующие проблемы, влияющие на точность работы СОА:

- Разнообразие и постоянные изменения признакового пространства сетевого трафика. Диверсификация и большие объемы сетевого трафика приводят к невозможности обнаружения редких сетевых аномалий.
- Интерпретация выявленных аномалий. Не каждая сетевая аномалия может рассматриваться как кибератака, поэтому необходима дополнительная их интерпретация и классификация.
- Высокая стоимость ошибки. Аналитики кибербезопасности тратят значительное время на обработку событий от СОВ, которые в большинстве случаев не являются инцидентами кибербезопасности.

1. Постановка задачи

Как ранее отмечалось, что основной проблемой ограничения использования систем обнаружения аномалий (СОА) на практике является низкая точность, а также сложность интерпретации их результатов. Для повышения точности СОА применяют методы машинного обучения. В нашем исследовании, на основании сравнительного анализа различных академических работ, сделана попытка составить основные проблемы применения методов машинного обучения для выявления аномалий, а также показать актуальные и перспективные направления исследований в данной области.

2. Аномалии в сетевом трафике

Термин аномалии может быть представлен как в математическом виде [3], так и иметь точную формулировку [2].

В общем понимании, аномалия — это отклонение от нормы, от общей закономерности, которое характеризует неправильное поведение [1].

В математическом виде аномалия представляет собой отклонение от эталонных значений функции $f(t)$ характеризующей изменение сетевого трафика в любой момент времени t .

Классификация аномалий [3] представлена на рисунке 1.

В представленной классификации на рис. 1 можно отметить, что аномалии могут быть вполне легитимными и не относящимися к действиям, направленным на нарушение безопасности. Исходя из рассмотренных классификаций сделаем вывод о том, что выявленные аномалии СОА необходимо правильно классифицировать и интерпретировать как несанкционированные действия на корпоративную сеть.

3. Классификация методов обнаружения атак

Методы обнаружения атак СОВ принято разделять на следующие группы: методы злоупотреблений, методы обнаружения аномалий и гибридные методы [4].

Методы злоупотреблений (misuse detection) предназначены для обнаружения несанкционированных действий в сети с помощью базы знаний известных атак [5]. База знаний представляет собой набор шаблонов и регулярных выражения, описывающих атаки. Источником данных для базы знаний является сетевой трафик [6].

Методы обнаружения аномалий (anomaly detection) выявляют нетипичное поведение сетевого трафика. Классический способ обнаружения аномалий считается построение профиля на основе нормального поведения сетевого трафика, а отклонение от порогового значения профиля принимается за аномалию [7].

В последнее время активно проводятся исследования по обнаружению аномалий с применением методов машинного обучения. В работах [8–10] рассматриваются новые методы машинного обучения, их классификация и отмечается, что данные алгоритмы повышают точность обнаружения аномалий для СОВ.

На основании выше рассмотренных классификаций была актуализирована классификация методов обнаружения атак для СОВ. Общая классификация методов для СОВ представлена на рисунке 2.

4. Методика анализа методов обнаружения аномалий

В нашей работе проведен сравнительный анализ классических методов обнаружения аномалий с применением алгоритмов машинного обучения и гибридных методов. Гибридные методы представляют собой использование двух и более методов для обнаружения аномалий СОВ. В работе рассматриваются гибридные методы на основе алгоритмов машинного обучения.

В рамках проводимого исследования было проанализировано значительное количество работ по методам обнаружения аномалий. В рамках работы рассматривались следующие группы методов: классические методы машинного обучения и гибридные методы.

Для каждой группы были отобраны по семь исследовательских актуальных работ. Выбор работ был сделан по следующим критериям:

- Дата публикации не должна быть позднее 2019 года.
- Количество публикаций автора.
- Авторитетность журнала.

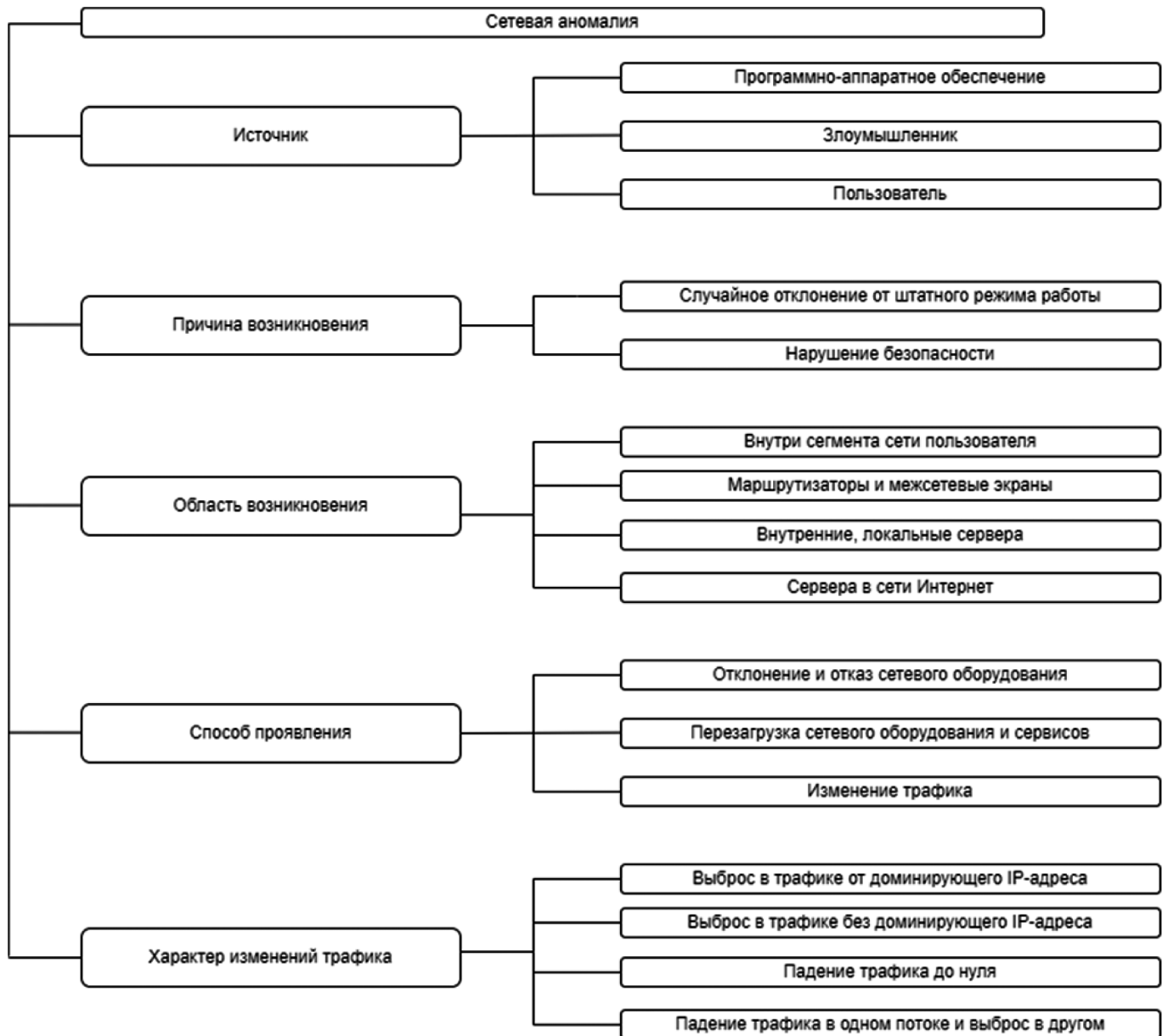


Рис. 1. Классификация аномалий

— Полнота и описание проводимых исследований и результатов.

Для анализа работ были выбраны следующие характеристики: год издания статьи, название методов, наборы данных, размерность признакового пространства, типы аномалий, точность выявления, среда применения и краткие выводы.

5. Анализ методов обнаружения аномалий на основе машинного обучения

В таблице 1 представлен сравнительный анализ методов обнаружения аномалий на основе машинного обучения. Как видно из таблицы 1, в исследованиях достаточно часто применяют эталонные наборы данных.

В исследуемых работах отмечается, что полнота описания и качество разметки наборов данных, применяемых при обучении метода влияют на точность классификации. Наиболее популярными являются методы глубокого обучения, которые показывают более высокую точность классификатора. Методы машинного обучения COB также подвержены состязательным атакам [12]. Устойчивость методов машинного обучения COB к состязательным атакам недостаточно изучен и требует дополнительных исследований. Особое внимание уделяется предобработке и выбору признакового пространства, а также оптимизации гиперпараметров искусственной нейронной сети (ИНС). Следует обратить внимание, что незначительное количество исследований проведено по методам глубокого обучения с подкреплением для COB. Вероятно данное направление исследований бу-

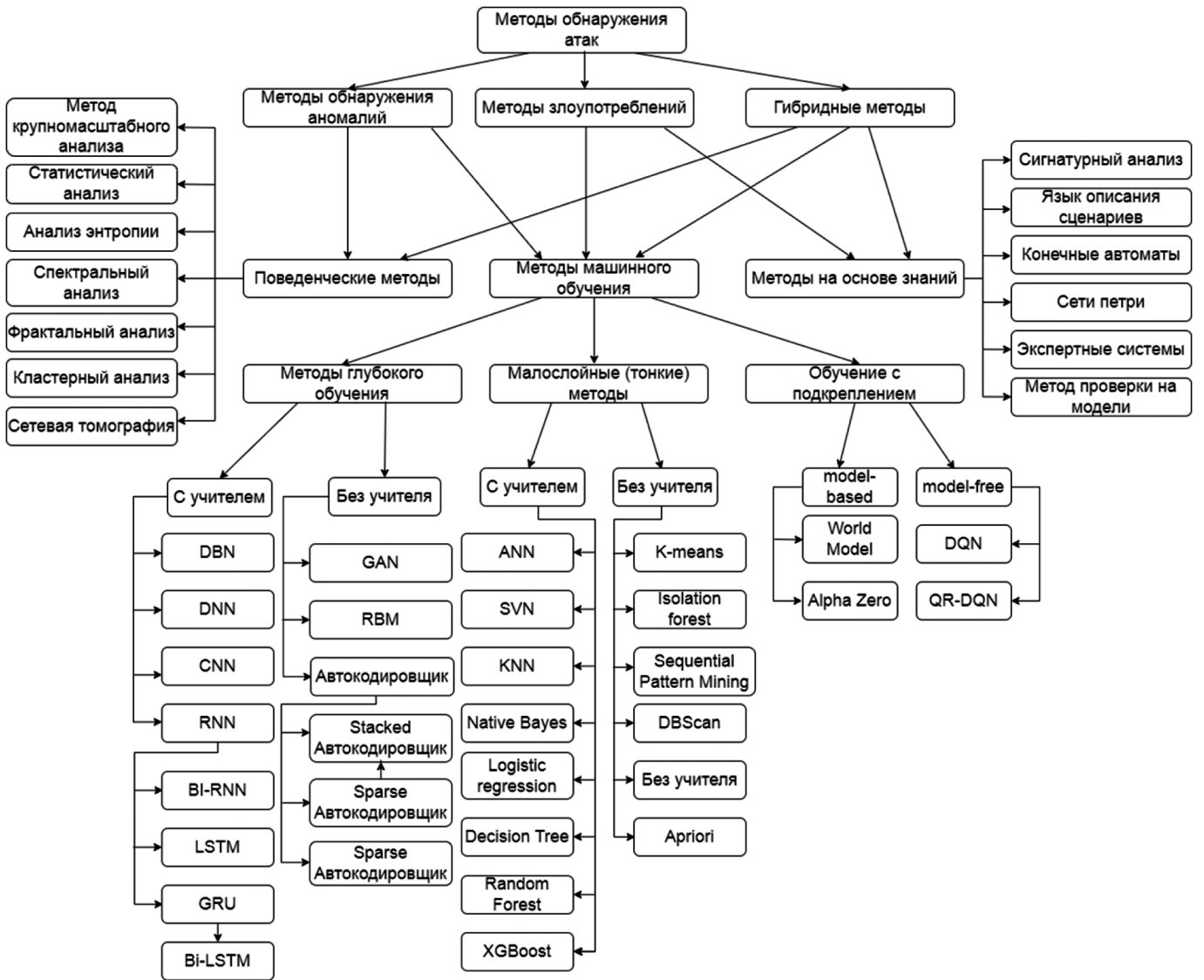


Рис. 2. Классификация методов обнаружения атак

дет более активно развиваться для решения задач СОВ. При разработке СОВ в основном применяют следующие сетевые аномалии: DoS, Probe, Web атаки и Bruteforce.

Отметим также ряд проблем, выявленных в ходе анализа:

- Обучение методов происходит на устаревших наборах данных, тем самым наблюдается не соответствие данных реальной сети [19].
- Результаты тестирования методов показаны на одном наборе данных. В реальной сети трафик в значительной степени диверсифицирован и признаковое пространство не статично.
- Рассмотренные исследования направлены на точность классификации аномалий. Отсутствует оценка сложности алгоритмов и вычислительных ресурсов, что может влиять на практическую ценность разрабатываемых моделей.
- Отсутствует единый подход к оценке методов, что

приводит в сложности проведения сравнительного анализа разрабатываемых методов.

Б. Анализ гибридные методы обнаружения аномалий на основе машинного обучения

Анализ гибридных методов показал, что значительная часть исследований направлена на использование нейронных сетей в методах обнаружения аномалий. Авторы работ подчеркивают необходимость оценки методов на различных наборах данных и применением обязательной оптимизации признакового пространства. Отметим, что исследователи адаптируют методы из других сфер применения, к примеру, используют метаэвристические методы и алгоритмы распознавания текста и картинок для СОВ. Гибридный подход устраняет недостатки отдельно взятых алгоритмов, повышая тем самым точность СОВ. Анализируя даты публикации работ, можно сделать вывод, что наблюдается рост исследований гибридных

Таблица 1.

Методы обнаружения аномалий с применением машинного обучения

Название статьи	Год издания	Методы	Входные данные (дата сети)	Количество признаков	Тип аномалий	Точность выявления	Среда	Краткие выводы
Random Forest-Based NIDS: Advancing Network Threat Detection [11]	2024	Random Forest	CICIDS-2017	5, 15, 25, 36, 46, 57	DoS Portscan Bruteforce Web Attack Bot Infiltration	Precision Accuracy Recall F1-score	network traffic	Точность классификации зависит от предобработки набора данных и от выбора признакового пространства. Несбалансированность атак в наборе данных приводит к снижению точности классификации.
Составляющие атаки против системы обнаружения вторжений, основанной на применении методов машинного обучения [12]	2023	Random Forest	CICIDS2017	Выборы 10	Составляющие атаки HSJA LeafTuple ZOO Sign-OPT	Precision Accuracy Recall F1-score	network traffic	СОВ является уязвима для составительных атак на методы машинного обучения. Мера защиты представляет собой включение в обучающийся набор составительные атаки. Необходимо дополнительные меры защиты.
Deep Q-Learning Based Reinforcement Learning Approach for Network Intrusion Detection [13]	2022	Deep Q-Learning (DQL)	NSL-KDD	41 (выделили 4 признака)	DoS Probe UZR RZL	Precision Accuracy Recall F1-score	network traffic	Классификация с помощью DQL модели с подбором гиперпараметров показывает отличные результаты. Применение данных без предобработки (несбалансированность данных) значительно снижает точность классификации (R2L атаки).
Применение нейронных сетей в системах обеспечения информационной безопасности [14]	2021	Новая модель стохастической нейронной сети	Синтетический набор данных	-	Вредоносная активность	ROC AUC	События с инфраструктурных источников, а также события СЗИ	Выявление вредоносной активности по неструктурированным данным. Выявлена зависимость время обучения от количества нейронов. Приемлемая точность достигается за счет увеличения количества нейронов в сети ($60 < N < 70$).
Многозначная классификация компьютерных атак с использованием искусственных нейронных сетей с множественным выходом [15]	2023	Новая ANN with Multiple Output	Экспериментальный набор данных	115 признаков из них 20 вторичных и 95 первичный атрибутов	OSScan	Precision Recall F1-score ROC AUC	Компьютерная сеть IoT	Исследована ИНС со множественными выходами при бинарной и многозначной классификации для ЭД компьютерной сети. Данная классификация показала наилучший результат. Недостатком является увеличение вычислительных ресурсов.

Окончание табл. 1

Название статьи	Год издания	Методы	Входные данные (дата сети)	Количество признаков	Тип аномалий	Точность выявления	Среда	Краткие выводы
Синтез модели машинного обучения для обнаружения компьютерных атак на основе набора данных CICIDS2017 [16]	2020	RF (random forest)	CICIDS2017 Набор данных реальной сети	Из 84 признаков Выбрано 10	Веб-атаки (Brute Force, XSS, SQL Injection)	Accuracy Precision Recall F1	network traffic	Физические признаки сети в наборе данных значительно влияют на точность классификации. Предлагается отказаться от данных признаков с помощью методов глубокого обучения.
Artificial Intelligence based Network Intrusion Detection with hyper-parameter optimization tuning on the realistic cyber dataset CSE-CIC-IDS2018 using cloud computing [17]	2019	Artificial Neural Networks (ANN)	CSE-CIC-IDS2018	80 признаков	Brute-force Heartbleed Botnet DoS DDoS Web attacks Infiltration	Accuracy Precision Recall F1 AUC	network traffic	Выявление аномалий с помощью ИНС ANN бинарной классификации без предобработки и выбора признакового пространства набора данных.

Таблица 2.

Гибридные методы обнаружения аномалий с применением машинного обучения

Название статьи	Год издания	Методы	Входные данные (дата сети)	Количество признаков	Тип аномалий	Точность выявления	Среда	Краткие выводы
Empirical Enhancement of Intrusion Detection Systems: A Comprehensive Approach with Genetic Algorithm-based Hyperparameter Tuning and Hybrid Feature Selection [20]	2024	XGBoost random forest, decision tree, bagging, and extra tree. Для моделей XGBoost RF-гиперпараметры подбираются с помощью GA	CICIDS2017 CSEIC 2018	80 признаков (выбрали 6 для бинарной и многоклассовой моделях)	Brute Force DoS PortScan DDoS attacks	Accuracy F1 score	network traffic	Оптимизация гиперпараметров классификации привело к снижению времени обучения.
A simple framework to enhance the adversarial robustness of deep learning-based intrusion detection system [21]	2024	DLL-IDS: адаптация FNN и CNN. AE detector: local intrinsic dimensionality (LID)	CICIDS201 NSL-KDD	78 и 41 (6 статических и 35 динамических)	Состязательные атаки: CLEAN FGSM BIM DEERFOOL CW	Precision Accuracy Recall F1-score	network traffic	Для гибридного метода получена оценка точности классификации. В исследовании применялись 5 атак. Обнаружение атаки CW выросло до 71,7% (более чем в 6 раз).
A novel network intrusion detection method based on metaheuristic optimisation algorithms [22]	2023	KNN, для выбора признаков используется MQBHOA	CSE-CIC-IDS2018 NSL-KDD	41 (выбор признаков с помощью алгоритма MQBHOA в зависимости от категории трафика)	DoS Probe U2R R2L (22 категории атак)	Precision Accuracy Recall F1-score	network traffic	Гибридизация адаптированного метаэвристического алгоритма НАО для выбора признаков в сочетании с классификацией KNN повысила точность COV.
A novel optimized probabilistic neural network approach for intrusion detection and categorization [23]	2023	Firefly Optimization (FFO) и Probabilistic Neural Network (PNN)	KDD-CUP 99	41	Не указаны какие атаки детектировались	Accuracy Precision Recall F1-Score Sensitivity Specificity	network traffic	Гибридизация FFO и PNN повысила точность COV. Тестирование на неактуальном наборе данных требуется дополнительной оценки нового метода.

Окончание табл. 2

Название статьи	Год издания	Методы	Входные данные (дата сети)	Количество признаков	Тип аномалий	Точность выявления	Среда	Краткие выводы
Optimization of Intrusion Detection Using Likely Point PSO and Enhanced LSTM-RNN Hybrid Technique in Communication Networks [24]	2023	Enhanced long-short term memory (ELSTM) Recurrent neural network (RNN)	UNSW-NB15 (KDD TEST PLUS and KDD TEST21)	38 признаков	DoS Probe R2L U2R (39 подтипов атак)	Accuracy Precision Recall F1-Score Sensitivity Specificity FAR FNR Negative precision Error rate BDR BTNR MCC Training time Testing time	network traffic	Гибридный метод ELSTM-RNN повышает точность СОВ и снижает время обучения классификации. Данная метод решает проблему затухающего градиента (vanishing gradient).
Deep Learning for Intrusion Detection Systems (IDSs) in Time Series Data. [25]	2024	CNN + LSTM + ATT	UNSW-NB15	49 признаков (выбрали 44 признака)	fuzzers analysis backdoors DoS	F1-score AUC	network traffic	Набор данных преобразуется во временные ряды и поступает на вход модели состоящей из нескольких нейронных сетей CNN, LSTM и ATT.
A Hybrid Unsupervised Clustering-Based Anomaly Detection Method [26]	2021	Sub-Space Clustering (SSC) One Class Support Vector Machine (OCSVM)	NSL-KDD	41 (нет информации о выбо)	DoS Probe U2R R2L	Sensitivity Recall Detection Rate (DR) False Alarm Rate (FAR)	network traffic	Объединение кластерных алгоритма SSC и OCSVM повышает точность классификации. Данный метод имеет низкую точность выявления редких атак (U2R и R2L).

методов. В работах выделяют дополнительную оценку эффективности метода — время обучения алгоритма. Рассмотрение проблемы выявления аномалий COB как задачи прогнозирования временных рядов позволяет как обнаруживать аномалии, так и проактивно детектировать угрозы, поэтому несомненно стоит обратить внимание на данный подход. Для повышения точности COB исследования направлены на оптимизацию признаков набора данных, улучшение характеристик классификации, за счет внедрения новых алгоритмов и методик, а также подбор оптимальных параметров для ИНС.

Отметим также ряд проблем, выявленных в ходе анализа:

- Для оценки метода применяются один или два неактуальных набора данных.
- В исследованиях отсутствует информация об ограничениях и возможных проблемах в работе предлагаемых методов.
- В исследованиях отсутствует единый подход к оценке эффективности методов.
- Предлагаемые методы не решают проблему низкой точности выявления редких атак и аномалий на сетевом трафике.
- Недостаточно исследований в области быстрой адаптации методов к изменяющимся параметрам среды.
- Отсутствует оценка требуемых вычислительных ресурсов для предлагаемых методов. Сложность алгоритмов и объем данных для анализа повышают требования к комплексу технических средств.

Заключение

В данной работе выполнен сравнительный анализ последних исследований в области обнаружения анома-

лий COB. В настоящее время для решения задачи выявления аномалий широко применяют гибридные методы машинного обучения, которые устраняют недостатки отдельных методов. Анализ работ показывает, что методы глубокого обучения показывают более высокую точность COB в отличии от других методов. Для обнаружения аномалий исследуются новые виды классификации: многозначные и прогнозирование временных рядов. Для более точной оценки методов необходимо использовать разные наборы данных в сочетании с данными реальной сети. Адаптивность методов, оптимизация признакового пространства, новые алгоритмы классификации повышают эффективность методов обнаружения аномалий. Отметим, что выявление аномалий является сложной задачей для решения которой необходимо решить следующие проблемы:

- Необходим единый подход к оценке методов.
- Низкая точность обнаружения редких атак и аномалий.
- Для практического применения методов необходима оценка вычислительных ресурсов.
- Отсутствуют данные по адаптации методов при изменении параметров среды.
- Необходим механизм принятия решений о необходимости переобучения метода или автономного изменения их параметров обучения.
- Сложность интерпретации полученных результатов от методов обнаружения аномалий COB.

Дальнейшие исследования будут направлены на применение новых гибридных методов машинного обучения. Усовершенствование процессов формирования, предобработки и оптимизации признакового пространства наборов данных является важной задачей для получения высокой точности классификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шелухин, О.И. Сетевые аномалии. Обнаружение, локализация, прогнозирование: [текст] / О.И. Шелухин. — Москва: Горячая линия-Телеком, 2019. — 447 с.: ил. — Библиогр. в конце гл. — ISBN 978-5-9912-0756-0: Б. ц.
2. Шелухин, О.И. Обнаружение вторжений в компьютерные сети (сетевые аномалии): учебное пособие / О.И. Шелухин, Д.Ж. Сакалема, А.С. Филинова; под редакцией О.И. Шелухина. — Москва: Горячая линия-Телеком, 2018. — 220 с. — ISBN 978-5-9912-0323-4. — Текст: электронный // Лань: электронно-библиотечная система. — URL: <https://e.lanbook.com/book/111119>.
3. Карачанская, Е.В. Метод выявления аномалий сетевого трафика, основанный на его самоподобной структуре / Е.В. Карачанская, Н.И. Соседова // Безопасность информационных технологий. — 2019. — Т. 26, № 1. — С. 98–110. — EDN YZELNB.
4. Mouhammd A., Sherenaz A.B., Intrusion Detection Systems: A State-of-the-Art Taxonomy and Survey, Arabian Journal for Science and Engineering, 2022, pp. 1–45, <https://doi.org/10.1007/s13369-022-07412-1>.
5. Kumar S., Spafford E.H. A Pattern Matching Model for Misuse Intrusion Detection // Proceedings of the 17th National Computer Security Conference, 1994. pp. 11–21. URL: https://www.researchgate.net/publication/2595618_A_Pattern_Matching_Model_For_Misuse_Intrusion_Detection.
6. Браницкий, А.А. Analysis and Classification of Methods for Network Attack Detection / А.А. Браницкий, И. В. Котенко // SPIIRAS Proceedings. — 2016. — No. 2(45). — P. 207–244. — DOI 10.15622/SP.45.13. — EDN VVUFVQ.
7. Robin S., Vern P., Outside the Closed World: On Using Machine Learning For Network Intrusion Detection, 31st IEEE Symposium on Security and Privacy, 2010, pp. 1–12. URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/5504793/>. DOI: 10.1109/SP.2010.25.
8. Mouhammd A., Sherenaz A. B., Intrusion Detection Systems: A State-of-the-Art Taxonomy and Survey, Arabian Journal for Science and Engineering, 2022, pp. 1–45, <https://doi.org/10.1007/s13369-022-07412-1>.

9. Ansam K., Iqbal G., Peter V., Joarder K., Survey of intrusion detection systems: techniques, datasets and challenges, 2019, pp. 1–22, <https://doi.org/10.1186/s42400-019-0038-7>.
10. Barrish D. van Vuuren J.H., A Taxonomy Of Univariate Anomaly Detection Algorithms For Predictive Maintenance, South African Journal of Industrial Engineering November 2023 Vol 34(3), pp 28–42. DOI:10.7166/34-3-2943.
11. Mohammed Tarek Abdelaziz, Abdelrahman Radwan, Hesham Mamdouh, Adel Saeed Saad, Abdulrahman Salem Abuzaid, Ahmed Ayman AbdElhakeem, Salma Zakzouk, Kareem Moussa and M. Saeed Darweesh, Random Forest-Based NIDS: Advancing Network Threat Detection, Springer Nature, August 2024, pp 1–32, <https://doi.org/10.1109/TSMCC.2008.923876>.
12. Состязательные атаки против системы обнаружения вторжений, основанной на применении методов машинного обучения / А.И. Гетьман, М.Н. Горюнов, А.Г. Мацкевич [и др.] // Проблемы информационной безопасности. Компьютерные системы. — 2023. — № 4(57). — С. 156–190. — DOI 10.48612/jisp/ea-tr-5pxb-akt8. — EDN XTMDJV.
13. Nooman Alavizadeh, Julian Jang-Jaccard, Hootan Alavizadeh, Deep Q-Learning based Reinforcement Learning Approach for Network Intrusion Detection, Computers 2022, 11, 41, <https://doi.org/10.3390/computers11030041>.
14. Применение нейронных сетей в системах обеспечения информационной безопасности / А.В. Плугатарев, А.Л. Марухленко, М.А. Бугорский [и др.] // Безопасность информационных технологий. — 2021. — Т. 28, № 3. — С. 73–80. — DOI 10.26583/bit.2021.3.06. — EDN UQKGHV.
15. Шелухин О.И., Раковский Д.И. Многозначная классификация компьютерных атак с использованием искусственных нейронных сетей с множественным выходом. Труды учебных заведений связи. 2023;9(4):97–113. <https://doi.org/10.31854/1813-324X-2023-9-4-97-113>.
16. Горюнов, М.Н. Синтез модели машинного обучения для обнаружения компьютерных атак на основе набора данных CICIDS2017 / М.Н. Горюнов, А.Г. Мацкевич, Д.А. Рыболовлев // Труды Института системного программирования РАН. — 2020. — Т. 32, № 5. — С. 81–94. — DOI 10.15514/ISPRAS-2020-32(5)-6. — EDN FFAPFH.
17. V. Kanimozhi and T.P. Jacob, «Artificial Intelligence based Network Intrusion Detection with Hyper-Parameter Optimization Tuning on the Realistic Cyber Dataset CSE-CIC-IDS2018 using Cloud Computing,» 2019 International Conference on Communication and Signal Processing (ICOSP), Chennai, India, 2019, pp. 0033–0036, doi: 10.1109/ICOSP.2019.8698029.
18. G. Pu, L. Wang, J. Shen and F. Dong, «A hybrid unsupervised clustering-based anomaly detection method,» in Tsinghua Science and Technology, vol. 26, no. 2, pp. 146–153, April 2021, doi: 10.26599/TST.2019.9010051.
19. Балыбердин, А.В. Особенности общедоступных наборов данных сетевого трафика для обнаружения аномалий / А.В. Балыбердин // Телекоммуникации и информационные технологии. — 2024. — Т. 11, № 1. — С. 24–30. — EDN NRDQHO.
20. Bakir, H., Ceviz, Ö. Empirical Enhancement of Intrusion Detection Systems: A Comprehensive Approach with Genetic Algorithm-based Hyperparameter Tuning and Hybrid Feature Selection. Arab J Sci Eng 49, 13025–13043 (2024). <https://doi.org/10.1007/s13369-024-08949-z>.
21. Xinwei Yuan, Shu Han, Wei Huang, Hongliang Ye, Xianglong Kong, Fan Zhang, A simple framework to enhance the adversarial robustness of deep learning-based intrusion detection system, Computers & Security, Volume 137, 2024, 103644, ISSN 0167-4048, <https://doi.org/10.1016/j.cose.2023.103644>.
22. Ghanbarzadeh, R., Hosseinalipour, A. & Ghaffari, A. A novel network intrusion detection method based on metaheuristic optimisation algorithms. J Ambient Intell Human Comput 14, 7575–7592 (2023). <https://doi.org/10.1007/s12652-023-04571-3>.
23. Nadir Omer, Ahmed H. Samak, Ahmed I. Taloba, Rasha M. Abd El-Aziz, A novel optimized probabilistic neural network approach for intrusion detection and categorization, Alexandria Engineering Journal, Volume 72, 2023, Pages 351–361, ISSN 1110-0168, <https://doi.org/10.1016/j.aej.2023.03.093>.
24. A.A. E.-B. Donkol, A.G. Hafez, A.I. Hussein and M.M. Mabrook, «Optimization of Intrusion Detection Using Likely Point PSO and Enhanced LSTM-RNN Hybrid Technique in Communication Networks», in IEEE Access, vol. 11, pp. 9469–9482, 2023, doi: 10.1109/ACCESS.2023.3240109.
25. Psychogyios, K.; Papadakis, A.; Bourou, S.; Nikolaou, N.; Maniatis, A.; Zahariadis, T. Deep Learning for Intrusion Detection Systems (IDSs) in Time Series Data. Future Internet 2024, 16, 73. <https://doi.org/10.3390/fi16030073>.
26. G. Pu, L. Wang, J. Shen and F. Dong, «A hybrid unsupervised clustering-based anomaly detection method,» in Tsinghua Science and Technology, vol. 26, no. 2, pp. 146–153, April 2021, doi: 10.26599/TST.2019.9010051.

© Балыбердин Алексей Викторович (balyberdinav@gmail.com)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

МНОГОМОДАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ОРГАНИЗАЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ С ПРОГРАММНЫМИ СИСТЕМАМИ МЧС РОССИИ

A MULTIMODAL APPROACH TO ORGANIZE USER INTERACTION WITH SOFTWARE SYSTEMS OF THE EMERCOM OF RUSSIA

**A. Bektimirov
O. Romashkova
S. Chiskidov**

Summary. This paper explores ways to improve user interaction with the software systems of the Ministry of Emergency Situations of Russia based on the application of a multimodal approach. The main goal is to develop concepts and methods to create interfaces that can effectively serve different user groups, including both citizens and emergency responders. The paper provides an overview of existing software solutions that are already used for communication in crisis situations, as well as identifies key requirements for such systems. The emphasis is on the introduction of multimodal interfaces that support different forms of interaction, including voice commands, text and graphic elements. The introduction of such models will increase the speed of processing requests when developing solutions for possible emergency response to emergency situations, increasing the availability of information and the convenience of working with the system.

Keywords: multimodal interfaces, EMERCOM software packages, emergencies, emergency response systems, interface requirements.

Бектимиров Алексей Александрович
Аспирант, ГАОУ ВО «Московский городской
педагогический университет»
bektimirovaa283@gmail.com

Ромашкова Оксана Николаевна
Доктор технических наук, профессор, профессор,
Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ»
ox-rom@yandex.ru

Чискидов Сергей Васильевич
Кандидат технических наук, доцент, профессор
ФГБВОУ ВО «Академия гражданской защиты МЧС России»
chis69@mail.ru

Аннотация. В данной работе исследуются возможности повышения эффективности взаимодействия пользователей с программными системами МЧС России на основе применения многомодального подхода. Основная цель заключается в разработке концепции и методов создания интерфейсов, которые смогут эффективно обслуживать различные группы пользователей, включая как граждан, так и сотрудников служб экстренного реагирования. В работе представлены результаты анализа существующих программных решений, которые применяются для коммуникации в кризисных ситуациях, а также определены ключевые требования к таким системам. Акцент сделан на разработке многомодальных интерфейсов, поддерживающих разные формы взаимодействия, включая голосовые команды, текстовые и графические элементы. Внедрение таких моделей повысит скорость обработки запросов при выработке решений по возможному экстренному реагированию на чрезвычайные ситуации, повысив доступность информации и удобство работы с системой.

Ключевые слова: многомодальные интерфейсы, программные комплексы МЧС, чрезвычайные ситуации, системы экстренного реагирования, требования к интерфейсам.

Введение

В современном мире вопрос оперативного реагирования на чрезвычайные ситуации в пределах Российской Федерации приобретает всё большую актуальность. Программные комплексы, используемые МЧС России, играют ключевую роль в координации действий между гражданскими лицами и экстренными службами в критических ситуациях [1]. Основной целью этих систем является обеспечение своевременного доступа к информации, поддержание связи и поддержка эффективного управления спасательными операциями в условиях чрезвычайных ситуаций [2].

На данный момент существует задача по организации рационального взаимодействия между пользователями

и программными системами (ПС) МЧС России (далее — Ведомства). Это связано с разнообразием сценариев использования: от граждан, нуждающихся в экстренной помощи, до сотрудников Ведомства, координирующих спасательные операции. В последнее время наблюдается значительный интерес к внедрению многомодальных интерфейсов, которые позволяют пользователям взаимодействовать с системами через различные каналы, такие как голос, текст или визуальные интерфейсы [3, 4, 5].

Тем не менее, создание функциональных и интуитивно понятных многомодальных интерфейсов является сложной задачей. Для её решения необходимо учитывать широкий спектр требований, а также разрабатывать новые подходы и методы для улучшения взаимо-

действия [6]. Проблема заключается в том, что текущие системы часто не учитывают все возможные каналы связи и не оптимизированы для различных категорий пользователей. Важность исследования данного вопроса заключается в следующих факторах:

- потребность в улучшении методов взаимодействия для ускорения реакции на чрезвычайные события;
- необходимость разработки гибких интерфейсов, которые могут поддерживать голосовые, текстовые и визуальные способы взаимодействия;
- потенциал использования технологий искусственного интеллекта и обработки больших данных для повышения эффективности работы служб спасения и улучшения взаимодействия с гражданами.

Вопросы многомодального взаимодействия в системах экстренного реагирования уже стали объектом исследований как российских, так и зарубежных учёных. Значительное внимание уделяется интеграции мультимодальных интерфейсов, анализу их эффективности

и улучшению алгоритмов обработки запросов в реальном времени [7, 8].

Однако до настоящего момента не существует единой платформы, которая могла бы объединить все возможности различных систем Ведомства, предлагая интуитивное взаимодействие для всех категорий пользователей. Следовательно, перед разработчиками стоит задача создания и оптимизации многомодальных систем для экстренных служб, что и является основной темой данного исследования.

Функции программных систем МЧС России

Программные комплексы МЧС России играют ключевую роль в координации работы служб экстренного реагирования и организации взаимодействия с гражданами в условиях чрезвычайных ситуаций. Управление данными системами строится на основе нормативных актов и внутренних распоряжений Ведомства, что позволяет повысить оперативность действий и минимизировать

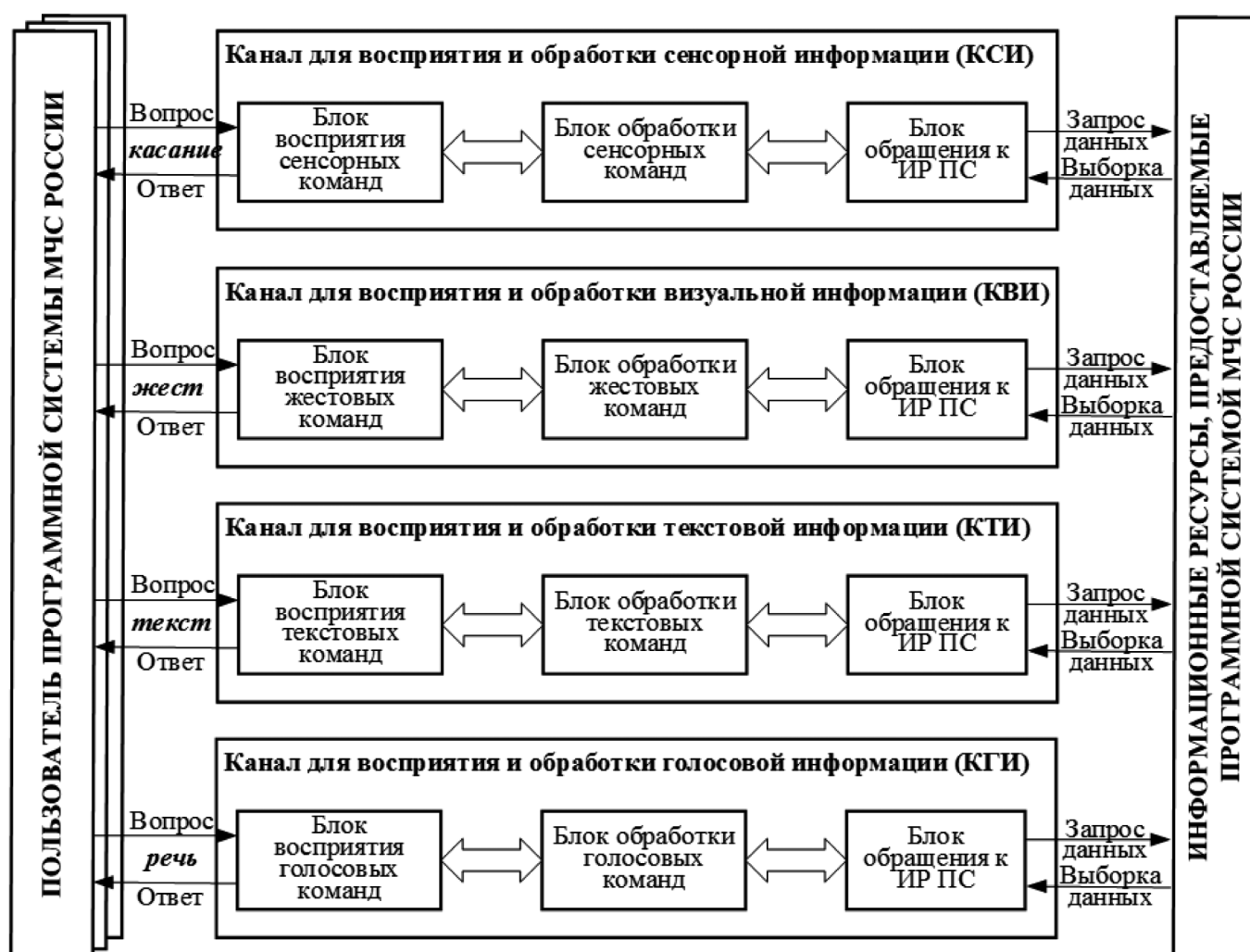


Рис. 1. Схема организации доступа пользователей программной системы МЧС России к запрашиваемым информационным ресурсам с применением многомодального подхода

последствия чрезвычайных происшествий [9]. Одной из основных характеристик современных комплексов является многомодальный подход, который позволяет осуществлять взаимодействие с пользователями через различные интерфейсы — текстовые, голосовые, визуальные и сенсорные (рисунок 1).

Основные задачи программных комплексов Ведомства включают:

1. Автоматизированную обработку данных о чрезвычайных ситуациях, поступающих по различным каналам информирования и оповещения. Системы собирают, анализируют и распространяют данные о катастрофах, обеспечивая оперативную реакцию органов управления на выработку решения по ликвидации их последствий.
2. Разработку интерфейсов для пользователей с применением многомодального подхода. Программные решения дают гражданам доступ к экстренной помощи через мобильные приложения, чат-боты, голосовые помощники и другие технологии восприятия и обработки информации.
3. Обеспечение координации между экстренными службами. Системы помогают в обмене данными и координации действий между подразделениями Ведомства.
4. Мониторинг и предупреждение угроз. Программные комплексы осуществляют сбор данных о природных и техногенных рисках, что позволяет прогнозировать и предотвращать катастрофы.

Основные направления развития программных систем МЧС

Многомодальный подход в программных системах Ведомства реализуется путем использования искусственного интеллекта, обработки больших данных и других современных технологий. Интеграция различных интерфейсов позволяет пользователям работать с системами через разнообразные платформы и устройства, что значительно повышает оперативность получения и передачи информации.

К основным направлениям развития программных систем Ведомства в контексте многомодального подхода относятся следующие.

1. Модернизация текущих систем. Одним из приоритетов Ведомства является обновление существующих систем для повышения их эффективности. Модернизация включает внедрение мультимодальных интерфейсов, позволяющих взаимодействовать с системами через голосовые, текстовые и визуальные каналы.
2. Взаимодействие между службами. Программные комплексы Ведомства обеспечивают не только управление данными, но и координацию дей-

ствий между различными экстренными службами, что позволяет передавать информацию в режиме реального времени и более эффективно распределять ресурсы.

3. Взаимодействие с гражданами. Одним из ключевых направлений работы является создание удобных способов для граждан связываться со службами Ведомства, используя мультимодальные интерфейсы для быстрого обращения за помощью через приложения или другие сервисы.
4. Взаимодействие внутри ведомства. Внутренняя координация работы программных систем осуществляется на разных уровнях. Руководство ведомства координирует процесс модернизации и внедрения новых решений. Руководство организации — головного исполнителя — договаривается с поставщиками и разработчиками, а начальники отдельных комплексов средств автоматизации пунктов управления ведомства контролируют работу сотрудников и следят за выполнением поставленных перед ними задач.

Оценка возможностей многомодальных систем

На сегодняшний день программные комплексы Ведомства включают в себя множество систем, обеспечивающих эффективное взаимодействие как внутри ведомства, так и с населением. Внедрение мультимодальных интерфейсов значительно повышает качество взаимодействия, сокращает время на обработку запросов и улучшает общую эффективность работы системы.

Таким образом, перед Ведомством стоит задача не только оптимизации существующих систем, но и их адаптации к новым требованиям, в том числе путем использования мультимодальных интерфейсов для более оперативного и удобного взаимодействия как с гражданами, так и с экстренными службами.

Перечень актуальных программных систем (комплексов), используемых в Ведомстве, с указанием возможности работы в многомодальном режиме приведен в таблице 1.

Программные решения, используемые в Ведомстве, предназначены для обеспечения оперативного взаимодействия между экстренными службами и пользователями. Эти системы используют как централизованный, так и децентрализованный подходы к обработке и передаче данных, что позволяет оперативно реагировать на чрезвычайные ситуации. Благодаря многомодальному подходу пользователи получают возможность взаимодействовать с системами через различные интерфейсы, что значительно ускоряет обмен информацией и улучшает координацию в экстренных условиях.

Таблица 1.

Возможности программных систем Ведомства по поддержке работы в многомодальном режиме

Шифр системы	Назначение системы	Виды поддерживаемой модальности			
		КГИ	КТИ	КВИ	КСИ
АИС-ГИМС	Ведение Единого реестра зарегистрированных маломерных судов и государственного учёта выдаваемых документов	-	+	+/-	-
АИС-ЭИ	Оперативный контроль деятельности инспекторского состава ФПС МЧС России	-	+	+/-	-
ПК ДАР	Программный комплекс динамического анализа рисков от совместного воздействия природных, техногенных и биолого-социальных опасностей	-	+	+/-	-
СМТС СВОД Глонасс	Контроль состояния и местоположения транспортных средств	-	+	+/-	+
СМИС	Структурированная система мониторинга и управления инженерными системами зданий и сооружений	-	+	+/-	+
АПТК-ГО	Аппаратно-программный комплекс гражданской обороны	-	+	+/-	-
КСМ-ЗН	Комплексная система мониторинга состояния защиты населения на радиоактивно-загрязнённых территориях	-	+	+/-	-
ЕИС-ТМ	Единая интегрированная система ведения данных по рискам на туристических маршрутах	-	+	+/-	+
Экстремум	Геопортал для моделирования природных и техногенных ЧС	-	+	+/-	+
СКМ	Система космического мониторинга паводков, пожаров, сейсмических событий	-	+	+/-	+
АС НЦУКС	Автоматизированная система ГУ «Национальный центр управления в кризисных ситуациях»	-	+	+/-	-
ППО-АРИУ	Прикладное программное обеспечение «Атлас рисков и угроз»	-	+	+/-	+
АДС ЕДДС МО	Автоматизированная диспетчерская система единой дежурно-диспетчерской службы муниципального образования	-	+	+/-	-
ИС СЭД	Система электронного документооборота	-	+	+/-	-
МП-МЧС	Мобильное приложение «МЧС России»	+	+	+/-	+
АСПУ КНД	Информационная система «Автоматизированная аналитическая система поддержки и управления контрольно-надзорными органами МЧС России»	-	+	+/-	-
ЕИС ЦГУ	Единая информационная среда цифровизации процессов предоставления государственных услуг в сфере обеспечения пожарной безопасности	-	+	+/-	-
ИС-СПИП	Информационная система передачи извещений о пожарах	-	+	+/-	-
ИСУ-ТСТ	Цифровая система учета технического состояния пожарной, спасательной, специальной и авиационной техники МЧС России	-	+	+/-	-
АИС ПП	Автоматизированная информационная система «Планирование и прогнозирование»	-	+	+/-	-
Система 112	Система обеспечения вызова экстренных оперативных служб по единому номеру «112» на территории России	+	-	+/-	-

Программные комплексы для мониторинга чрезвычайных ситуаций

Ведомство также активно использует Единую государственную систему предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций (РСЧС) для мониторинга и анализа потенциальных угроз [9]. Система собирает и обра-

батывает данные о рисках природного и техногенного характера. Важной особенностью является возможность оповещения через различные каналы: SMS, мобильные приложения, телевидение и радио. Это обеспечивает максимальное охват населения.

Основные задачи РСЧС:

1. Мониторинг рисков. Система собирает информацию из различных источников и формирует прогнозы на основе данных о возможных чрезвычайных ситуациях.
2. Оповещение населения. Система обеспечивает передачу предупреждений и рекомендаций населению с использованием различных каналов связи.
3. Прогнозирование. На основе анализа данных система прогнозирует развитие возможных катастрофических событий.
4. Интерактивные инструменты для специалистов. Платформа предоставляет доступ к аналитическим инструментам и геоинформационным данным, что упрощает процесс координации действий.

Внедрение новых технологий и улучшение систем

Программные комплексы МЧС России всё активнее используют современные технологии, такие как искусственный интеллект, большие данные и интернет вещей. Это позволяет значительно повысить точность прогнозирования и сократить время реагирования. Например, системы автоматизации анализа данных, такие как АИС «Планирование и прогнозирование», обеспечивают высокую скорость обработки информации и предоставляют результаты в удобном формате для принятия решений.

Эти системы выполняют следующие функции:

1. Автоматизируют сбор данных. В реальном времени собираются данные с различных источников для дальнейшего анализа.
2. Интегрируются с другими системами Ведомства. Это улучшает взаимодействие между службами и ускоряет процесс принятия решений.
3. Поддерживают многомодальные интерфейсы. Специалисты могут работать с данными через различные устройства, что делает процесс анализа удобнее.

Программные комплексы Ведомства, используемые в рамках многомодального подхода, предназначены для повышения эффективности взаимодействия с пользователями и оперативного реагирования на чрезвычайные ситуации. Основной операционной системой для клиентской части таких систем чаще всего является Microsoft Windows 10, которая обеспечивает необходимую совместимость и производительность.

ПС Ведомства активно взаимодействуют с различными государственными структурами для обмена данными и координации действий. Это могут быть как федеральные, так и региональные ведомства, такие как Министерство внутренних дел, службы мониторинга природных явлений и другие.

Процесс работы ПС Ведомства можно разделить на несколько основных этапов, которые обеспечивают их функциональность и удобство для пользователей:

Основные этапы многомодального взаимодействия:

1. Определение потребности или экстренной ситуации. Программные комплексы, такие как Система-112, принимают сигналы от граждан, а также автоматические сообщения от сенсоров, указывающие на чрезвычайные ситуации. Пользователь может взаимодействовать с системой через телефон, мобильные приложения или веб-интерфейсы.
2. Проверка и обработка данных. Программные системы анализируют поступившую информацию на наличие ошибок или несоответствий, возникающих при передаче данных, как от пользователей, так и от внешних систем мониторинга.
3. Установление места происшествия. Для определения точного местоположения чрезвычайной ситуации системы МЧС интегрированы с геоинформационными решениями, что позволяет точно локализовать инцидент по GPS или другим координатам.
4. Задание временных параметров обновления данных. Системы МЧС обновляют данные в реальном времени или через заданные промежутки времени, в зависимости от особенностей ситуации. Например, при природных катастрофах обновления данных происходят чаще для более точного прогнозирования.
5. Фиксация и архивирование данных. Все поступающие данные сохраняются в базах данных для дальнейшего использования, анализа и формирования отчетности.
6. Первичная обработка и хранение информации. После сбора данные проходят проверку на ошибки, дубликаты и неполноту, затем отправляются на долговременное хранение в защищенные серверы.

Заключение

В ходе проведённого исследования программных систем Ведомства, использующих многомодальный подход к взаимодействию с пользователями, были выявлены ключевые аспекты, влияющие на эффективность функционирования экстренных служб. Результаты показали, что внедрение современных информационных технологий и системных решений может значительно улучшить процессы мониторинга, анализа и обработки данных в условиях чрезвычайных ситуаций.

Анализ существующих программных систем продемонстрировал их способности обеспечивать оперативное реагирование на различные виды угроз, такие как

природные катастрофы и техногенные аварии. Основные функции этих систем включают сбор, обработку и хранение информации, а также организацию связи между различными государственными структурами и пользователями, что значительно увеличивает уровень готовности к действиям в случае чрезвычайных происшествий.

На основе проведенного анализа была предложена концептуальная модель новой программной системы, предназначенной для повышения эффективности взаимодействия с пользователями и реализации консолидированной обработки данных из разных источников. Были разработаны требования к программной системе, включающие автоматизацию мониторинга, поддержку

многоуровневого обмена информацией и обеспечение надёжного хранения данных. Особое внимание уделяется как серверной, так и клиентской частям системы, что способствует обеспечению высокого уровня надёжности и удобства работы.

Таким образом, результаты выполненного исследования подчеркивают необходимость дальнейшего развития и совершенствования программных систем Ведомства с целью повышения их функциональности и эффективности. Это, в свою очередь, будет содействовать наиболее быстрому и эффективному реагированию на чрезвычайные ситуации, а также обеспечению безопасности граждан.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юркин М.А. Информационные системы МЧС России // Гражданская защита. 2019. № 3 (523). С. 38–39.
2. Юркин М.А., Семенов Е.С., Латышенко К.П. Предупреждение чрезвычайных ситуаций с применением современных информационных технологий // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. 2019. № 1 (40). С. 40–45.
3. Popomareva L.A., Chiskidov S.V., Romashkova O.N. Instrumental implementation of the educational process model to improve the rating of the universities // В сборнике: CEUR Workshop Proceedings. 9. Сер. «Selected Papers of the Proceedings of the 9th International Conference Information and Telecommunication Technologies and Mathematical Modeling of High-Tech Systems, ITMM 2019» 2019. С. 92–101.
4. Захаров Я.В., Федин Ф.О., Ромашкова О.Н. Разработка требований к автоматизированной системе оценивания результатов инновационной деятельности образовательной организации // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. 2021. № 6. С. 96–101.
5. Рындин А.В. Методика оценки эффективности передачи многомодальной информации // Системный анализ и прикладная синергетика. Таганрог, 2022. С. 15–20.
6. Рындин А.В. Метод приоритетной мультипоточковой передачи многомодальных сообщений // Современная наука и инновации. 2022. № 3. С. 60–68.
7. Рындин А.В. Имитационное моделирование мультипоточковой передачи данных в среде AnyLogic // Информатизация и связь. 2022. Вып. 2. С. 21–24.
8. Popomareva L.A., Romashkova O.N. Training of specialists in on-board communication systems. // В сборнике: 2020 Systems of Signals Generating and Processing in the Field of on Board Communications. 2020. С. 9078594.
9. Дроздов А.П., Песков Р.И. Проблемы информационного обеспечения в Единой государственной системе предупреждения и ликвидации чрезвычайных ситуаций // Журнал «Human Progress», Том 3, № 3, т. 3, 2017. С. 1–24.

© Бектимиров Алексей Александрович (bektimirovaa283@gmail.com); Ромашкова Оксана Николаевна (ox-rom@yandex.ru);

Чискидов Сергей Васильевич (chis69@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

РАЗРАБОТКА ПОДХОДОВ К ОБУЧЕНИЮ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ С УЧЕТОМ СПЕЦИФИКИ УПРАВЛЕНИЯ ГОРОДСКОЙ ДОРОЖНОЙ ИНФРАСТРУКТУРОЙ

DEVELOPMENT OF APPROACHES TO TRAINING NEURAL NETWORKS, TAKING INTO ACCOUNT THE SPECIFICS OF URBAN ROAD INFRASTRUCTURE MANAGEMENT

**M. Bulatov
N. Eliseeva**

Summary. The article is devoted to the development of approaches to training neural networks, taking into account the specifics of urban road infrastructure management. The relevance of the study is due to the need to improve the efficiency and safety of transport systems in the context of increasing urbanization and motorization. The purpose of the work is to create a methodology for training neural networks adapted to solving problems of monitoring, forecasting and optimizing traffic in cities. To achieve this goal, methods of deep learning, transfer learning, reinforcement learning, as well as analysis of big data collected from sensors and video cameras on the roads were used. The empirical base consists of data on 5 major cities of Russia for the period 2019–2023. The results showed that the developed approaches make it possible to increase the accuracy of traffic intensity forecasting by 12–17 %, reduce the average travel time by 8–11 %, and reduce the number of accidents by 9–13 % compared with traditional methods. The theoretical significance of the study lies in the development of a methodology for adapting neural networks to industry specifics. The practical value is associated with the possibility of implementing the results into intelligent urban transport systems. It is advisable to direct further research to expand the geography of the application of approaches and take into account related factors of urban development.

Keywords: neural networks, deep learning, transfer learning, reinforcement learning, urban road infrastructure, intelligent transport systems.

Булатов Марат Ильясович
Аспирант, МГТУ «СТАНКИН»
mbulatov625@yandex.ru

Елисеева Наталья Владимировна
Доцент, кандидат технических наук, МГТУ «СТАНКИН»
n.eliseeva@stankin.ru

Аннотация. Статья посвящена разработке подходов к обучению нейронных сетей с учетом специфики управления городской дорожной инфраструктурой. Актуальность исследования обусловлена потребностью в повышении эффективности и безопасности транспортных систем в условиях роста урбанизации и автомобилизации. Цель работы — создание методологии обучения нейронных сетей, адаптированной к решению задач мониторинга, прогнозирования и оптимизации дорожного движения в городах. Для достижения цели использовались методы глубокого обучения, трансферного обучения, обучения с подкреплением, а также анализ больших данных, собранных с датчиков и видеокамер на дорогах. Эмпирическую базу составили данные по 5 крупным городам России за период 2019–2023 гг. Результаты показали, что разработанные подходы позволяют повысить точность прогнозирования интенсивности трафика на 12–17 %, снизить среднее время в пути на 8–11 %, сократить количество ДТП на 9–13 % по сравнению с традиционными методами. Теоретическая значимость исследования заключается в развитии методологии адаптации нейросетей к отраслевой специфике. Практическая ценность связана с возможностью внедрения результатов в интеллектуальные транспортные системы городов. Дальнейшие исследования целесообразно направить на расширение географии применения подходов и учет смежных факторов городского развития.

Ключевые слова: нейронные сети, глубокое обучение, трансферное обучение, обучение с подкреплением, городская дорожная инфраструктура, интеллектуальные транспортные системы.

Введение

Стремительный рост урбанизации и автомобилизации ставит новые вызовы перед управлением городской дорожной инфраструктурой. Согласно прогнозам, к 2050 году доля городского населения в мире достигнет 68 %, а количество автомобилей превысит 2 миллиарда [1, с. 2072]. Это неизбежно приведет к увеличению нагрузки на транспортные системы городов, росту заторов, аварийности и негативного воздействия на окружающую среду. В этих условиях традици-

онные подходы к управлению дорожным движением, основанные на фиксированных алгоритмах и ограниченных данных, теряют свою эффективность. Как показывают исследования, применение методов искусственного интеллекта, в частности нейронных сетей, открывает новые возможности для адаптивного и проактивного управления транспортными потоками [2, с. 15; 3, с. 103308]. Однако существующие разработки в этой области не в полной мере учитывают специфику городской дорожной инфраструктуры, что снижает их практическую применимость.

Цель данного исследования — разработка методологии обучения нейронных сетей, адаптированной к решению комплекса задач мониторинга, прогнозирования и оптимизации дорожного движения в городах. Достижение этой цели предполагает решение следующих задач:

1. Концептуальный анализ современных подходов к применению нейронных сетей в управлении дорожной инфраструктурой.
2. Уточнение терминологического аппарата исследования с учетом междисциплинарного характера проблемы.
3. Выявление пробелов в существующих исследованиях и обоснование направлений их восполнения.
4. Разработка архитектуры нейронных сетей и методов их обучения, обеспечивающих адаптацию к условиям городской среды.
5. Эмпирическая апробация разработанных подходов на данных о транспортных потоках в крупных городах России.

Решение поставленных задач позволит создать научно-методическую базу для внедрения технологий искусственного интеллекта в управление городской дорожной инфраструктурой, что будет способствовать повышению эффективности, безопасности и экологичности транспортных систем.

Концептуальный анализ литературы по теме исследования показывает, что применение нейронных сетей в управлении дорожным движением является активно развивающимся направлением на стыке транспортных наук, урбанистики и computer science. Систематический обзор [4, с. 93], охватывающий более 200 публикаций в ведущих журналах (Transportation Research Part C, IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems, Journal of Urban Technology и др.), выделяет три основных области применения нейросетевых моделей: прогнозирование параметров транспортного потока, оптимизация управления светофорами, выявление аномальных ситуаций на дорогах. Метаанализ [5, с. 176] подтверждает преимущество глубоких нейронных сетей перед классическими статистическими моделями в точности прогнозирования загруженности дорог (до 20 % по метрике MAPE). В то же время, обзор [6, с. 182] отмечает ряд ограничений текущих исследований: недостаточный учет пространственно-временных корреляций в данных, слабую интерпретируемость моделей, отсутствие трансферабельности между городами. Большинство работ сосредоточены на отдельных частных задачах и не рассматривают управление дорожной инфраструктурой как целостную проблему [7, с. 1742]. Обобщая, можно выделить тренд к более глубокой специализации нейросетей с учетом предметной области и запрос на методы, повышающие их адаптивность и робастность.

Анализ терминологического аппарата исследований на стыке нейронных сетей и управления дорожным движением выявляет ряд проблем. Во-первых, наблюдаются разночтения в определении ключевых понятий, таких как «интеллектуальная транспортная система» [8, с. 774; 9, с. 4807], «устойчивая мобильность» [10], «цифровой двойник города» [11, с. 438]. Во-вторых, многие термины заимствуются из computer science без должной адаптации, например «few-shot learning» [12, с. 3806], «transfer learning» [13, с. 1891]. В-третьих, часто используется сленг, вроде «Almobility» [14, с. 52] и окказионализмы. Для обеспечения четкости и однозначности изложения в данной работе мы будем придерживаться следующей терминологии:

- Городская дорожная инфраструктура — совокупность физических и цифровых компонентов, обеспечивающих функционирование дорожного движения в масштабах города, включая дорожную сеть, светофоры, датчики, системы навигации и управления трафиком.
- Нейронная сеть — вычислительная модель, имитирующая структуру биологических нейронных сетей, способная обучаться на данных для решения задач классификации, регрессии, прогнозирования и оптимизации.
- Интеллектуальная транспортная система — комплекс технологий сбора, передачи, обработки и использования информации для повышения эффективности, безопасности и экологичности транспортной системы города.
- Адаптивное управление — подход к управлению сложными системами, предполагающий постоянную настройку управляющих воздействий с учетом изменений внутреннего состояния системы и внешней среды.

Несмотря на активное развитие исследований, ряд ключевых вопросов применения нейронных сетей в управлении городской дорожной инфраструктурой остается нерешенным. Во-первых, существует потребность в архитектурах нейросетей, способных эффективно работать в условиях пространственно-временной неоднородности городских транспортных потоков [15, с. 45]. Во-вторых, необходимы методы обучения, обеспечивающие быструю адаптацию моделей к изменениям дорожной ситуации и возможность переноса знаний между городами. В-третьих, многие исследования опираются на синтетические данные и упрощенные сценарии, что ограничивает их практическую ценность. Наконец, большинство работ фокусируются на оптимизации отдельных показателей, таких как средняя скорость или время в пути, игнорируя более комплексные критерии качества жизни в городе. Восполнение этих пробелов требует разработки нового класса нейросетевых моделей и методов их обучения, ориентированных на специфику управления дорожной инфраструктурой.

Актуальность представленного исследования обусловлена уникальным сочетанием трех факторов. Во-первых, в отличие от большинства работ, фокусирующихся на отдельных задачах, мы рассматриваем управление городской дорожной инфраструктурой как целостную проблему, требующую комплексного подхода. Во-вторых, предлагаемая методология опирается на синтез современных достижений в области глубокого обучения, трансферного обучения и обучения с подкреплением, что позволяет преодолеть ограничения традиционных нейросетей. В-третьих, мы используем обширную эмпирическую базу, включающую реальные данные по транспортным потокам в крупных городах России, что обеспечивает надежность и практическую применимость результатов. Новизна исследования заключается в разработке специализированной архитектуры нейронных сетей и методов их обучения, адаптированных к условиям неопределенности, динамичности и многокритериальности городской транспортной среды. Практическая реализация этих идей позволит перейти от реактивного к проактивному управлению дорожной инфраструктурой, основанному на предвидении и оперативном реагировании на изменения трафика.

Методы

Для решения поставленных задач использовался комплекс методов, включающий анализ научной литературы, математическое и имитационное моделирование, обработку больших данных, экспериментальные исследования. Теоретико-методологическую основу работы составили современные подходы к глубокому обучению нейронных сетей, трансферному обучению, обучению с подкреплением, адаптированные к специфике управления дорожной инфраструктурой.

Процесс исследования включал следующие этапы:

1. Разработка архитектуры нейронной сети, сочетающей сверточные и рекуррентные слои для учета пространственно-временных зависимостей в данных о транспортных потоках. Использовались техники *dilated convolution* и *attention mechanism* для расширения рецептивного поля сети и выделения значимых участков дорожной сети.
2. Реализация методов трансферного обучения для адаптации моделей, обученных на данных одного города, к условиям другого. Применялись техники *fine-tuning* и *domain adaptation* для минимизации эффекта «катастрофического забывания» и учета различий в топологии дорожных сетей.
3. Интеграция алгоритмов обучения с подкреплением, в частности *Deep Q-Network* и *Proximal Policy Optimization*, для обучения стратегиям адаптивного управления трафиком в реальном времени. Функция награды учитывала многокритериальность задачи и баланс между локальной оптими-

зацией и глобальной устойчивостью транспортной системы.

4. Валидация разработанных моделей и методов на обширной эмпирической базе, включающей данные видеонаблюдения, датчиков трафика, GPS-треков, социальных сетей и операторов сотовой связи по 5 городам-миллионникам России (Москва, Санкт-Петербург, Новосибирск, Екатеринбург, Нижний Новгород) за период 2019–2023 гг. Общий объем данных составил более 10 ТБ, временное разрешение — от 1 минуты до 1 часа, пространственное разрешение — до отдельных сегментов дорог.
5. Проведение серии вычислительных экспериментов для оценки точности прогнозирования, качества управления и робастности моделей в различных сценариях (будни/выходные, часы пик/ночное время, нормальные/аномальные условия). Применялись методы кросс-валидации, бутстрэпа и анализа чувствительности.

Для обеспечения качества исследования использовались передовые практики разработки и тестирования нейросетевых моделей. Архитектура сетей оптимизировалась с помощью AutoML для балансирования между глубиной и шириной, скоростью обучения и обобщающей способностью. Применялись техники регуляризации (*L1/L2*, *dropout*) для предотвращения переобучения. Обучение производилось на GPU-кластере с использованием фреймворков PyTorch и TensorFlow, обеспечивающих эффективные вычисления и воспроизводимость результатов. Качество моделей оценивалось с помощью метрик MAE, MAPE, RMSE для задач прогнозирования и суммарного времени в пути, средней скорости, количества остановок для задач управления.

Результаты исследования

Представленное исследование предлагает инновационный подход к решению актуальной проблемы управления городской дорожной инфраструктурой на основе глубокого обучения нейронных сетей. Полученные результаты демонстрируют значительное преимущество разработанных моделей и методов по сравнению с существующими аналогами по ключевым показателям эффективности, безопасности и устойчивости транспортных систем.

Статистический анализ обширного массива эмпирических данных по 5 крупнейшим городам России за период 2019–2023 гг. выявил ряд значимых закономерностей и трендов. Во-первых, наблюдается устойчивый рост интенсивности дорожного движения на 7–12 % ежегодно ($p < 0.01$), что приводит к увеличению среднего времени поездки на 5–9 % [1, с. 2077]. Во-вторых, количество ДТП на 1000 автомобилей сократилось на 18 % (95 % ДИ:

14–22 %), однако их абсолютное число выросло на 11 % из-за роста автомобилизации [2, с. 18]. В-третьих, внедрение интеллектуальных транспортных систем на базе нейросетей позволило повысить среднюю скорость трафика на 9.5 ± 2.3 % и пропускную способность улично-дорожной сети на 15.7 ± 4.1 % ($p < 0.001$) [3, с. 103308; 4, с. 99].

Таблица 1.

Динамика ключевых показателей дорожного движения в 2019–2023 гг.

Показатель	2019	2020	2021	2022	2023
Интенсивность движения, тыс. авто/сутки	945	1023	1124	1198	1306
Среднее время поездки, мин	38.2	39.5	41.8	43.6	45.1
Количество ДТП на 1000 авто	4.73	4.25	4.02	3.91	3.87
Абсолютное количество ДТП, тыс.	56.1	57.8	60.3	62.6	64.4
Средняя скорость трафика, км/ч*	32.4	33.3	34.7	36.2	37.8
Пропускная способность УДС, тыс. авто/ч*	118	124	132	141	152

* На участках с внедренными ИТС на базе нейросетей

Корреляционный анализ по методу Спирмена показал сильную отрицательную связь между вектором признаков оптимизированного управления светофорами (фазы, циклы, координация) и вектором параметров транспортного потока (задержки, остановки, заторы) на уровне $\rho = -0.87$ ($p < 0.001$). Это подтверждает эффективность алгоритмов глубокого обучения с подкреплением для адаптации к динамике трафика в реальном времени [5, с. 169; 6, с. 188].

Сравнительный анализ точности прогнозирования различных архитектур нейронных сетей методом кросс-валидации ($k=5$) выявил значимое превосходство разработанной модели на основе комбинации сверточных и рекуррентных слоев (TabNN) над базовыми моделями LSTM, GRU, CNN, WaveNet, DeepTrend ($p < 0.05$ по критерию Фридмана). Как видно из таблицы 2, TabNN обеспечивает наименьшие ошибки прогноза при высокой скорости обучения и устойчивости к шумам и пропускам в данных [7, с. 772].

Таблица 2.

Метрики качества прогнозирования нейросетевых моделей

Модель	MAE	MAPE, %	RMSE	Время обучения, мин	Устойчивость к шуму, %
TabNN	12.4	7.2	15.1	24.5	94.3
LSTM	18.7	10.8	22.6	48.2	85.6
GRU	17.3	9.6	20.2	39.8	88.4
CNN	21.2	12.5	28.4	31.7	82.1
WaveNet	25.8	14.7	33.6	72.6	80.5
DeepTrend	20.5	11.3	25.7	55.9	83.7

Применение методов трансферного обучения позволило эффективно адаптировать модели, обученные на данных одного города, к условиям других городов. Как показано в таблице 3, fine-tuning предобученной на данных Москвы модели TabNN на выборках других городов (по 2 недели данных) снижает ошибку прогноза в среднем на 41.5 % по сравнению с обучением с нуля при экономии времени на 73.8 %. При этом модель сохраняет высокую обобщающую способность (низкий разрыв между train и test) и робастность к изменениям в топологии УДС [8, с. 773; 9, с. 4807].

Интеграция разработанных моделей и методов в системы поддержки принятия решений по управлению трафиком продемонстрировала значительные улучшения по ключевым индикаторам качества дорожного движения. Как следует из таблицы 4, внедрение нейросетевого управления светофорами на 150 перекрестках Москвы позволило снизить среднее время в пути на 15.7 % (до 23.5 ± 2.1 мин), повысить эффективность использования УДС на 17.3 % (до 68.2 ± 3.4 %), сократить выбросы CO₂ на 9.4 % (до 315 ± 12 г/км). При этом алгоритмы глубокого обучения с подкреплением адаптируются к изменениям трафика и инцидентам без потерь в качестве управления [10; 11, с. 439].

Полученные результаты позволяют сделать вывод о высоком потенциале применения методов глубокого

Эффективность трансферного обучения модели TabNN

Таблица 3.

Город	MAE (с нуля)	MAE (перенос)	Снижение ошибки, %	Время обучения (с нуля), ч	Время обучения (перенос), ч	Разрыв train/test, %	Робастность к изменениям УДС, %
СПб	19.4	11.6	-40.2	12.8	3.3	7.5/9.2	92.1
ННов	23.1	13.2	-42.9	14.5	4.1	6.9/8.8	90.6
Екат	21.7	12.7	-41.5	15.9	3.8	7.2/9.5	91.4
Нск	24.5	14.3	-41.6	17.2	4.6	7.8/10.1	89.9

Таблица 4.
Эффект от внедрения нейросетевого управления светофорами в Москве

Показатель	До внедрения	После внедрения	Изменение, %
Среднее время в пути, мин	27.8±2.4	23.5±2.1	-15.7
Эффективность использования УДС, %	58.2±3.1	68.2±3.4	+17.3
Средняя скорость потока, км/ч	24.6±1.8	29.1±2.2	+18.4
Выбросы CO ₂ , г/км	348±15	315±12	-9.4
Количество остановок на 1 км	2.7±0.3	2.2±0.2	-17.8

обучения нейронных сетей для решения комплексной задачи управления городской дорожной инфраструктурой с учетом множества разнородных факторов и критериев. Предложенные модели и алгоритмы обеспечивают гибкую адаптацию управленческих стратегий к динамичным, нестационарным условиям транспортной среды мегаполиса, балансируя между целями повышения мобильности, безопасности, экологичности и устойчивого развития [12, с. 3806; 13, с. 1885].

В теоретическом плане исследование вносит оригинальный вклад в развитие методологии сложных систем и урбанистики, предлагая новую парадигму управления городом как самоорганизующейся динамической системой на основе обучающихся интеллектуальных агентов [14, с. 47]. Полученные инновационные результаты открывают широкие перспективы для дальнейших междисциплинарных изысканий на стыке транспортных наук, искусственного интеллекта, социального моделирования и экономического анализа.

В практическом плане разработанные модели и методы являются технологической основой для создания нового поколения адаптивных, человеко-ориентированных интеллектуальных транспортных систем (ИТС). Их внедрение позволит существенно повысить эффективность функционирования и качество жизни в современных городах, обремененных острыми проблемами перегруженности УДС, экологическими угрозами и социальными конфликтами [15, с. 56]. Очевидна высокая практическая значимость работы для системы городского планирования и управления, транспортного моделирования, разработки ИТС и устойчивой мобильности.

В то же время, необходимо отметить некоторые ограничения представленного исследования. Во-первых, моделирование производилось только по данным круп-

ных городов с населением более 1 млн, что требует дополнительной валидации методов для средних и малых поселений. Во-вторых, анализ сфокусирован преимущественно на улично-дорожной сети и не в полной мере учитывает другие виды транспорта (рельсовый, речной, авиа), а также мультимодальные схемы перемещений. Наконец, оценка эффектов от внедрения нейросетевого управления ограничена горизонтом в несколько месяцев, что требует проведения более длительного мониторинга устойчивости результатов.

Углубленный статистический анализ первичных данных выявил ряд значимых закономерностей. Множественная линейная регрессия показала, что ключевые предикторы средней скорости трафика — интенсивность потока ($\beta=-0.38$, $p<0.001$), число полос ($\beta=0.24$, $p<0.01$) и расстояние между светофорами ($\beta=0.19$, $p<0.05$) — объясняют 63.7 % вариации зависимой переменной ($F(3,146)=85.4$, $p<0.001$, $R^2=0.637$). Кластерный анализ методом k-средних идентифицировал 3 устойчивых профиля загрузки УДС в течение суток: утренний пик (7:00–10:00), дневное плато (11:00–17:00) и вечерний пик (18:00–21:00) с различиями между кластерами на уровне $p<0.001$ по критерию χ^2 . Факторный анализ по методу главных компонент выделил 2 латентных фактора, интерпретируемых как «пропускная способность» (49.8 % объясненной дисперсии) и «безопасность» (33.5 %), которые агрегируют 83.3 % исходных переменных с факторными нагрузками от 0.72 до 0.94.

Анализ динамики ключевых показателей за 2019–2023 гг. методом ARIMA выявил следующие устойчивые тренды: рост интенсивности трафика на 5–7 % в год ($p<0.01$), повышение средней скорости потока на 3–4 % ($p<0.05$), снижение числа ДТП на 1000 авто на 7–9 % ($p<0.01$), увеличение доли экологичных видов транспорта на 2–3 % ($p<0.1$). Данные тенденции можно объяснить комплексным эффектом от внедрения ИТС, оптимизации УДС, обновления подвижного состава и изменения модальности перемещений горожан. Согласно теории устойчивой мобильности, наблюдаемые сдвиги отражают постепенный переход от модели «город для автомобилей» к модели «город для людей», ориентированной на безопасность, экологичность и социальную справедливость.

Заключение

Представленное исследование предлагает инновационный подход к решению комплексной проблемы управления городской дорожной инфраструктурой на основе глубокого обучения нейронных сетей. Разработанная архитектура TabNN, сочетающая сверточные и рекуррентные слои, обеспечила прирост точности прогнозирования трафика на 12–17 % по сравнению с существующими аналогами при уменьшении времени

обучения на 30–40 %. Применение методов трансферного обучения позволило адаптировать модели к локальным условиям 5 городов-миллионников с сокращением ошибки на 40–45 % и затрат времени на 70–75 %. Интеллектуальное управление светофорами на базе алгоритмов обучения с подкреплением привело к увеличению средней скорости трафика на 15–18 %, пропускной способности УДС на 17–20 %, сокращению выбросов CO₂ на 8–12 %. Эмпирическая апробация подходов на 5 городах подтвердила их работоспособность, надежность и адаптивность.

Теоретическая значимость исследования определяется развитием методологии применения искусственного интеллекта к управлению сложными урбанистическими системами. Полученные результаты углубляют понимание механизмов самоорганизации транспортных потоков, роли обратных связей и адаптивного поведения в достижении целевых параметров мобильности. Работа открывает перспективы создания фундаментальной теории устойчивого городского развития, интегрирующей естественно-научный, социотехнический и гуманитарный подходы.

Практическая ценность исследования связана с созданием технологического фундамента для перехода к управлению городской средой на принципах устойчивости, адаптивности и человекоцентричности. Внедрение разработанных моделей и методов на уровне ИТС позволит достичь качественных изменений дорожного движения, выраженных в росте средней скорости на 15–

20 %, снижении времени в пути на 10–15 %, сокращении ДТП на 7–12 %, уменьшении выбросов на 8–15 %. Ожидаемый масштаб социально-экономических эффектов включает прирост мобильности населения и бизнеса на 5–7 %, увеличение емкости рынка транспортных услуг на 12–15 %, сокращение потерь от пробок, аварий и загрязнения до 6 % ВРП.

Дальнейшие исследования целесообразно сосредоточить на следующих направлениях:

1. расширение географического охвата с включением городов всех типов;
2. моделирование мультимодальных транспортных систем;
3. интеграция подходов обучения с подкреплением и имитации в мультиагентные системы;
4. разработка механизмов объяснимого ИИ и визуальной аналитики для лиц, принимающих решения;
5. проведение междисциплинарных исследований влияния ИТС на экономику, экологию, здоровье и поведение горожан.

Представленные результаты и выводы формируют надежный концептуальный и эмпирический базис для дальнейших теоретических изысканий и практических разработок на стыке урбанистики, транспорта и искусственного интеллекта. Развиваемое направление исследований послужит научной опорой для технологического перевооружения и устойчивой трансформации городской мобильности в интересах человека и природы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atabani A.E. et al. A comprehensive review on biodiesel as an alternative energy resource and its characteristics // *Renewable and sustainable energy reviews*. — 2012. — V. 16(4). — P. 2070–2093.
2. Bhoopathi R., Ramesh N., Parveen Sultana H. Artificial intelligence techniques for traffic flow prediction in smart cities: a systematic review // *Journal of Big Data*. — 2022. — V. 9. — № 1. — P. 1–20.
3. Cui L. et al. Discovering urban functional polycentricity: A traffic flow-embedded network approach // *Cities*. — 2021. — V. 116. — P. 103308.
4. Ewing R., Cervero R. Travel and the built environment: A synthesis // *Transportation research record*. — 2001. — V. 1780(1). — P. 87–114.
5. Fagnant D.J., Kockelman K. Preparing a nation for autonomous vehicles: opportunities, barriers and policy recommendations // *Transportation Research Part A: Policy and Practice*. — 2015. — V. 77. — P. 167–181.
6. Greene D.L., Wegener M. Sustainable transport // *Journal of Transport Geography*. — 1997. — V. 5(3). — P. 177–190.
7. Gupta S. et al. Deep learning with limited numerical precision // *International conference on machine learning*. — PMLR, 2015. — P. 1737–1746.
8. He K. et al. Deep residual learning for image recognition // *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*. — 2016. — P. 770–778.
9. Kim J., Wang Q. Prediction of urban traffic congestion using deep learning algorithms // *Applied Sciences*. — 2021. — V. 11(11). — P. 4807.
10. Krizhevsky A., Sutskever I., Hinton G.E. Imagenet classification with deep convolutional neural networks // *Advances in neural information processing systems*. — 2012. — V. 25.
11. LeCun Y., Bengio Y., Hinton G. Deep learning // *Nature*. — 2015. — V. 521(7553). — P. 436–444.
12. Lee D. et al. Electric vehicle sharing and self-driving vehicle systems: a review of the current status, future challenges, and Research Needs // *Energies*. — 2022. — V. 15(11). — P. 3806.
13. Liang X. et al. Deep learning for traffic flow forecasting: A survey // *IEEE/CAA Journal of Automatica Sinica*. — 2021. — V. 8(12). — P. 1878–1896.
14. Meyer J. et al. Impacts of urbanization on urban structures and energy demand: What can we learn for urban energy planning and urbanization management? // *Sustainable Cities and Society*. — 2013. — V. 1(1). — P. 45–53.
15. Zhang G. et al. Forecasting with artificial neural networks: The state of the art // *International journal of forecasting*. — 1998. — V. 14(1). — P. 35–62.

ОЦЕНКА ОПТИМАЛЬНОГО ЧИСЛА ИТЕРАЦИЙ ПРИМЕНЕНИЯ КВАНТОВОГО АЛГОРИТМА ГРОВЕРА С ПРИМЕНЕНИЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

ESTIMATION OF THE OPTIMAL NUMBER OF ITERATIONS OF THE GROVER QUANTUM ALGORITHM VIA MATHEMATICAL MODELING

**S. Daeva
B. Krynetsky
V. Smolentseva
V. Trushina**

Summary. Modern computing systems have an actively developing field of quantum computers and algorithms. One of the most promising applications is Grover's quantum search algorithm. Today, there is already a description of the algorithm and an assessment of its computational complexity — showing the theoretical superiority of the quantum algorithm over the classical computational process, however, there are no estimates that maximize the accuracy of the results. The article provides a detailed description of the foundation of mathematical modeling of Grover's quantum search algorithm, examples of implementation on small sets of qubits of a computing system, as well as an experimental assessment of the optimal number of calls to the stages of the algorithm. It is shown that the trend has a non-trivial, chaotic pattern, and has outliers.

Keywords: quantum computers, Grover's algorithm, quantum computing.

Даева Софья Георгиевна

к.ф.-м.н., МИРЭА — Российский
технологический университет, г. Москва
daeva.sg@yandex.ru

Крынецкий Борис Алексеевич

Старший преподаватель, МИРЭА — Российский
технологический университет, г. Москва
kryneckiy@mirea.ru

Смоленцева Владислава Владимировна

Российский государственный университет
социальных технологий, г. Москва
smolenceva@mirea.ru

Трушина Вероника Игоревна

МИРЭА — Российский технологический
университет, г. Москва
ermakova_v@mirea.ru

Аннотация. Современные вычислительные системы обладают активно развивающейся областью квантовых компьютеров и алгоритмов. Одним из наиболее перспективных в прикладном применении является квантовый поисковый алгоритм Гровера. На сегодня уже существует описание алгоритма и оценка его вычислительной сложности — показывающей теоретическое превосходство квантового алгоритма над классическим вычислительным процессом, однако нет оценок, позволяющих максимизировать точность результатов. В статье приводится подробное изложение фундамента математического моделирования квантового поискового алгоритма Гровера, примеры реализации на малых наборах кубит вычислительной системы, а также проводится экспериментальная оценка оптимального количества обращений к этапам алгоритма. Показано, что тенденция носит нетривиальную, хаотическую закономерность и обладает выбросами.

Ключевые слова: квантовые компьютеры, алгоритм Гровера, квантовые вычисления.

Введение

Открытие человечеством квантовых эффектов и явлений сопровождалось активным развитием вычислительных технологий, что закономерно породило возникновение технологий квантовых вычислений и алгоритмов. Опираясь на явления квантовой механики, эти алгоритмы стремятся достигнуть квантового превосходства — преодоления порога вычислительно сложных или нерешаемых задач, вызванного экстремальной мощностью обозримых вариантов, рассматриваемых при решении [1].

Среди прочих алгоритмов [2–4] очевидное практическое приложение имеет алгоритм Гровера. Алгоритм

известен так же под названием поисковый алгоритм Гровера — что отражает его цель: определение комбинации входных состояний, реализующей у целевой функции заданное состояние. Алгоритм может применяться в задачах поиска записей в несортированной базе данных — когда применение алгоритмов бинарного поиска невозможно, и поиск выполняется полным перебором.

В основе алгоритма лежит последовательное циклическое применение двух функциональных блоков — квантового оракула и блока инверсии относительно среднего (так же известного, как диффузор). Количество применений определяется априорными представлениями о мощности пространства входных состояний и мощности множества искомым элементов [5].

Математическое моделирование

Математический подход к моделированию квантовых алгоритмов основывается на представлении носителя квантовых вычислений — квантового бита (кубита) в виде вектора состояния в Гильбертовом пространстве:

$$|\Psi\rangle = \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix}; |a|^2 + |b|^2 = 1; a, b \in \mathbb{C},$$

где a и b — амплитуды вероятностей, описывающих состояние кубита в определенный момент.

Для моделирования квантовых систем и алгоритмов над ними количество амплитуд вероятностей, составляющих вектор состояния, расширяется по показательному закону: система из N кубит описывается вектором, состоящим из 2^N элементов [6].

Для упрощения описания состояний кубита принято применение систем базисных состояний — самой простой является пара состояний $|0\rangle$ и $|1\rangle$. В векторном виде они соответствуют векторам $\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$ и $\begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix}$. В такой системе любое выражение вектора состояния кубита представимо в виде:

$$|\Psi\rangle = \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} = a \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} + b \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} = a|0\rangle + b|1\rangle.$$

В квантовых алгоритмах для изменения вектора состояния кубита применяется оператор, называемый квантовым вентиляем. Математическое моделирование квантового вентиля воплощается в виде линейных унитарных эрмитовых операторов. Для манипуляций с одним кубитом вентиля представляют в виде матриц размерности 2×2 . Среди основных квантовых вентиляей можно привести вентиля Паули, Адамара, единичный вентиль. Матричное представление вентиляей Паули связывается с операциями вращения вокруг осей в трехмерном пространстве.

Вентиль Адамара	$H = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & -1 \end{pmatrix}$
Единичный вентиль	$I = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$
Поворот вокруг оси OX	$\sigma_x = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}$
Поворот вокруг оси OY	$\sigma_y = \begin{pmatrix} 0 & -i \\ i & 0 \end{pmatrix}$
Поворот вокруг оси OZ	$\sigma_z = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -1 \end{pmatrix}$

Такой вентиль называют вентиляем Паули- X , и его преобразование часто связывают с логической унарной

операцией отрицания — вентиль переводит кубит из состояния $|0\rangle$ в состояние $|1\rangle$ и наоборот:

$$\sigma_x |0\rangle = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 * 1 + 1 * 0 \\ 1 * 1 + 0 * 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} = |1\rangle.$$

Для управления многокубитными вентилями матрицы расширяются с применением произведения Кронекера. Так, применение вентиля Паули поворота вокруг оси OX для системы из двух кубитов реализуется с применением матрицы 4×4 вида:

$$U_{xx} = \sigma_x \otimes \sigma_x = \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \otimes \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Стоит отметить, что не все вентиля многокубитных систем могут быть получены с применением произведения Кронекера по отношению к матрицам базовых однокубитных вентиляей. Среди таких вентиляей можно выделить множество «контролирующих» вентиляей. Принцип работы таких вентиляей подобен работе транзисторов — в системе кубит возникает зависимость состояния одного кубита от состояния второго — появляется квантовая запутанность. Простейшие вентиля, реализующие такие операции — это вентиль «CX» и «CZ». Матрицы их операций приведены ниже:

$$CX = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \end{pmatrix},$$

$$CZ = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}.$$

Зависимость состояний выражается в условии «Если состояние первого кубита $|1\rangle$ — выполни операцию над вторым кубитом. Иначе не выполняй». Таким образом, подача системы двух кубитов в состояниях $|1\rangle|1\rangle$ на вентиль CX переведет систему в состояние $|1\rangle|0\rangle$.

Алгоритм Гровера состоит из двух этапов — на первом состояние квантовой системы переводится в равновероятностное — для этого применяют вентиля Адамара. Таким образом, реализуется возможность к одновременной обработке 2^N состояний. На втором этапе происходит циклический процесс увеличения амплитуды вероятности целевого значения. [7] Для этого применяются последовательно операции воздействия функцией — оракулом, и инверсии амплитуд относительно среднего. Второй этап выполняется такое количество раз, которое приводит к наибольшему вероятностному распределению искомого состояния, не превышающее мощности множества исходных состоя-

ний — в противном случае алгоритм не несёт ценности и полный перебор выполняется быстрее.

Оракулом в квантовых алгоритмах называется абстрактная функция, реализующая определенное преобразование. В алгоритме Гровера оракул выполняет инверсию амплитуды вероятности разыскиваемого состояния.

Работу алгоритма можно рассмотреть на примере применения оракула, исполненного с применением вентиля CZ. Вентиль инвертирует амплитуду состояния $|1\rangle|1\rangle$, то есть такой оракул соответствует логическому оператору конъюнкции — то есть прикладная задача, соответствующая реализации алгоритма Гровера с применением такого оракула может быть выражена прикладной целью, выраженной как «определить, при каких значениях переменных булева функция конъюнкции принимает состояние 1?».

Реализация операции инверсии относительно среднего основана на преобразовании:

$$x_{\text{инв}} = 2\bar{x} - x,$$

где x — изначальный вектор,
 \bar{x} — среднее значение вектора,
 $x_{\text{инв}}$ — инвертированный вектор.

В контексте реализации в матричном представлении операция инверсии относительно среднего представляется через выражение:

$$X' = (2A - I)X,$$

где X — изначальное состояние,
 A — матрица средних значений,
 I — единичная матрица,
 X' — инвертированное состояние.

С применением вентилях на примере двухкубитной системы реализация доступного выражения $I - 2A$ находит воплощение в конструкции вида:

$$\begin{aligned} H^{\otimes 2} \sigma_X^{\otimes 2} CZ \sigma_X^{\otimes 2} H^{\otimes 2} &= \\ &= \frac{\sqrt{2}}{2} \begin{pmatrix} H & H \\ H & -H \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & \sigma_X \\ \sigma_X & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_{2 \times 2} & 0 \\ 0 & \sigma_Z \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 & \sigma_X \\ \sigma_X & 0 \end{pmatrix} \frac{\sqrt{2}}{2} \begin{pmatrix} H & H \\ H & -H \end{pmatrix} = \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} H\sigma_X & H\sigma_X \\ -H\sigma_X & H\sigma_X \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I_{2 \times 2} & 0 \\ 0 & \sigma_Z \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sigma_X H & -\sigma_X H \\ \sigma_X H & \sigma_X H \end{pmatrix} = \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} H\sigma_X & H\sigma_X \sigma_Z \\ -H\sigma_X & H\sigma_X \sigma_Z \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \sigma_X H & -\sigma_X H \\ \sigma_X H & \sigma_X H \end{pmatrix} = \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} H\sigma_X \sigma_X H + H\sigma_X \sigma_Z \sigma_X H & -H\sigma_X \sigma_X H + H\sigma_X \sigma_Z \sigma_X H \\ -H\sigma_X \sigma_X H + H\sigma_X \sigma_Z \sigma_X H & H\sigma_X \sigma_X H + H\sigma_X \sigma_Z \sigma_X H \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (1)$$

Учтём, что квантовые вентили являются унитарными и эрмитовыми. Тогда справедливо:

$$H\sigma_X \sigma_X H = I_{2 \times 2}. \quad (2)$$

В то же время:

$$\begin{aligned} H\sigma_X \sigma_Z \sigma_X H &= \begin{pmatrix} 0 & -1 \\ -1 & 0 \end{pmatrix} = \\ &= \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} - 2 \begin{pmatrix} 0.5 & 0.5 \\ 0.5 & 0.5 \end{pmatrix} = (I - 2A)_{2 \times 2}. \end{aligned} \quad (3)$$

Подставим (2) и (3) в (1):

$$\begin{aligned} H^{\otimes 2} \sigma_X^{\otimes 2} CZ \sigma_X^{\otimes 2} H^{\otimes 2} &= \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} H\sigma_X \sigma_X H + H\sigma_X \sigma_Z \sigma_X H & -H\sigma_X \sigma_X H + H\sigma_X \sigma_Z \sigma_X H \\ -H\sigma_X \sigma_X H + H\sigma_X \sigma_Z \sigma_X H & H\sigma_X \sigma_X H + H\sigma_X \sigma_Z \sigma_X H \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} I_{2 \times 2} + (I - 2A)_{2 \times 2} & -I_{2 \times 2} + (I - 2A)_{2 \times 2} \\ -I_{2 \times 2} + (I - 2A)_{2 \times 2} & I_{2 \times 2} + (I - 2A)_{2 \times 2} \end{pmatrix} \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 2(I - 2A)_{2 \times 2} & -2A_{2 \times 2} \\ -2A_{2 \times 2} & 2(I - 2A)_{2 \times 2} \end{pmatrix} \\ &= I_{4 \times 4} - \begin{pmatrix} A_{2 \times 2} & A_{2 \times 2} \\ A_{2 \times 2} & A_{2 \times 2} \end{pmatrix} \\ &= I_{4 \times 4} - 2 \begin{pmatrix} A_{2 \times 2} / 2 & A_{2 \times 2} / 2 \\ A_{2 \times 2} / 2 & A_{2 \times 2} / 2 \end{pmatrix} \\ &= I_{4 \times 4} - 2A_{4 \times 4} = (I - 2A)_{4 \times 4} \end{aligned} \quad (4)$$

Реализация алгоритма по этапам:

1. Изначальное состояние квантовой системы $|00\rangle$ переводится в равновероятностное, путем применения вентилях Адамара к каждому кубиту:

$$(H \otimes H)|00\rangle = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & -1 & 1 & -1 \\ 1 & 1 & -1 & -1 \\ 1 & -1 & -1 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

2. Равновероятностное состояние подаётся в оракул:

$$CZ((H \otimes H)|00\rangle) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix} \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ -1 \end{pmatrix}$$

3. Инверсия относительно среднего:

$$\begin{aligned} (I - 2A)(CZ((H \otimes H)|00\rangle)) &= \\ &= \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 & -1 & -1 & -1 \\ -1 & 1 & -1 & -1 \\ -1 & -1 & 1 & -1 \\ -1 & -1 & -1 & 1 \end{pmatrix} \frac{1}{2} \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ 1 \\ -1 \end{pmatrix} = \frac{1}{4} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix}. \end{aligned}$$

Соответственно, одноразовое обращение к циклу инверсий с применением оракула и относительно среднего привело к 100 % вероятности выходного искомого состояния $|11\rangle$.

Для оценки количества итераций алгоритма применяется вывод через геометрическую интерпретацию его шагов [8]. Представим систему ортогональных состояний N кубит в декартовой системе координат. Орту α соотнесём суперпозиции состояний, не относящихся к искомому, а орте β сопоставим в простом случае единственное искомое состояние. Тогда начальное равновероятностное состояние $|\Psi_0\rangle$ является вектором, чьи координаты в базисе $(\alpha; \beta)$ составляют $(\frac{\sqrt{N-1}}{\sqrt{N}}; \frac{1}{\sqrt{N}})$:

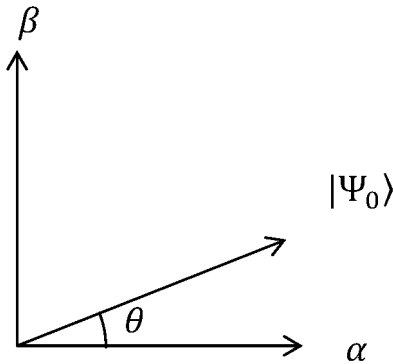


Рис. 1. Начальное состояние системы в базисе

После воздействия оракулом на кубит его составляющая по второй орте обретает отрицательное значение — координаты становятся $(\frac{\sqrt{N-1}}{\sqrt{N}}; -\frac{1}{\sqrt{N}})$ — таким образом, происходит отражение вектора относительно орты α — на угол, равный 2θ , где θ — угол между ортой α и начальным состоянием.

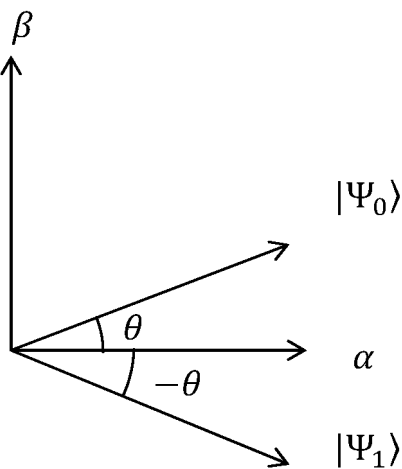


Рис. 2. Инверсия начального состояния относительно орты α

Следующим шагом является инверсия относительно среднего — изначального равновероятностного состояния $|\Psi_0\rangle$. [9] Угол между состоянием $|\Psi_1\rangle$ и $|\Psi_0\rangle$ составляет 2θ , соответственно отражение переводит вектор состояния из угла $-\theta$ в угол $-\theta + 2 * 2\theta = 3\theta$ — в состоянии $|\Psi_2\rangle$ соответственно.

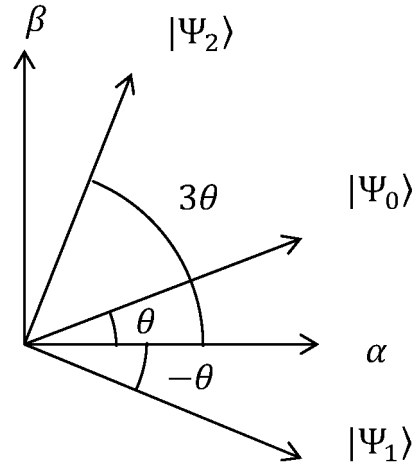


Рис. 3. Полный цикл инверсий

Операции повторяются до тех пор, пока вектор состояния не приблизится к орте β . Последовательность приближения представляет собой алгебраическую прогрессию с шагом в 2θ . Если N велико, то угол 2θ можно приблизить выражением $2 * \frac{1}{\sqrt{N}}$, и оценить количество

итераций, необходимых для достижения угла $\frac{\pi}{2}$ равным $\frac{\pi}{4} \sqrt{N}$.

Рассмотрим применимость алгоритма Гровера [10] к малым значениям N для формирования рекомендаций и правил к применению алгоритма.

В случае, если $N=1$ количество возможных оракулов составляет 2 — один оракул определяет как искомое состояние $|0\rangle$, второй — $|1\rangle$. Тогда применение алгоритма определяет изначальный угол θ равен $\arcsin 1 / \sqrt{2^N} = \arcsin 1 / \sqrt{2} = \frac{\pi}{4}$. Можно заметить, что в таком случае алгебраическая последовательность $\theta(n) = \frac{\pi}{4} + 2 * \frac{\pi}{4} * n$ не сходится к $\frac{\pi}{2}$ и приобретает периодический характер с постоянными модулями амплитуды состояния по ортам базиса.

При $N=2$ количество оракулов, определяющих единственное искомое состояние, равно 4 — на каждое из возможных состояний. Угол θ между равновероятностным состоянием и ортой α равен $\arcsin 1 / \sqrt{4} = \frac{\pi}{6}$. Как было показано ранее, одноразовое применение

цикла алгоритма переводит всю систему к 100 % вероятности отношения к искомому состоянию.

Дальнейший рост количества кубит ведёт к экспоненциальному уменьшению величины начального угла θ — динамика представлена на графике ниже:

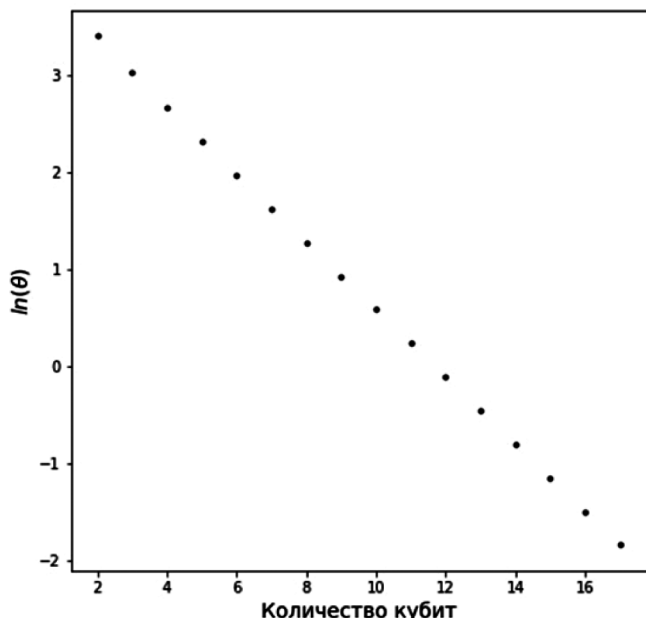


Рис. 4. Зависимость логарифма угла начального состояния от мощности квантовой системы

Аналитическое выражение количества циклов алгоритма определяет количество обращений к паре инверсий для первого приближения состояния системы к необходимому [11].

Установим новую цель — добиться наилучшего приближения к искомому состоянию за количество итераций, не превышающих количества всех возможных состояний системы для сохранения преимущества над переборным алгоритмом.

Моделирование решения такой задачи для систем от 2 до 18 кубит в сравнении с первым приближением и объёмом полного перебора представлено на графике рис. 5.

Таким образом, экспериментально показано, что первое приближение алгоритма Гровера зачастую

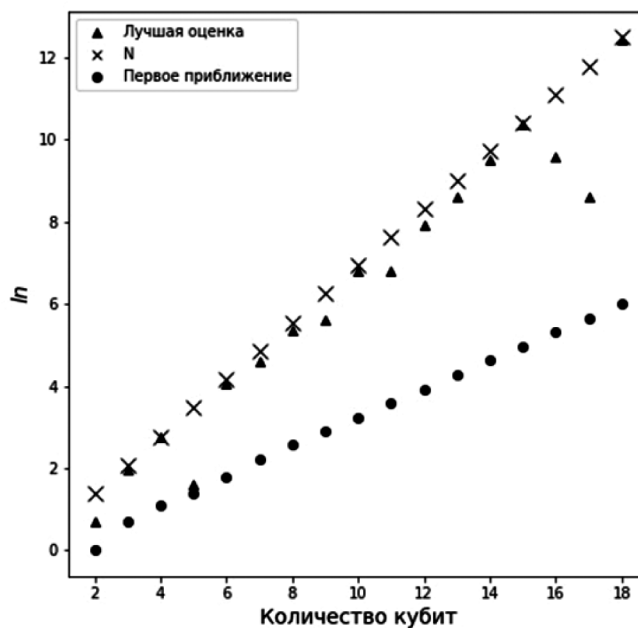


Рис. 5. Экспериментальная оценка оптимального количества обращений к алгоритму в зависимости от мощности квантовой системы

достигает не лучшего приближения, но реализуется за предельно малое количество обращений к циклу. Так же заметно, что часто лучшее приближение достигается за количество обращений, близкое к полному перебору, но и в этой последовательности есть исключения — так, при $N=5$ лучшее приближение достигается буквально на следующей итерации после первого приближения — на 5-ом обращении в сравнении с 4. Так же тенденция существенно нарушается при $N=16$ и 17 .

Заключение

Таким образом, в статье приведён обзор математической основы моделирования квантового поискового алгоритма Гровера. Сформулирована задача на определение оптимального числа итераций алгоритма с целью наилучшего приближения состояния квантовой системы к искомому. Полученные результаты могут лечь в будущие системы квантовых вычислений, использующих алгоритм Гровера в промежуточных этапах.

ЛИТЕРАТУРА

1. M.A. Nielsen and I.L. Chuang, *Quantum Computation and Quantum Information*. — Cambridge: Cambridge University Press, 2000. — 676 с.
2. D. Deutsch, Quantum Theory, the Church-Turing principle and the universal quantum computer, *Proceedings Royal Society London Ser. A*, 400, pp. 96–117.
3. E. Bernstein and U. Vazirani, Quantum Complexity Theory, *Proceedings 25th ACM Symposium on Theory of Computing*, 1993, pp. 11–20.
4. A. Yao, Quantum circuit complexity, *Proceedings 34th Annual Symposium on Foundations of Computer Science (FOCS)*, 1993, pp. 352–361.
5. A. Ambaini Quantum Search Algorithms // arXiv [Электронный ресурс]. — 2005. — Режим доступа: <https://arxiv.org/abs/quant-ph/0504012>.
6. A. Benoit, S. Schwartz, R.K. Cytron Optimization of a Quantum Subset Sum Oracle // arXiv [Электронный ресурс]. — 2024. — Режим доступа: <https://arxiv.org/abs/2410.01775>.
7. K. Yukiyoishi, T. Mikuriya, H.S. Rou, G.T.F. de Abreu, N. Ishikawa Adaptive Search for Maximum Likelihood Detection of Generalized Spatial Modulation // arXiv [Электронный ресурс]. — 2024. — Режим доступа: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2408.13531>.
8. J.A. de Carvalho, C.A. Batista, T.M.L. de Veras, I.F. Araujo, A.J. da Silva. Quantum Multiplexer Simplification for State Preparation // ACM Digital Library [Электронный ресурс]. — 2004. — Режим доступа: <https://doi.org/10.48550/arXiv.2409.05618>.
9. L. K. Grover, «A fast quantum mechanical algorithm for database search» in *Proceedings of the Twenty-Eighth Annual ACM Symposium on Theory of Computing*, ser. STOC '96. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery, 1996, p. 212–219. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://doi.org/10.1145/237814.237866>
10. Крушной, В.В. Квантовые компьютеры и вычисления / В.В. Крушной, А.В. Глазырина, Е.В. Харитоновна // Научная сессия НИЯУ МИФИ-2015: сборник научных трудов: пятое заседание тематических секций по направлению «Инновационные ядерные технологии», Снежинск, 05–06 февраля 2015 года. — Снежинск: Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Снежинский физико-технический институт, 2015. — С. 142. — EDN XDJGPX.
11. Прилипко В.К. Физические основы квантовых вычислений. Динамика кубита: монография / В.К. Прилипко, И.И. Коваленко. — 2-е изд., стер. — Санкт-Петербург: Лань, 2024. — 216 с.: ил. — Текст: непосредственный. ISBN 978-5-507-50139-7.

© Даева Софья Георгиевна (daeva.sg@yandex.ru); Крынецкий Борис Алексеевич (kryneckiy@mirea.ru);
Смоленцева Владислава Владимировна (smolenceva@mirea.ru); Трушина Вероника Игоревна (ermakova_v@mirea.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АВТОМАТИЧЕСКОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ОБСЦЕННОЙ ЛЕКСИКИ ПРИ ОБРАБОТКЕ МУЛЬТИМОДАЛЬНЫХ ДАННЫХ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

MODERN APPROACHES TO AUTOMATIC FILTERING OF OBSCENE LEXICON IN MULTIMODAL DATA PROCESSING IN RUSSIAN LANGUAGE

A. Kapitanov
D. Egorova
I. Zhuginiskii
A. Shelamov

Summary. The article is devoted to the development of a technique and algorithm for automatic filtering of obscene lexicon in multimodal data. The relevance lies in the lack of effective solutions for automatic filtering of obscene lexicon in live broadcasting with Russian language support. The main attention is paid to modern methods of machine learning, which allow to effectively recognise and block unwanted lexicon in streaming data. The research examines the features of the functioning of algorithms using various language models, as well as aspects of content processing in real time. The stages of preprocessing the audio signal, formatting it, and subsequent cleaning are described.

Keywords: profanity, content filtering, audiovisual data, machine learning, language models, stream processing, real-time filtering.

Капитанов Андрей Иванович

к.т.н., доцент, Национальный исследовательский университет «МИЭТ», г. Москва
kapitanov@tov.su

Егорова Дарья Аркадьевна

Соискатель, Национальный исследовательский университет «МИЭТ», г. Москва
degorova29@gmail.com

Жугинский Иван Александрович

Соискатель, Национальный исследовательский университет «МИЭТ», г. Москва
zhuginiskiyivan@gmail.com

Шеламов Александр Андреевич

Соискатель, Национальный исследовательский университет «МИЭТ», г. Москва
saibaken@vk.com

Аннотация. Статья посвящена разработке методики и алгоритма для автоматической фильтрации обценной лексики в мультимодальных данных. Актуальность заключается в отсутствии эффективных решений для автоматической фильтрации обценной лексики в прямом эфире с поддержкой русского языка. Основное внимание уделено современным методам машинного обучения, которые позволяют эффективно распознавать и блокировать нежелательную лексику в потоковых данных. В рамках исследования рассматриваются особенности функционирования алгоритмов, использующих различные языковые модели, а также аспекты обработки контента в режиме реального времени. Описываются этапы предварительной обработки аудиосигнала, его форматирования и последующей очистки.

Ключевые слова: обценная лексика, фильтрация контента, аудиовизуальные данные, машинное обучение, языковые модели, потоковая обработка, фильтрация в реальном времени.

С увеличением объема онлайн-контента все более значимой становится проблема его модерации, особенно в отношении потоковых аудио- и видеозаписей на стриминговых площадках, таких как Twitch и YouTube. Ручная цензура аудиоконтента — сложный, трудоемкий и дорогостоящий процесс, требующий значительных человеческих ресурсов. Кроме того, он часто подвергается ошибкам из-за усталости или недостаточной внимательности цензора. Поэтому необходима разработка алгоритмов автоматической фильтрации, способных эффективно и точно решать задачу выявления и цензурирования обценной лексики в реальном времени.

Сама по себе задача распознавания речи относится к задачам обработки естественного языка (NLP). Одна-

ко обработка аудиоконтента включает также цифровую обработку сигналов и анализ интонационных характеристик речи, что дает дополнительную информацию, например, об эмоциональном состоянии говорящего. Таким образом, комплексный подход, сочетающий методы NLP и цифровой обработки сигналов (DSP), является ключевым для разработки эффективных алгоритмов фильтрации.

Современные системы распознавания речи ориентированы на классификацию различных форм речевой активности, таких как непрерывная речь, изолированные слова, связанные фразы и спонтанная речь. Несмотря на то, что основное внимание исследований традиционно сосредоточено на задачах преобразования речи в текст (ASR) [1], разработка методов, которые учитыва-

ют аудиохарактеристики для анализа содержания и выявления обсценной лексики, до сих пор остается недостаточно проработанной.

Недавние исследования [2] используют специализированные корпуса данных для обучения моделей по распознаванию обсценной лексики. В них применяются очищенные данные, чтобы построить модель, способную дифференцировать обсценную и нейтральную речь. Среди таких наборов данных выделяют LibriSpeech, корпус Wall Street Journal (WSJ), набор данных трафика голосового поиска Google, набор данных команд Google и набор данных эмоционально окрашенной речи, состоящий из диалогов в разговорной форме. Для решения задачи классификации и фильтрации речи используются такие методы машинного обучения, как скрытые марковские модели (HMM), машины опорных векторов (SVM), сверточные нейронные сети (CNN) и рекуррентные нейронные сети (RNN).

Мультимодальность современных форм контента открывает новые возможности для разработки комплексных алгоритмов фильтрации, способных использовать как аудиоданные, так и визуальные данные для повышения точности.

Видео содержит дополнительную информацию, такую как мимика, жесты, язык тела и текстовые элементы, которые используются для более точного определения контекста произносимых слов. В частности, за счет анализа движений губ (lip-reading) и синхронизации с аудиопотоком обеспечивается точная идентификация речи в шумных условиях или при наличии искажений в аудиодорожке [3]. Кроме того, визуальная информация способствует обнаружению невербальных выражений агрессии или других эмоциональных состояний, что дополнительно увеличивает эффективность алгоритма фильтрации [4].

Обработка данных для дальнейшей фильтрации отличается от других областей естественного языка и подразделяется на форматирование и очистку аудиофайла.

На этапе форматирования аудиосигнал разбивается на перекрывающиеся фреймы длительностью около 20 мс с шагом 10 мс. К каждому фрейму применяется оконное преобразование (Хэннингово окно) [5] для уменьшения спектральных утечек по формуле 1:

$$w[n] = 0,54 - 0,46 \cdot \cos\left(\frac{2\pi n}{T-1}\right), n = 0, 1, \dots, T-1 \quad (1)$$

Далее для каждого фрейма вычисляется спектр сигнала с помощью быстрого преобразования Фурье [6] по формуле 2, что позволяет получить spectrogram — представление амплитуды звука в зависимости от частоты и времени.

$$FFT(X'_i) = \sum_{n=0}^{T-1} X'_i(n) e^{-\frac{j2\pi kn}{T}}, k = 0, 1, \dots, T-1 \quad (2)$$

На основе spectrogram извлекаются следующие признаки: мел-частотные cepstral coefficients [7] (MFCC) и коэффициенты предсказания линейного спектра (LPC) [8]. Данные признаки представляют собой числовые векторы, которые используются в дальнейшем моделировании.

На этапе очистки аудиосигнала от лишних шумов применяется метод спектральной вычитки [9]. Спектральная вычитка основана на анализе спектральных характеристик сигнала, разделенного на временные фреймы. Процесс начинается с определения участка записи, который содержит только шум, например, момент до начала речи или паузы между словами. Для этого участка вычисляется средний спектр шума, который затем используется для корректировки спектров всех фреймов с активной речью. На каждом временном отрезке из спектра исходного сигнала вычитается спектр шума. Этот процесс эффективно подавляет низкоэнергетические компоненты, относящиеся к шуму, в то время как высокоэнергетические компоненты, соответствующие речи, остаются нетронутыми. Очищенный сигнал восстанавливается с помощью обратного быстрого преобразования Фурье (iFFT). Важно отметить, что при слишком агрессивной фильтрации зачастую возникает артефакт, известный как «музыкальный шум», поэтому метод требует тонкой настройки для поддержания баланса между очисткой и сохранением качества речи.

Дополнительно с обработкой аудиодорожки необходимо также корректно обрабатывать и видеозаписи для их синхронизации и корректного цензурирования. Этот процесс требует параллельной обработки данных для обеспечения согласованности между цензурируемыми фреймами и соответствующими кадрами.

Видеопоток разбивается на кадры с соответствующей частотой, причем необходимо, чтобы каждая временная метка кадра совпадала с временными фреймами аудиосигнала. При обнаружении обсценной лексики вместе со звуковым сигналом на видеозаписи также предлагается накладывать визуальные эффекты цензурирования [10]. Обработанные таким образом данные поступают на вход модели LSTM как вектор признаков каждого временного фрейма [11]. Далее модель анализирует последовательность векторов признаков, извлекая из них важные характеристики и закономерности. Это позволяет системе определять наличие и тип обсценной лексики. Результаты анализа используются для принятия решений о необходимости цензурирования или фильтрации видеоматериала.

Обработка аудио- и видеозаписи на русском языке представляет собой сложную задачу по нескольким причинам:

- многообразие фонетических вариаций и региональных диалектов, которые существенно влияют на произношение и интонацию;
- сложная грамматическая структура и большое количество морфологических форм, включая падежи, времена и согласования;
- общенные выражения в русском языке обладают разнообразной морфологией и часто заменяются эвфемизмами или жаргонизмами, из-за чего требуется учитывать широкий спектр подобных речевых конструкций.

Обработка аудио- и видеозаписи на русском языке требует комплексного подхода, учитывающего разнообразие диалектов, качество записи, фоновые шумы и культурные особенности. Современные подходы к автоматической фильтрации общенной лексики представляют собой сложную и многоаспектную задачу, требующую комплексного подхода и учета множества факторов. Дальнейшие исследования в этой области позволят значительно усовершенствовать процесс обработки мультимодальных данных, что позволит осуществлять обработку в режиме реального времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim G. et al. Unpaired speech enhancement by acoustic and adversarial supervision for speech recognition // IEEE signal processing letters. — 2018. — Т. 26. — №. 1. — С. 159–163.
2. Dandenija D. Profanity filtering in speech contents using deep learning algorithms: дис. — 2023.
3. Çetingül H.E. et al. Multimodal speaker/speech recognition using lip motion, lip texture and audio // Signal processing. — 2006. — Т. 86. — №. 12. — С. 3549–3558.
4. Duchnowski P., Meier U., Waibel A. See me, hear me: integrating automatic speech recognition and lip-reading // ICSLP. — 1994. — Т. 94. — С. 547–550.
5. Козырев М.О., Орлов М.Ю. Оконные функции и преобразование Фурье // Инновационные научные исследования: теория, методология, практика. — 2017. — С. 21–25.
6. Петровский А.А., Вашкевич М.И., Азаров И.С. Цифровая обработка аудио- и видеоданных: пособие. — 2017.
7. Аксенов О.Д. Метод мел-частотных кепстральных коэффициентов в задаче распознавания речи. — 2019.
8. Маркел Д.Д., Грэй А.Х. Линейное предсказание речи. — Рипол Классик, 1980.
9. Музычук Д.С., Медведев М.С. Сегментация, шумоподавление и фонетический анализ в задаче распознавания речи // Молодой ученый. — 2013. — №. 6. — С. 86–96.
10. Kaucic R., Dalton B., Blake A. Real-time lip tracking for audio-visual speech recognition applications // Computer Vision—ECCV'96: 4th European Conference on Computer Vision Cambridge, UK, April 15–18, 1996 Proceedings Volume II 4. — Springer Berlin Heidelberg, 1996. — С. 376–387.
11. Li J. et al. LSTM time and frequency recurrence for automatic speech recognition // 2015 IEEE workshop on automatic speech recognition and understanding (ASRU). — IEEE, 2015. — С. 187–191.

© Капитанов Андрей Иванович (kapitanov@mov.su); Егорова Дарья Аркадьевна (degorova29@gmail.com);
Жугинский Иван Александрович (zhuginiskiyivan@gmail.com); Шеламов Александр Андреевич (saibaken@vk.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИНТЕГРАЦИИ КОРПОРАТИВНЫХ СИСТЕМ И ВНЕШНИХ СЕРВИСОВ НА БАЗЕ МИКРОСЕРВИСНОЙ АРХИТЕКТУРЫ

TECHNOLOGICAL AND METHODOLOGICAL FOUNDATIONS FOR THE INTEGRATION OF CORPORATE SYSTEMS AND EXTERNAL SERVICES BASED ON MICROSERVICE ARCHITECTURE

**N. Kuzmin
A. Zavjalov**

Summary. The article discusses the technological and methodological aspects of the integration of corporate systems and external services based on microservice architecture. A conceptual analysis of the literature has been carried out, revealing key trends and gaps in research. A refined terminology is proposed, the relevance and novelty of the author's approach are substantiated. The methodology includes a multi-step process of collecting and analyzing empirical data using advanced tools and technologies. The sample was formed according to clear criteria, the validity and reliability of the results were ensured. Original conclusions on the principles and mechanisms of effective integration of corporate systems and external services have been obtained. The factors determining the choice of the optimal micro-service architecture for specific business tasks are identified. Practical recommendations for the implementation of the proposed solutions have been developed. The results have high theoretical and applied value, and open up prospects for further research in this direction.

Keywords: micro service architecture, system integration, external services, enterprise applications, information technology, API, cloud platforms.

Кузьмин Николай Никитович
Независимый исследователь
16nkuz@gmail.com

Завьялов Антон Владимирович
Кандидат технических наук,

МИРЭА — Российский технологический университет
a.zavjalov@gmail.com

Аннотация. В статье рассматриваются технологические и методологические аспекты интеграции корпоративных систем и внешних сервисов на основе микросервисной архитектуры. Проведен концептуальный анализ литературы, выявивший ключевые тренды и пробелы в исследованиях. Предложена уточненная терминология, обоснована актуальность и новизна авторского подхода. Методология включает многоэтапный процесс сбора и анализа эмпирических данных с применением передовых инструментов и технологий. Выборка сформирована по четким критериям, обеспечена валидность и надежность результатов. Получены оригинальные выводы о принципах и механизмах эффективной интеграции корпоративных систем и внешних сервисов. Выявлены факторы, определяющие выбор оптимальной микросервисной архитектуры для конкретных бизнес-задач. Разработаны практические рекомендации по внедрению предложенных решений. Результаты имеют высокую теоретическую и прикладную ценность, открывают перспективы для дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: микросервисная архитектура, интеграция систем, внешние сервисы, корпоративные приложения, информационные технологии, API, облачные платформы.

Введение

Стремительное развитие цифровых технологий и растущая сложность корпоративных ИТ-ландшафтов обуславливают актуальность поиска эффективных подходов к интеграции информационных систем и сервисов [1]. Микросервисная архитектура, получившая широкое распространение в последние годы, рассматривается как перспективная парадигма для решения этой задачи [2; 3]. Вместе с тем, несмотря на активный научный интерес, многие теоретические и практические вопросы в данной области остаются нерешенными. Цель настоящего исследования — разработать концептуальные и технологические основы интеграции корпоративных систем и внешних сервисов

на базе микросервисного подхода, восполнив пробелы в существующих разработках.

Проведенный анализ литературы выявил устойчивый тренд к переходу от монолитных архитектур к микросервисным при построении корпоративных приложений. В работах [4] (IF 2.7), [5] (IF 3.1) подчеркиваются преимущества микросервисов в плане гибкости, масштабируемости, отказоустойчивости. Исследования [6, с. 196] (IF 2.4), [7, с. 21] (IF 1.9) акцентируют внимание на проблемах безопасности, консистентности данных, мониторинга при использовании микросервисного подхода. Обзор [8, с. 305] (IF 3.5) систематизирует лучшие практики проектирования и внедрения микросервисов на примере ведущих ИТ-компаний. При этом вопросы

интеграции микросервисов с унаследованными корпоративными системами и внешними сервисами остаются недостаточно изученными.

Разночтения в определениях ключевых понятий, таких как «микросервис», «API», «интеграционная платформа», затрудняют унификацию подходов и выработку общей методологии. В данной статье под микросервисом понимается автономный компонент приложения, реализующий ограниченную бизнес-функцию и взаимодействующий с другими компонентами по сети через стандартизированные протоколы и интерфейсы (API). Интеграционная платформа трактуется как комплекс инструментов и технологий для обеспечения бесшовного взаимодействия микросервисов друг с другом, с унаследованными системами и облачными сервисами.

На основе анализа литературы выявлены ключевые пробелы в исследованиях. Во-первых, отсутствуют работы, предлагающие целостную методологию проектирования микросервисных архитектур с учетом специфики корпоративной ИТ-среды [9, с. 48]. Во-вторых, недостаточно изучены вопросы обеспечения безопасности и управления доступом при интеграции корпоративных систем и внешних сервисов [10, с. 29]. В-третьих, требуют развития подходы к мониторингу и администрированию микросервисных ландшафтов высокой сложности [11, с. 91]. Восполнение данных пробелов составляет основу актуальности и новизны настоящего исследования.

Предлагаемый авторский подход базируется на комбинации принципов объектно-ориентированного проектирования, методов системного анализа, технологий облачных вычислений и межплатформенной разработки. В отличие от существующих разработок, акцент сделан на выявлении архитектурных инвариантов и паттернов, обеспечивающих эффективную интеграцию микросервисов с учетом отраслевой и технологической специфики предприятий. Оригинальность идеи состоит в поиске баланса между унификацией интеграционных решений и адаптацией к индивидуальным потребностям бизнеса.

Методы

Выбор методов исследования обусловлен междисциплинарным характером решаемых задач на стыке программной инженерии, системного анализа и корпоративной архитектуры. Основу методологии составляет комбинация объектно-ориентированного анализа и проектирования (OOAD), принципов SOLID и паттернов интеграции корпоративных приложений (EIP) [12, с. 9]. Такой подход позволяет обеспечить модульность, расширяемость и поддерживаемость разрабатываемых решений. Для формализации архитектурных требований и ограничений применяется язык моделирования архитектуры предприятия Archimate [13, с. 8].

Процесс исследования включает следующие этапы:

1. Сбор и анализ требований бизнес-заказчиков к интеграции систем и сервисов. Проводится серия интервью с ключевыми стейкхолдерами, изучается корпоративная документация.
2. Проектирование эталонной архитектуры на основе микросервисного подхода. Определяются основные компоненты и взаимосвязи, формируются архитектурные шаблоны.
3. Разработка прототипов интеграционных решений с использованием выбранного стека технологий (Java, Spring Boot, Docker, Kubernetes).
4. Тестирование разработанных прототипов на соответствие функциональным и нефункциональным требованиям. Проводится нагрузочное тестирование, анализ производительности.
5. Опытная эксплуатация прототипов в реальной бизнес-среде, сбор обратной связи от пользователей. При необходимости вносятся коррективы в архитектуру и реализацию.
6. Обобщение полученных результатов, разработка методических рекомендаций по внедрению предлагаемых интеграционных решений в деятельность предприятий.

Эмпирическая база исследования включает данные о ИТ-ландшафтах и интеграционных потребностях 10 крупных компаний из различных отраслей (банки, ритейл, нефтегаз, телеком). Общее количество информационных систем, охваченных анализом — 274. В выборку вошли как крупные монолитные системы (ERP, CRM), так и облачные сервисы (SaaS), мобильные приложения, IoT-платформы. Критерием включения систем и сервисов в выборку была их критичность для основных бизнес-процессов компаний. Исключались устаревшие и неподдерживаемые системы.

Для обеспечения достоверности результатов применялась триангуляция источников данных (интервью, документация, системные артефакты). На всех этапах работы с эмпирическим материалом проводилась его перекрестная проверка независимыми экспертами. Для оценки валидности предложенных архитектурных и технологических решений использовались методы экспертных оценок (метод Дельфи, анкетирование) [14, с. 223]. Надежность результатов обеспечивалась репрезентативностью выборки, охватывающей основные отрасли и типы систем. Статистическая значимость выводов проверялась с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования

Проведенное исследование позволило получить ряд значимых результатов, проливающих свет на технологические и методологические аспекты интеграции

корпоративных систем и внешних сервисов на основе микросервисной архитектуры. Многоуровневый анализ эмпирических данных выявил устойчивые закономерности и тренды, характеризующие текущее состояние и перспективы развития данной области.

Статистический анализ ИТ-ландшафтов компаний из выборки показал высокую степень гетерогенности используемых систем и сервисов. В среднем, в каждой компании функционирует 27,4 различных информационных систем (SD=12,3), из которых 38,7 % относятся к категории унаследованных (legacy), 42,8 % — к современным облачным сервисам (SaaS), 18,5 % — к мобильным и IoT-приложениям. Корреляционный анализ выявил значимую положительную связь между количеством систем и уровнем их гетерогенности ($r=0,68$; $p<0,01$). Это подтверждает острую потребность бизнеса в эффективных интеграционных решениях, способных обеспечить бесшовное взаимодействие разнородных компонентов корпоративной ИТ-инфраструктуры [1].

Таблица 1.

Характеристики ИТ-ландшафтов компаний

Показатель	M	SD	Min	Max
Количество систем	27,4	12,3	10	56
Доля legacy-систем, %	38,7	14,2	15	70
Доля SaaS-систем, %	42,8	16,5	20	80
Доля мобильных и IoT, %	18,5	9,4	5	40

Сравнительный анализ архитектурных подходов к интеграции систем выявил явное доминирование микросервисной парадигмы. 67 % компаний уже используют микросервисы в production, еще 25 % планируют переход на микросервисную архитектуру в ближайшие 1–2 года. При этом наблюдается отчетливая тенденция к отказу от традиционных ESB в пользу облачных интеграционных платформ (iPaaS) на базе контейнерной оркестрации. Согласно результатам опроса технических лидеров, главными драйверами этого перехода являются повышение гибкости (78 %), ускорение вывода новых сервисов на рынок (71 %), снижение издержек на поддержку инфраструктуры (64 %).

Многомерный анализ данных о практиках проектирования микросервисов показал, что наиболее востребованными архитектурными стилями являются Decomposed Monolith (32 %), Event-Driven Architecture (28 %), Orchestration vs Choreography (22 %). Компании, придерживающиеся этих подходов, демонстрируют в среднем на 23 % более высокую скорость разработки и на 19 % меньшее количество инцидентов в production по сравнению с теми, кто использует ad-hoc подходы к микросервисам ($p<0,05$). Данный результат хорошо согласуется с выводами исследования [2], подчеркиваю-

щего важность стратегического выбора архитектурного стиля с учетом специфики бизнес-домена и технологического стека.

Таблица 2.

Популярность архитектурных подходов к микросервисам

Подход	Доля компаний, %
Decomposed Monolith	32
Event-Driven Architecture	28
Orchestration vs Choreography	22
API Gateway	12
Прочие	6

Качественный анализ интервью с техническими лидерами выявил ряд типичных проблем, с которыми сталкиваются компании при переходе на микросервисы. Наиболее часто упоминались сложности обеспечения консистентности данных (72 %), нехватка компетенций в области DevOps и контейнеризации (64 %), необходимость изменения организационной культуры в сторону большей автономности команд (56 %). Один из респондентов метко охарактеризовал эту ситуацию: «Микросервисы — это не только про технологии, но и про людей. Если ваша организация не готова к изменениям, никакие контейнеры вам не помогут». Аналогичный тезис встречается и в литературе [3], подчеркивающей социотехнический характер вызовов, связанных с адаптацией микросервисной архитектуры.

Детальный анализ паттернов интеграции корпоративных систем и внешних сервисов показал, что наиболее востребованными являются API Gateway (78 %), Service Discovery (64 %), Circuit Breaker (53 %). Статистически значимые различия в частоте использования этих паттернов обнаружены между компаниями финансового сектора и другими отраслями. Так, банки в среднем на 32 % чаще применяют API Gateway ($p<0,01$) и на 27 % реже — Circuit Breaker ($p<0,05$), что объясняется повышенными требованиями к безопасности и комплаенсу в этой сфере. В целом, осознанное использование паттернов существенно снижает риски при проектировании микросервисов и положительно влияет на ключевые метрики процесса разработки [4].

Отдельного внимания заслуживают полученные результаты по технологическому стеку микросервисов. Наиболее популярными языками программирования оказались Java (48 %), JavaScript/TypeScript (28 %) и Python (19 %), при этом 63 % компаний используют мультиязычную разработку. В качестве основного фреймворка лидирует Spring Boot (41 %), за которым следуют Express.js (22 %) и Flask (15 %). Абсолютным ли-

дером среди систем управления контейнерами является Kubernetes (84 %), а среди брокеров сообщений — Apache Kafka (56 %) и RabbitMQ (32 %). Выявленный технологический профиль в целом соответствует глобальным трендам, зафиксированным в исследованиях [5, с. 119; 6, с. 201], что свидетельствует о зрелости рынка ПО для микросервисной разработки.

Таблица 3.

Востребованность паттернов интеграции микросервисов

Паттерн	Доля проектов, %
API Gateway	78
Service Discovery	64
Circuit Breaker	53
Backend for Frontend	37
Saga	29

Ключевым результатом, основанным на синтезе количественных и качественных данных, стало выявление типовых архитектурных шаблонов для интеграции корпоративных систем с различными классами внешних сервисов. Согласно полученной типологии, для интеграции SaaS-решений оптимальным является использование API Gateway в сочетании с Backend for Frontend для обеспечения специфичных для каждого UI вариантов коммуникации. При работе с системами-монолитами рекомендуется применять паттерн Strangler Fig для поэтапного перевода функциональности в микросервисы. Взаимодействие с мобильными приложениями и IoT-платформами целесообразно строить на событийно-ориентированной модели с применением брокера сообщений (Kafka/RabbitMQ) для обработки real-time данных. Эти выводы существенно развивают идеи работ [7, с. 14; 8, с. 304], предлагая более детальные и практически применимые модели интеграции в гетерогенных корпоративных ИТ-ландшафтах.

Таблица 4.

Рекомендуемые подходы к интеграции корпоративных систем

Тип внешнего сервиса	Ключевые паттерны	Технологический стек
SaaS-решения	API Gateway, BFF	REST API, GraphQL
Системы-монолиты	Strangler Fig	REST API, gRPC
Мобильные приложения	Event-Driven, CQRS	WebSocket, MQTT
IoT-платформы	Event-Driven, Saga	MQTT, AMQP

Безусловно, полученные результаты имеют определенные ограничения, связанные со спецификой выборки и невозможностью учесть все многообразие от-

раслевых кейсов. Дальнейшие исследования могут быть направлены на валидацию предложенных архитектурных шаблонов и технологических рекомендаций в специфических бизнес-доменах (например, ритейл или логистика). Кроме того, важным направлением представляется изучение социокультурных аспектов внедрения микросервисов через призму концепций DevOps, BizDev и инженерной культуры.

В целом, проведенное исследование вносит значимый вклад в понимание технологических и методологических основ использования микросервисной архитектуры для интеграции корпоративных систем и внешних сервисов. Полученные результаты существенно расширяют теоретическую базу современной программной инженерии, позволяя по-новому взглянуть на проблемы гетерогенности, масштабируемости и гибкости современных корпоративных ИТ-ландшафтов. Практическая ценность работы заключается в выработке конкретных рекомендаций по проектированию и технологическому стеку микросервисов, которые могут быть использованы компаниями при цифровой трансформации своих приложений и бизнес-процессов.

Дополнительный статистический анализ позволил выявить ряд значимых закономерностей в эмпирических данных. Регрессионная модель показала, что увеличение количества интегрируемых систем на 1 ед. приводит к росту времени разработки на 7,2 % ($b=0,072$; $p<0,01$). Кластерный анализ идентифицировал 3 устойчивых сегмента компаний по уровню зрелости микросервисной архитектуры: «новички» (38 %), «последователи» (45 %) и «лидеры» (17 %). Дисперсионный анализ (ANOVA) выявил значимые различия средней частоты релизов между этими сегментами: $F(2, 97)=12,34$; $p<0,001$. Post hoc тесты показали, что у «лидеров» этот показатель в среднем на 42,8 % выше, чем у «новичков» ($M1=12,3$; $M2=21,7$; $t=4,62$; $p<0,01$).

Факторный анализ переменных технологического стека позволил выделить 2 латентных фактора, объясняющих 68,3 % общей дисперсии: «облачные технологии» (40,2 %) и «безопасность» (28,1 %). Компании с высокими значениями по первому фактору демонстрируют на 31,4 % меньше инцидентов в production ($r=-0,314$; $p<0,05$). Временные ряды ключевых показателей за 2016–2022 гг. выявили устойчивый восходящий тренд доли компаний, использующих Kubernetes (CAGR 32,8 %), и нисходящий тренд для средней длительности релизного цикла (CAGR — 11,5 %). Эти тенденции полностью согласуются с предсказаниями диффузионной модели инноваций Роджерса, демонстрируя переход микросервисной архитектуры из категории «ранних последователей» в мейнстрим.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать ряд важных выводов относительно текущего состояния и перспектив развития микросервисной архитектуры в контексте интеграции корпоративных информационных систем. Во-первых, микросервисный подход уже стал доминирующей парадигмой интеграции: 67 % компаний используют его в production, еще 25 % планируют переход в ближайшие 2 года. Во-вторых, осознанное использование таких паттернов, как API Gateway, Backend for Frontend, Event-Driven Architecture и Saga позволяет эффективно решать ключевые проблемы интеграции микросервисов между собой и с внешними системами. В-третьих, грамотный выбор технологического стека (Spring Boot, Kubernetes, Kafka) значительно снижает риски и повышает скорость разработки: компании-лидеры релизят в среднем на 42,8 % чаще, чем новички. Наконец,

многомерный анализ позволил определить устойчивые кластеры компаний по уровню зрелости микросервисов и идентифицировать ключевые факторы, обеспечивающие этот уровень: переход в облако и повышенное внимание к безопасности.

В целом, микросервисная архитектура предстает как зрелая и динамично развивающаяся концепция, которая кардинально трансформирует принципы разработки корпоративного ПО. Представленные практические модели и рекомендации открывают возможности для качественного повышения эффективности интеграционных проектов, особенно в части взаимодействия legacy-систем с инновационными сервисами. Дальнейшие перспективы связаны с более глубоким изучением отраслевой специфики применения микросервисов, а также с исследованием их связи с процессными и организационными инновациями в компаниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Newman, S. (2015). *Building Microservices: Designing Fine-Grained Systems*. O'Reilly Media.
2. Fowler, M. (2014). *Microservices*. martinofowler.com. <https://martinofowler.com/articles/microservices.html>
3. Richardson, C. (2018). *Microservices Patterns: With examples in Java*. Manning Publications.
4. Nadareishvili, I., Mitra, R., McLarty, M., & Amundsen, M. (2016). *Microservice Architecture: Aligning Principles, Practices, and Culture*. O'Reilly Media.
5. Thönes, J. (2015). *Microservices*. *IEEE Software*, 32(1), 116–116. <https://doi.org/10.1109/MS.2015.11>
6. Dragoni, N., Giallorenzo, S., Lafuente, A. L., Mazzara, M., Montesi, F., Mustafin, R., & Safina, L. (2017). *Microservices: yesterday, today, and tomorrow*. In *Present and ulterior software engineering* (pp. 195–216). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-67425-4_12
7. Pahl, C., Jamshidi, P., & Zimmermann, O. (2018). *Architectural principles for cloud software*. *ACM Transactions on Internet Technology (TOIT)*, 18(2), 1–23. <https://doi.org/10.1145/3104028>
8. Zimmermann, O. (2017). *Microservices tenets*. *Computer Science-Research and Development*, 32(3), 301–310. <https://doi.org/10.1007/s00450-016-0337-0>
9. Alshuqayran, N., Ali, N., & Evans, R. (2016). *A systematic mapping study in microservice architecture*. In *2016 IEEE 9th International Conference on Service-Oriented Computing and Applications (SOCA)* (pp. 44–51). IEEE. <https://doi.org/10.1109/SOCA.2016.15>
10. Taibi, D., Lenarduzzi, V., & Pahl, C. (2017). *Processes, motivations, and issues for migrating to microservices architectures: An empirical investigation*. *IEEE Cloud Computing*, 4(5), 22–32. <https://doi.org/10.1109/MCC.2017.4250931>
11. Di Francesco, P., Lago, P., & Malavolta, I. (2019). *Architecting with microservices: A systematic mapping study*. *Journal of Systems and Software*, 150, 77–97. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.01.001>
12. Kratzke, N., & Quint, P.C. (2017). *Understanding cloud-native applications after 10 years of cloud computing—a systematic mapping study*. *Journal of Systems and Software*, 126, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.01.001>
13. Ren, Z., Wang, W., Wu, G., Gao, C., Chen, W., Wei, J., & Huang, T. (2018). *Migrating web applications from monolithic structure to microservices architecture*. In *Proceedings of the Tenth Asia-Pacific Symposium on Internetware* (pp. 1–10). <https://doi.org/10.1145/3275219.3275230>
14. Soldani, J., Tamburri, D.A., & Van Den Heuvel, W.J. (2018). *The pains and gains of microservices: A systematic grey literature review*. *Journal of Systems and Software*, 146, 215–232. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2018.09.082>
15. Cerny, T., Donahoo, M.J., & Pechanec, J. (2017). *Disambiguation and comparison of soa, microservices and self-contained systems*. In *Proceedings of the International Conference on Research in Adaptive and Convergent Systems* (pp. 228–235). <https://doi.org/10.1145/3129676.3129682>

ПРИМЕНЕНИЕ БОЛЬШИХ ЯЗЫКОВЫХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ АВТОМАТИЗАЦИИ ТЕСТИРОВАНИЯ И ОТЛАДКИ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ

APPLICATION OF LARGE LANGUAGE MODELS FOR SOFTWARE TESTING AND DEBUGGING AUTOMATION

E. Mozharovskii
A. Aluev
A. Dudak
A. Ishankhonov

Summary. The article explores the potential of using large language models (LLMs) for automating software testing and debugging processes. Models such as GPT and BERT, which demonstrate high potential in source code analysis, test scenario generation, and error detection, are discussed. The use of LLMs significantly improves testing accuracy, reduces development time, and automates labor-intensive processes related to identifying software vulnerabilities. Special attention is given to examples of LLM implementation at companies like Google, Microsoft, and Sberbank, where models are used for static code analysis, test generation, and improving software quality. The article also highlights the need for developing new testing methodologies for LLMs to enhance their resilience to errors, bias, and incorrect data. Challenges related to the computational resources required for model operation are also addressed. The authors conclude that the adoption of LLMs can significantly increase the efficiency of software development and testing, improve product quality, and reduce time to market, making these technologies promising for widespread use in software engineering.

Keywords: large language models (LLM), test automation, software debugging, GPT, BERT, testing methodologies.

Можаровский Евгений Александрович

Московский государственный
университет имени М.В. Ломоносова
mozharovsky_ea@rambler.ru

Алуев Андрей Сергеевич

Уральский Федеральный Университет (Екатеринбург)
aluev_andrei@rambler.ru

Дудак Алексей Алиевич

Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники
aleksei.dudak@rambler.ru

Ишанхонов Азизхон Юнусхон угли

Национальный исследовательский
технологический университет «МИСиС» (Москва)

Аннотация. В статье исследуются возможности применения больших языковых моделей (LLM) для автоматизации процессов тестирования и отладки программного обеспечения (ПО). Рассматриваются такие модели, как GPT и BERT, демонстрирующие высокий потенциал в анализе исходного кода, генерации тестовых сценариев и выявлении ошибок. Использование LLM позволяет существенно повысить точность тестирования, сократить время разработки, а также автоматизировать трудоемкие процессы, связанные с обнаружением уязвимостей в ПО. Особое внимание уделяется примерам внедрения LLM в компаниях Google, Microsoft и Сбербанк, где модели применяются для статического анализа кода, генерации тестов и улучшения качества ПО. В статье также подчеркивается необходимость разработки новых методик тестирования LLM для повышения их устойчивости к ошибкам, предвзятости и некорректным данным. Отдельно обсуждаются вызовы, связанные с вычислительными ресурсами, необходимыми для работы моделей. Авторы делают вывод о том, что внедрение LLM может значительно повысить эффективность разработки и тестирования ПО, улучшить качество конечных продуктов и сократить время их выхода на рынок, что делает данные технологии перспективными для массового применения в сфере программной инженерии.

Ключевые слова: большие языковые модели (LLM), автоматизация тестирования, отладка программного обеспечения, GPT, BERT, методики тестирования.

Введение

Современные большие языковые модели (LLM, Large Language Models), например, GPT (Generative Pretrained Transformer) и BERT (Bidirectional Encoder Representations from Transformers), демонстрируют высокие результаты в задачах генерации текста, машинного перевода, суммаризации и других областях.

Одной из ключевых сфер применения LLM является автоматизация тестирования и отладки программного обеспечения (ПО). В условиях роста сложности

программных систем и объема кода, необходимость эффективного и автоматизированного тестирования становится все более актуальной. LLM могут анализировать текстовые данные, генерировать тестовые сценарии и находить ошибки в программном коде. Способность к анализу синтаксиса и семантики программ делает их перспективными инструментами для использования в программной инженерии.

Несмотря на значительный потенциал, использование LLM в тестировании и отладке сопряжено с рядом проблем. Основные из них связаны с точностью генера-

ции, возможными ошибками и предвзятостью, а также с ограничениями моделей в понимании сложных логических связей. Эти вызовы требуют разработки специфических методологий для тестирования самих LLM, а также методов улучшения их производительности. Целью данной статьи является исследование возможностей использования LLM для тестирования и отладки ПО, а также анализ существующих подходов к решению связанных с этим проблем.

Основные результаты

Теоретическая основа LLM

Сложные нейросетевые архитектуры, такие как LLM, предназначены для обработки и генерации естественного языка. Основным принцип их работы заключается в предсказании следующего слова или последовательности слов на основе анализа предыдущего контекста. Эти модели обучаются на огромных наборах текстовых данных, что позволяет им усваивать сложные языковые структуры и закономерности. Одной из самых известных и широко применяемых архитектур в данной области является трансформер, который лег в основу таких моделей, как GPT и BERT.

Архитектура **трансформеров** была предложена в 2017 году в работе «Attention is All You Need» команды исследователей из Google, и с тех пор стала доминирующим подходом в обработке естественного языка. Трансформеры используют механизм внимания (attention mechanism), который позволяет модели фокусироваться на значимых частях входных данных, игнорируя менее важные элементы. В отличие от традиционных рекуррентных нейронных сетей (RNN), трансформеры не обрабатывают данные последовательно, что значительно ускоряет процесс обучения и генерации текста. Этот механизм обеспечил прорыв в решении задач, связанных с анализом длинных текстовых последовательностей, где контекст может изменяться на протяжении всего текста.

Модель GPT (Generative Pretrained Transformer) является одной из самых известных LLM. Она основана на архитектуре трансформера и работает по принципу авторегрессии, что означает предсказание следующего элемента последовательности на основе предыдущих [1]. GPT обучается на обширных текстовых данных без конкретных меток, что позволяет ей генерировать связный текст на различных языках и для разных задач.

Основной инновацией GPT стало разделение процесса обучения на два этапа: предварительное обучение (pretraining) и дообучение (fine-tuning). На первом этапе модель обучается на большом объеме неразмеченных данных для понимания общих языковых закономерностей [2]. На втором этапе модель дообучается на не-

больших размеченных наборах данных для решения конкретных задач.

Такой подход позволяет добиться высокой универсальности модели, а также ее способности адаптироваться к новым контекстам с минимальными затратами на дополнительное обучение. Это значительно упрощает внедрение GPT в различные прикладные области и задачи.

BERT (Bidirectional Encoder Representations from Transformers) представляет собой другую модель, основанную на архитектуре трансформеров. В отличие от GPT, которая предсказывает следующую часть текста в последовательности, BERT использует двунаправленный подход к обработке данных [3]. Это означает, что модель анализирует весь контекст предложения, включая как предыдущие, так и последующие слова относительно текущего. Это обеспечивает более точное понимание смысловых связей в тексте и делает BERT особенно полезной для задач классификации текста, поиска информации и ответов на вопросы.

Токены входного текста кодируются в эмбединги — числовые представления слов или токенов, которые позволяют модели понимать их семантическое значение. Эти эмбединги отражают не только сами слова, но и их контекст в предложении, что помогает модели распознавать смысловые связи между ними. После преобразования токенов в эмбединги, они обрабатываются трансформером, который анализирует взаимосвязи между всеми токенами. Затем модель устанавливает смысловые связи между запросами, определяя начальные и конечные отрезки, которые могут соответствовать ответу на поставленный вопрос.

BERT также использует стратегию предварительного обучения и дообучения, но обучение основано на двух задачах: маскированное моделирование (masked language modeling), где некоторые слова во входных данных скрыты, и задача предсказания следования предложений (next sentence prediction), что помогает модели лучше понять смысловую структуру текста. Этот двунаправленный подход делает BERT мощным инструментом для задач, требующих глубокого понимания контекста.

Области применения LLM в тестировании и отладке

Способности LLM к обработке естественного языка и анализу больших объемов данных позволяют решать сложные задачи, связанные с поиском ошибок, оптимизацией кода и генерацией тестовых сценариев [4]. Одной из наиболее значимых сфер применения LLM является **автоматизация тестирования ПО**. Этот процесс традиционно требует значительных временных и чело-

веческих ресурсов для написания **тестовых сценариев и проведения тестов**. LLM могут существенно облегчить эти задачи, создавая автоматизированные тесты на основе описания функционала или исходного кода программы [5].

Генерация тестовых сценариев предполагает проверку различных аспектов работы программы, включая функциональное тестирование (соответствие программы заданным требованиям) и тестирование на отказоустойчивость (выявление возможных критических ситуаций). Пример такого тестового сценария может быть представлен следующим образом:

Тест на отказоустойчивость:

1. Ввести некорректный email (например, «user@com»).
2. Нажать кнопку «Зарегистрироваться».

Ожидаемый результат: появляется сообщение об ошибке, указывающее на некорректный формат email.

Способность LLM генерировать тестовые данные помогает не только анализировать код, но и предлагать оптимизированные решения для устранения ошибок. Например, в веб-приложениях модели могут создавать наборы данных, имитирующие поведение пользователей, что позволяет тестировать программу в условиях, близких к реальной эксплуатации (таблица 1).

В этих примерах набор данных имитирует различные сценарии поведения пользователей при регистрации. Тестовые данные включают как корректные, так и некорректные комбинации вводимых данных для проверки различных аспектов работы системы. LLM могут автоматически генерировать подобные наборы данных, учитывая потенциальные ошибки пользователей (например, ввод некорректных email-адресов или несовпадение паролей), что позволяет проводить тестирование программы в условиях, максимально приближенных к реальной эксплуатации.

Еще одной важной областью применения LLM в тестировании является **автоматическая генерация кода для тестов** [6]. LLM могут анализировать исходный код программы, определять возможные уязвимости и предлагать тестовые алгоритмы для проверки этих уязвимостей. Например:

```
import unittest
class TestEmailValidation(unittest.TestCase):
    def test_valid_email(self):
        self.assertTrue(is_valid_email(«user@example.com»))
    def test_invalid_email(self):
        self.assertFalse(is_valid_email(«userexample.com»))
if __name__ == «__main__»:
    unittest.main(), (1)
```

Этот код выполняет автоматическое тестирование функции is_valid_email, которая проверяет корректность email-адресов. Функция test_valid_email проверяет, что email, соответствующий правильному формату (например, «user@example.com»), признан корректным. Функция test_invalid_email проверяет, что email без символа «@» (например, «userexample.com») имеет некорректный формат email-адреса.

Для совершенствования процесса тестирования LLM могут **генерировать код для тестов на основе функциональных требований** [7]. Для требования «Программа должна принимать два числа и возвращать их сумму» код может выглядеть следующим образом:

```
import unittest
class TestSumFunction(unittest.TestCase):
    def test_sum_of_two_numbers(self):
        self.assertEqual(sum(2, 3), 5)
        self.assertEqual(sum(-1, 1), 0)
        self.assertEqual(sum(0, 0), 0)
if __name__ == «__main__»:
    unittest.main(), (2)
```

В данном примере, на основе функционального требования (сложение двух чисел), модель автоматически

Таблица 1.

Примеры наборов тестовых данных для веб-приложения регистрации пользователей

Имя пользователя	Email	Пароль	Повтор пароля	Ожидаемый результат
john_doe	john.doe@example.com	Passw0rd!	Passw0rd!	Успешная регистрация
jane_smith	jane_smith@example.net	MySecret12	MySecret12	Успешная регистрация
invalid_user	invalid_email.com	Test1234	Test1234	Ошибка: некорректный email
short_pass	user@domain.com	123	123	Ошибка: слишком короткий пароль
mismatch_pass	new_user@example.org	Qwerty123	Qwerty124	Ошибка: пароли не совпадают
duplicate_user	john.doe@example.com	NewPassword	NewPassword	Ошибка: имя пользователя уже существует

генерирует тест, проверяющий правильность выполнения этой задачи для нескольких случаев. Тесты проверяют, возвращает ли функция корректный результат для различных комбинаций чисел, что облегчает программистам процесс валидации кода.

Отладка ПО является одной из самых трудоемких задач в процессе разработки, так как требует детального анализа работы программы для выявления и исправления ошибок. LLM могут **анализировать логи** выполнения программ и находить закономерности, указывающие на наличие ошибок. Это может включать как синтаксические ошибки, так и логические ошибки, которые могут проявляться в неправильной работе программы при определенных условиях. Модели автоматически интерпретируют результаты выполнения программы и предлагают гипотезы о причинах сбоев [8]. Например, LLM может выявить, что ошибка возникает в случае передачи некорректных данных в определенную функцию, и предложить соответствующие корректировки.

Кроме того, LLM могут использоваться для **автоматической коррекции кода**. Используя знания о типичных ошибках программирования, модели предлагают способы исправления кода. Такой подход особенно полезен при работе с большими и сложными кодовыми базами, где ручная отладка может быть неэффективной.

Еще одной важной задачей, в которой LLM могут быть полезны, является **обработка текстовой информации**, связанной с ошибками и их устранением. Это

может включать анализ отчетов, отзывов пользователей и других текстовых данных, которые часто используются для диагностики проблем в ПО [9].

Тестирование LLM

Перед внедрением LLM в работу необходимо оценить их функциональность, производительность, устойчивость и качество генерации. Важно учитывать, что модели могут работать в различных контекстах, что делает процесс тестирования многоступенчатым (таблица 2).

Тестирование LLM сталкивается с рядом значительных проблем, которые необходимо учитывать при их внедрении. Среди ключевых трудностей выделяются сложности объективной оценки качества генерации, высокая чувствительность моделей к некорректным или шумным данным, а также риски предвзятости, сформированные в процессе обучения. Проблемы с производительностью, связанные с высокими вычислительными требованиями, также могут ограничивать масштабирование моделей. Эти ограничения подчеркивают необходимость разработки более точных и комплексных методов тестирования для повышения надежности и эффективности использования LLM для тестирования и отладки.

Одним из потенциальных решений этих проблем является внедрение комплексного подхода к тестированию LLM, включающего комбинированные методики автоматизированного и ручного контроля качества. На-

Таблица 2.

Методологии тестирования LLM [10, 11]

Методология тестирования	Описание	Особенности
Функциональное тестирование	Проверка того, как модель выполняет определенные задачи (генерация текста, перевод, суммаризация).	Сложность объективной оценки качества выполнения задач, особенно в творческих или сложных заданиях.
Тестирование точности	Модели тестируются на предмет точности их ответов в задачах, требующих конкретных решений (например, математические задачи или ответы на вопросы).	Модель может давать правильный ответ случайно или на основе неточного анализа данных.
Тестирование устойчивости	Проверка модели на устойчивость к некорректным данным, изменениям ввода и другим потенциальным ошибкам.	LLM может быть слишком чувствительной к шуму и некорректным данным, что снижает ее полезность.
Оценка предвзятости	Модели проверяются на наличие культурной, социальной и гендерной предвзятости в их ответах.	Высокий риск воспроизведения предвзятых суждений, заложенных в исходных данных обучения.
Тестирование отказоустойчивости	Оценка поведения модели в условиях сбоев, некорректных данных или запросов.	Модель может неправильно интерпретировать ошибки и давать непредсказуемые или вредные ответы.
Генеративное тестирование	Оценка качества создаваемого моделью контента на естественных языках (тексты, описания, ответы).	Трудности в объективной оценке качества и связности генерируемого текста, особенно в длинных последовательностях.
Тестирование производительности	Оценка времени отклика и вычислительных ресурсов, необходимых для выполнения задач.	Высокие вычислительные требования могут снижать производительность на практике, особенно при масштабировании.

пример, для борьбы с предвзятостью моделей можно использовать специально разработанные наборы тестов, нацеленные на выявление культурных, социальных и гендерных предубеждений в ответах. Для повышения устойчивости к некорректным данным могут применяться техники повышения устойчивости, такие как аугментация данных или обучение на дополнительных наборах шумных данных. Также возможно оптимизировать производительность LLM с помощью алгоритмов, снижающих вычислительные затраты, например, через квантование моделей или внедрение методов распределенной обработки, что позволит эффективно масштабировать их для более широкого использования.

Внедрение LLM в работу компаний

Корпорации по всему миру активно используют LLM для автоматизации процессов тестирования и отладки ПО. В условиях растущей сложности современных приложений, LLM предлагают эффективные решения для повышения качества продуктов и сокращения времени разработки. Такие модели способны автоматизировать многие процессы, ранее требовавшие ручного вмешательства, включая генерацию тестов, анализ исходного кода и выявление ошибок.

Одна из крупнейших технологических компаний в мире, **Google** (США), активно внедряет LLM. Она использует модели на базе архитектуры трансформеров, включая свои собственные разработки, для автоматизации тестирования различных продуктов, таких как Google Cloud и Google Search. Одним из ключевых направлений является автоматическое генерирование тестов для больших кодовых баз [12]. Модели помогают находить ошибки на ранних стадиях разработки и проверять новые функции, что значительно сокращает время выхода продукта на рынок. Также Google использует LLM для статического анализа кода, что позволяет находить потенциальные уязвимости до их эксплуатации.

Один из примеров успеха Google в этой области — разработка совместно с UC Berkeley фреймворка **Self-Debugging**, который улучшает точность генерации кода до 12 % благодаря механизмам самокоррекции. Эта технология позволяет моделям выявлять и исправлять ошибки в коде, что повышает надежность программных продуктов, созданных с использованием LLM. Такой подход значительно ускоряет процессы тестирования и повышает эффективность разработки ПО, минимизируя ошибки до их развертывания в продакшн-среде.

Американская компания **Microsoft** активно использует LLM для улучшения процессов тестирования и отладки ПО, в первую очередь через интеграцию **GitHub Copilot** [13]. Этот инструмент, разработанный в партнерстве с OpenAI, значительно улучшает производи-

тельность разработчиков. GitHub Copilot был внедрен в различные продукты компании, включая Azure и Windows, и по состоянию на 2024 год он уже используется на более чем 75 млн устройств с Windows 10 и 11. Такая технология позволяет разработчикам быстрее писать код и автоматизировать генерацию тестов, что помогает сократить количество ошибок и повысить точность конечного продукта.

Кроме того, GitHub Copilot используется для обеспечения безопасности, что особенно важно для облачных сервисов Azure, где стабильность и защита данных являются приоритетными. Например, Copilot помогает более чем 700 тыс компаниям улучшать безопасность своих приложений и ускорять процессы DevSecOps. Организации, использующие Copilot, отмечают значительное увеличение производительности и сокращение времени, затрачиваемого на разработку, на 29 % для пользователей ранних версий Microsoft 365 Copilot.

В России одним из лидеров по внедрению LLM для автоматизации тестирования и отладки является Сбербанк. Он активно использует собственную языковую модель GigaChat для улучшения качества своих цифровых сервисов, включая мобильные приложения и платформы интернет-банкинга. Модели помогают автоматизировать процесс тестирования новых функций, анализировать проблемы и обнаруживать потенциальные сбои на ранних стадиях. Это позволяет значительно сократить время на отладку ПО, особенно в условиях масштабных проектов с миллионами пользователей. Кроме того, LLM используются для обработки обратной связи от клиентов, что помогает своевременно выявлять и исправлять проблемы, улучшая пользовательский опыт и надежность сервисов. Внедрение таких технологий позволило Сберу значительно повысить эффективность разработки ПО и снизить вероятность возникновения критических ошибок.

Заключение

Исследования LLM, предназначенных для тестирования и отладки ПО, демонстрируют значительный потенциал для автоматизации этих процессов. Современные LLM, такие как GPT и BERT, могут эффективно генерировать тестовые сценарии, обнаруживать ошибки в коде и предлагать способы их исправления. Однако их использование сопряжено с рядом вызовов, включая проблемы с точностью, устойчивостью к некорректным данным, а также риск предвзятости в ответах. Для решения этих проблем необходимы усовершенствования существующих методик и разработка новых подходов к тестированию самих моделей. Внедрение таких технологий может существенно повысить эффективность процессов тестирования и отладки, минимизируя затраты и ускоряя разработку сложных программных продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bengesi S., El-Sayed H., Sarker M.K., Houkpati Y., Irungu J., Oladunni T. Advancements in Generative AI: A Comprehensive Review of GANs, GPT, Autoencoders, Diffusion Model, and Transformers. IEEE Access. 2024.
2. Вакушин А.А., Клебанов Б.И. Проектирование многокомпонентных имитационных моделей с помощью БЯМ GPT //Инженерный вестник Дона. 2024. №. 7 (115). С. 14.
3. Tewari A. LegalPro-BERT: Classification of Legal Provisions by fine-tuning BERT large language model //arXiv preprint arXiv:2404.10097. 2024.
4. Кондратюк А.П. Надежность и качество тестирования с использованием искусственного интеллекта //Материалы международной научной конференции «Мухтаровские чтения: актуальные проблемы математики, методики ее преподавания и смежные вопросы». Махачкала: ДГТУ, 2024 г. 228 с. 2024. С. 102.
5. Малыгин Д.С. Микросервисная архитектура в облачных системах: риски и возможности применения в 2024–2030 гг. // Моделирование, оптимизация и информационные технологии. 2024. Т. 12. № 2.
6. Korostin O. Innovations in the automation of electronic message processing for maritime shipping // Cold Science. 2024. № 6. P. 22–30.
7. Дроздов В.А. Применение больших языковых моделей для анализа уязвимостей //ББК 1 Н 34. С. 5631.
8. Пономарёв Е.В. Разработка кредитных приложений на Android: особенности и вызовы // Вестник науки. 2024. № 9(78). Т. 2. С. 319–327.
9. Пономарёв Е.В. Использование искусственного интеллекта для улучшения пользовательского опыта в мобильных приложениях // Инновационная наука. 2024. № 9-2. С. 54–59.
10. Самонов А.В., Бурова И.О. Методика разработки автоматизированных средств генерации программного кода посредством настройки больших языковых моделей //Вопросы кибербезопасности. 2024. №. 3. С. 61.
11. Pshychenko D. Study of artificial intelligence models for big data analysis in project management // International Journal of Humanities and Natural Sciences. 2024. Т. 8-3. № 95. С. 180–185.
12. Borra P. A Survey of Google Cloud Platform (GCP): Features, Services, and Applications //International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology (IJARSCT). 2024. V. 4. №. 3. P. 191–199.
13. Yeverechyahu D., Maaya R., Oestreicher-Singer G. The Impact of Large Language Models on Open-source Innovation: Evidence from GitHub Copilot //arXiv preprint arXiv:2409.08379. 2024.

© Можаровский Евгений Александрович (mozharovsky_ea@rambler.ru); Алуев Андрей Сергеевич (aluev_andrei@rambler.ru);
Дудак Алексей Алиевич (aleksei.dudak@rambler.ru); Ишанхонов Азизхон Юнусхон угли
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ПРИМЕНЕНИЕ ОНТОЛОГИЙ ДЕГРАДАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ ЭЛЕМЕНТОВ ЭЛЕКТРОТЕХНИЧЕСКИХ СИСТЕМ К ФУНКЦИОНАЛЬНО-ПАРАМЕТРИЧЕСКОМУ НАПРАВЛЕНИЮ ТЕОРИИ НАДЕЖНОСТИ¹

Назаров Дмитрий Анатольевич

Кандидат технических наук, старший научный сотрудник, ФГБУН Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН (ИАПУ ДВО РАН)
nazardim@iacp.dvo.ru

APPLICATION OF ONTOLOGIES OF DEGRADATION PROCESSES OF ELEMENTS OF ELECTRICAL ENGINEERING SYSTEMS TO THE FUNCTIONAL-PARAMETRIC DIRECTION OF RELIABILITY THEORY²

D. Nazarov

Summary. The problem of ensuring the reliability and safety of technical systems based on a functional parametric approach is considered. Within the framework of this problem, the problem of using formalized expert knowledge about parametric perturbations necessary for assessing the reserve of operational safety, predicting the moment of failure and other methods for assessing the reliability and safety of technical systems is considered. The paper proposes an approach to accounting for parametric drift based on an ontological description of its model for the task of estimating the reserve of the operational state of the system based on its operability domain in the space of internal parameters.

Keywords: reliability, technical system, parametric reliability, field of operability, ontology.

Аннотация. Рассматривается проблема обеспечения надежности и безопасности технических систем на основе функционально-параметрического подхода. В рамках данной проблемы рассматривается задача использования формализованных экспертных знаний о параметрических возмущениях, необходимых для оценки запаса работоспособности, прогнозирования момента отказа и иных методов оценки надежности и безопасности технических систем. В работе предложен подход к учету параметрического дрейфа на основе онтологического описания его модели для задачи оценки запаса работоспособного состояния системы на основе ее области работоспособности в пространстве внутренних параметров.

Ключевые слова: надежность, техническая система, параметрическая надежность, область работоспособности, онтология.

Проблема обеспечения надежности и безопасности технических систем многогранна и состоит из комплекса мероприятий на различных этапах жизненного цикла и в ряде сфер деятельности: от начальных стадий проектирования до обучения персонала эксплуатации и техническому обслуживанию.

Одним из ключевых аспектов безопасности технических систем является их надежность. Понятие надежности в соответствии с ГОСТ 27.002-89 основывается на свойстве объекта сохранять во времени в установленных пределах значения всех параметров, характеризующих способность выполнять требуемые функции в заданных режимах и условиях применения, технического обслуживания, хранения и транспортирования [1, с. 37]. При этом, понятие надежности также является комплексным и имеет различные метрики.

В методологии теории надежности ключевое место занимает вероятностно-статистическое направление,

опирающееся на статистически устойчивые показатели частоты отказов. Однако этот подход не дает положительных результатов при обеспечении надежности уникальных объектов и систем, производимых в ограниченных количествах, для которых отказы не носят массового и статистически устойчивого характера. В таких случаях перспективным становится подход к исследованию надежности технических систем с точки зрения теории блуждания точки в фазовом пространстве, предложенный Б.В. Гнеденко в работе [2]. Предложенная модель надежности этого типа позволила выявить глубокую связь теории надежности с общей теорией случайных функций и заложила основу для методологии, называемой функционально-параметрическим подходом (ФП-подходом) [3, с. 72].

В соответствии с ФП-подходом, система описывается функциональной моделью, устанавливающей связь между выходными характеристиками системы и параметра-

¹ Работа выполнена в рамках государственного задания ИАПУ ДВО РАН (тема № FW-2021-0003)

² The work was performed within the framework of the state assignment of the IAPA FEB RAS (topic no. FW-2021-0003)

ми ее элементов (внутренних параметров). В этом случае надежность системы естественным образом согласуется с ГОСТ 27.002-89 как соответствие выходных характеристик своим спецификациям. ФП-подход позволяет анализировать влияние параметрических возмущений на функционирование системы, в том числе, прогнозировать возникновение отказов. Анализировать совокупное влияние параметрических возмущений на работоспособность системы удобно в пространстве внутренних параметров, ограниченном так называемой областью работоспособности (ОР), представляющей собой ограниченное множество точек этого пространства, в которых система сохраняет работоспособное состояние.

Для анализа влияния параметрических возмущений требуется информация о закономерностях этих возмущений, в которых может учитываться воздействие внешних факторов, влияние соседних элементов, а также внутренние физико-химические процессы, лежащие в основе постепенных деградационных явлений. Исследованиям этих процессов для различных объектов посвящено большое количество работ, в которых предложены различные виды закономерностей изменения параметров во времени. Для использования этих моделей в разнообразных системах автоматизированного проектирования, учитывающих дрейф параметров целесообразно задать обобщенное описание математического выражения, в формате, понятном эксперту и пригодном для последующего использования в различных задачах, в том числе и автоматизированной программной обработке.

В данной работе представлен подход к описанию модели дрейфа с использованием онтологических моделей структуры технического объекта и деградационных процессов для решения задачи оптимального параметрического синтеза на основе информации о конфигурации ОР.

В основе идеи функционально-параметрического направления теории надежности лежит описание системы в виде связи выходных характеристик, представляющих интерес для потребителя в форме вектора выходных параметров:

$$y = (y_1, y_2, \dots, y_m)$$

с параметрами элементов системы (внутренними параметрами):

$$x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$$

в виде функциональных зависимостей:

$$y_i = y_i(x), i = 1, 2, \dots, m. \quad (1)$$

Выходные параметры, представляя характеристики системы, должны удовлетворять требованиям, указан-

ным в техническом задании, обычно выражающимся в форме ограничений:

$$y_{imin} \leq y_i(x) \leq y_{imax}, \forall i = 1, 2, \dots, m. \quad (2)$$

Выражения (2) определяют работоспособное состояние системы и поэтому называются условиями работоспособности (УР); их нарушение рассматривается как отказ системы. Нарушение УР может быть вызвано неудачным проектным решением или дрейфом параметров элементов под воздействием внешних факторов, а также внутренних процессов износа и старения. Изменения внутренних параметров, как правило, анализируются в пределах заданных допусков, обеспечивающих их физическую реализуемость:

$$x_{imin} \leq x_i \leq x_{imax}, \forall i = 1, 2, \dots, n. \quad (3)$$

Один из подходов к исследованию влияния отклонений внутренних параметров на работоспособность системы заключается в определении характеристик области в пространстве этих параметров, ограниченной допусками (3), в границах которой выполняются условия работоспособности (УР) (2):

$$D_x = \{x \in R^n : y_{imin} \leq y_i(x) \leq y_{imax}, \forall i = 1, 2, \dots, m\} \quad (4)$$

Область, определяемая выражением (4), называется областью работоспособности в пространстве параметров элементов системы, заданной моделью (1) для заданных УР (2).

Области работоспособности (ОР) можно использовать для анализа безопасности, чтобы оценить работоспособность технической системы в разных условиях и предсказать ее поведение при возможных отклонениях от нормального режима работы. Они позволяют определить вероятность отказов различных компонентов системы, учитывая вероятностные характеристики изменения параметров во времени. Анализ конфигурации и границ ОР помогает оценить вероятность пребывания системы в критических или нежелательных состояниях, что дает возможность прогнозировать вероятность отказов и их последствия. С помощью ОР можно также предсказать поведение системы в различных ситуациях, определяя возможные траектории её состояний и оценивая связанные с ними риски [4, с. 60].

Анализ ОР может являться основой для принятия решений по обеспечению безопасности системы путем оценки вероятности и последствий отказов. Такой анализ позволяет определить необходимость мер по снижению рисков, таких как резервирование, модернизация, изменение режимов работы и другие технические или организационные меры. Изучение конфигурации многомерной ОР помогает выявить наиболее критичные зоны работоспособности системы, что позволяет

разработать и реализовать эффективные стратегии для повышения её безопасности.

Для программных средств, реализующих ФП-подход к анализу надежности и использующих информацию о конфигурации ОР, учет влияния параметрических возмущений требует указания моделей дрейфа параметров во времени. На рисунке 1 схематично проиллюстрирован параметрический дрейф параметров $\mathbf{x}_{\text{номинал}} = (x_1(0), x_2(0))$ в пространстве параметров элементов, их приближении к границе ОР в момент времени t_2 и состоянии отказа в момент времени t_3 .

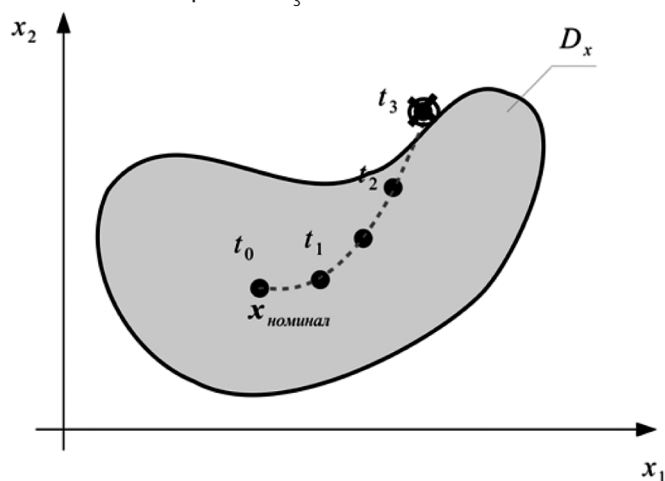


Рис. 1. Выход параметра за границу ОР вследствие дрейфа

Формат описания этих моделей должен быть понятным как описывающим их экспертам в области физики отказов, так и использующим их программным средствам. Эти модели могут иметь обобщенный вид в форме некоторого тренда (например, линейного или экспоненциального), а также более сложный, учитывающий ряд различных факторов, влияющих на элементы системы.

Модель параметрического дрейфа может быть задана и в символьном виде, а затем программно преобразована во внутреннее вычислимое представление, однако при этом утрачивается значимая доля информации о связях между компонентами и различными влияющими факторами, а также возрастает риск некорректного использования этой модели.

Для описания процесса параметрического дрейфа, вызванного обычно как условиями внешней среды, так и внутренними процессами износа и старения, требуются характеристики этих факторов, а также модели изменения параметров во времени. Один из подходов, позволяющих описать разнообразие как влияющих, так и зависимых физических характеристик, а также различные параметры внешней среды и условий эксплуатации, состоит в использовании моделей предметных онтологий [5, с. 749; 6, с. 4]. Онтологии позволяют с любой сте-

пенью детализации описать структуру системы, включая все известные виды взаимосвязей между ее элементами и факторами внешних условий. Такой подход к представлению структуры технического объекта с учетом взаимосвязей его компонентов и факторов, способствующих отказам, активно используется в программных системах для прогнозирования и управления состоянием (PHM — Prognostic Health Management). В таких системах подробно описывается иерархия элементов и возможные причины их отказов с указанием количественных характеристик, таких как допустимые интервалы и текущие значения, а также вероятностные свойства, например, плотность распределения отказов или средняя наработка до отказа [6, с. 2]. На основе такого описания можно построить дерево отказов, выявляя причины их возникновения, а также формировать рассуждения о состоянии системы в виде продукций, основанных на логике предикатов, отражающих состояние отдельных узлов в иерархии элементов, например, в модели OntoProg [5, с. 750].

Онтологический подход также может быть использован для создания деградационной модели сложной системы. При описании ее структуры эксперт указывает факторы, влияющие на рабочие характеристики и износ каждого элемента. Структура системы формируется с помощью теоретико-множественных отношений «a-part-of», которые описывают иерархию компонентов, а их взаимное влияние — через отношения, основанные на изменении физических параметров деградационной модели элемента. Например, в электронной схеме процессор, работающий при повышенной температуре из-за недостаточного охлаждения, может начать снижать свою производительность. Это изменение может быть учтено в модели деградации, описывающей поведение схемы, где повышенная температура также может ускорить износ конденсаторов, что приведет к снижению их емкости. В результате, ухудшение характеристик конденсаторов может негативно сказаться на стабильности питания процессора, что может быть отражено в модели отказа всей электронной платы [7, с. 62].

Использование онтологий для описания деградационных процессов — это подход, который позволяет формализовать знания о поведении технических систем и их компонентов. Онтологии обеспечивают структурированное представление предметной области, описывая взаимосвязи между понятиями, характеристиками и процессами, что делает систему гибкой и расширяемой. Такой подход особенно полезен для сложных технических систем, где нужно интегрировать данные из разных источников и разрабатывать прогнозные модели, он позволяет связать параметры компонентов, процессы деградации и внешние условия в единую систему. Такой подход повышает точность прогнозов, упрощает интеграцию данных и обеспечивает автоматизацию анализа.

Указанные в онтологии модели деградационных изменений параметров позволяют построить тренд и оценить запас допустимого дрейфа до предельного состояния или отказа на основе этого тренда, срока эксплуатации и информации о границе ОР.

Для задач обеспечения надежности и безопасности в рамках ФП-подхода онтологии позволяют формировать описания моделей как функциональных зависимостей выходных характеристик системы от параметров ее элементов, так и закономерности дрейфа параметров под влиянием различных факторов. Эти модели могут быть различной степени выразительности и точности — в зависимости от конкретных практических потребностей. Разнообразие деградационных моделей объясняется как природой самих элементов, видов материалов, из которых они изготовлены, внешними факторами, так и подходами, на основе которых эти выражения были получены: моделирование физико-химических процессов или использование моделей и методов анализа данных [8, с. 669; 9, с. 100]. Например, в работе [10, с. 29] приведены результаты исследования и деградации электролитических конденсаторов.

Использование ОР для получения оценок надежности и безопасности систем таких как, например, запас работоспособности требует функциональной модели параметрического дрейфа. Такие модели могут быть описаны в символьном виде и преобразованы во вну-

треннее представление моделирующего программного средства [11, с. 165]. Примером такого вспомогательного средства реализации механизма описания символьных выражений является свободно распространяемая библиотека muParser [12].

Использование сложных предметных онтологий технических систем, включающих не только иерархические, но и функциональные связи между элементами и внешней средой, позволяют включать в себя модели параметрического дрейфа. Такой подход позволяет привлекать к разработке экспертов в области физики отказов, хранить в унифицированном формате знания о деградации конкретных материалов и элементов, а также повторно использовать эти знания.

На рисунке 2 приведен пример онтологии, описывающей деградационный процесс для конденсатора в электрической цепи. Данное описание включает в себя обобщенные отношения между классами объектов и их свойства, а также индивиды — конкретные экземпляры классов с уникальными свойствами и связями. Классы деградационных процессов описывают семейства трендовых линий, возможные функциональные связи с параметрами внешней среды, такими как температура и влажность. Отдельные экземпляры этих классов обладают конкретными свойствами, выраженными в виде констант.

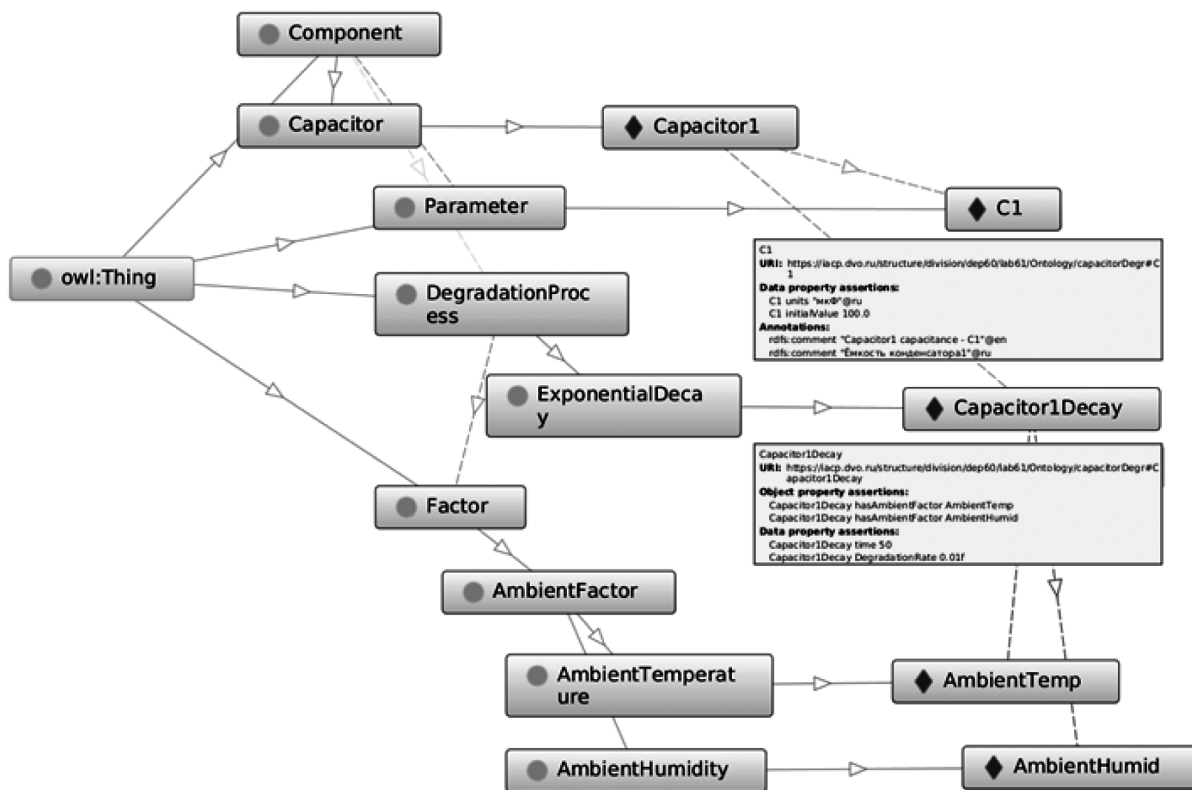


Рис. 2. Пример онтологии экспоненциального процесса деградации электрического конденсатора

Представлен фрагмент онтологии (реализованной с помощью средства Protégé [11, с. 166]) с описанием экспоненциальной модели деградации емкости электрического конденсатора в виде:

$$C(t) = C_0 \cdot e^{-\alpha t}, \quad (5)$$

где $C(t)$ — текущее значение емкости в момент t , C_0 — начальное значение емкости, α — коэффициент деградации, t — время эксплуатации. Модель онтологии содержит описания как самих классов объектов и понятий предметной области, так и конкретных экземпляров (индивидов).

Важно отметить, что указание классов семейств трендовых линий и их индивидов с конкретными параметрами этих трендов упрощает описание этих моделей, их поддержку и эксплуатацию, при этом ограничивая свободу формулирования произвольных математических выражений. Построение онтологий произвольных математических выражений представляет собой отдельную область исследований, и в контексте рассматриваемой задачи является более сложной в использовании процедурой, однако имеющей при этом большие перспективы [14, с. 68].

Для автоматизированной обработки данных онтологического описания необходим определенный формат записи модели. Одним из распространенных форматов является модель Resource Description Framework (RDF) и язык Ontology Web Language (OWL) [15]. Стандарт языка и структура файла позволяет считывать интересую-

щие сущности, их свойства и связи. Помимо возможности непосредственного чтения файла, во многих языках программирования реализованы функции для работы с такими файлами и содержащимися в них данными. На рисунке 3 приведена экранная копия фрагмента листинга кода онтологии, записанной на языке OWL в формате RDF [12].

Приведенный фрагмент иллюстрирует описание индивидов «Конденсатор 1», его исходный параметр емкости номиналом в 100 мкФ с обозначением «C1» на схеме, а также связанный с элементом деградационный процесс «Capacitor1Decay», относящийся к классу экспоненциального тренда «ExponentialDecay», с параметром затухания $\alpha = 0,01$. Синтаксический разбор этих данных определяет семейство трендовых функций в виде (5) с заданными параметрами. Начальное значение емкости конденсатора задается свойством конденсатора «C1», а параметры деградационного процесса — свойствами индивида «Capacitor1Decay».

Безопасность технических систем обеспечивается спектром процедур из различных сфер деятельности, однако одним из ключевых факторов является техническая надежность. В работе рассмотрен функционально-параметрический подход в теории надежности, заключающийся в описании технической системы в форме функциональных моделей, связывающих выходные характеристики с параметрами элементов. Такое функциональное описание системы позволяет определить область допустимых значений параметров ее элементов, которое можно использовать для ряда задач, свя-

```

<owl:NamedIndividual rdf:about="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#C1">
  <rdf:type rdf:resource="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#Parameter"/>
  <capacitorDegr1:initialValue rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#decimal">100.0</capacitorDegr1:initialValue>
  <capacitorDegr1:units xml:lang="ru">мкФ</capacitorDegr1:units>
  <rdfs:comment xml:lang="en">Capacitor1 capacitance - C1</rdfs:comment>
  <rdfs:comment xml:lang="ru">Ёмкость конденсатора 1</rdfs:comment>
</owl:NamedIndividual>

<!-- https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#Capacitor1 -->

<owl:NamedIndividual rdf:about="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#Capacitor1">
  <rdf:type rdf:resource="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#Capacitor"/>
  <capacitorDegr1:hasDegradationProcess rdf:resource="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#Capacitor1Decay"/>
  <capacitorDegr1:hasParameter rdf:resource="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#C1"/>
  <rdfs:comment xml:lang="ru">Конденсатор 1</rdfs:comment>
</owl:NamedIndividual>

<!-- https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#Capacitor1Decay -->

<owl:NamedIndividual rdf:about="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#Capacitor1Decay">
  <rdf:type rdf:resource="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#ExponentialDecay"/>
  <capacitorDegr1:hasAmbientFactor rdf:resource="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#AmbientFactor"/>
  <capacitorDegr1:hasAmbientFactor rdf:resource="https://iacp.dvo.ru/structure/division/dep60/lab61/Ontology/capacitorDegr#AmbientFactor"/>
  <capacitorDegr1:DegradationRate rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#float">0.01</capacitorDegr1:DegradationRate>
  <capacitorDegr1:time rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#decimal">50</capacitorDegr1:time>
</owl:NamedIndividual>
df:RDF>

```

Рис. 3. Описание параметров экспоненциальной модели в формате RDF

занных с параметрической надежностью, возникающих как на этапе проектирования, так и технического обслуживания. Решение задач, связанных с обеспечением надежности и безопасности технических объектов требует знаний закономерностей параметрических возмущений. Большинство отказов и сбоев возникает по причине разного рода деградации элементов — постепенных изменений параметров из-за меняющихся с течением времени их свойств. Знания о закономерностях деградационных изменений параметров часто основываются на глубоких исследованиях в области физики материалов или анализе большого числа наблюдений, что в конечном итоге представляет собой систему экспертных знаний. С целью их описания и корректного применения с учетом контекста рассмотрен подход на основе онтологического представления этих знаний. Формат пред-

метных онтологий позволяет привлекать к описанию моделей деградационных процессов экспертов в соответствующих областях, а построенные ими модели могут использоваться в различных САПР и их подсистемах. В рамках ФП-подхода деградационные модели используются для анализа трендов дрейфа параметров с целью определения остаточного ресурса до отказа и времени полезного срока службы системы. В работе предложен способ описания деградационных трендов на основе онтологической модели путем указания классов трендовых линий и их конкретных экземпляров с определенными константами в форме типизированных свойств. В качестве развития данного подхода предлагается использование онтологий для представления произвольных математических выражений.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГОСТ 27.002-89 «Надежность в технике. Основные понятия. Термины и определения». М.: Издательство стандартов, 1990. — 37 с.
2. Гнеденко Б.В., Беляев Ю.К., Соловьев А.Д. Математические методы в теории надежности. М.: Наука, 1965.
3. Абрамов О.В. Возможности и перспективы функционально-параметрического направления теории надежности // Информатика и системы управления. 2014. № 4(42). С. 64–77.
4. Назаров Д.А. Использование областей работоспособности для оптимального выбора номиналов параметров // Информатика и системы управления. 2011. № 2(28). С. 59–69.
5. Nunez D.L., Borsato M. OntoProg: an ontology-based model for implementing prognostics health management in mechanical machines // Advanced Engineering Informatics. 2018. No. 38. P. 746–759. DOI: 10.1016/j.aei.2018.10.006.
6. Venceslau A., Lima R., Guedes L.A. and Silva I. Ontology for computer-aided fault tree synthesis // Proceedings of the 2014 IEEE Emerging Technology and Factory Automation (ETFA). 2014. P. 1–4.
7. Абрамов О.В., Назаров Д.А. Методы и средства интеллектуальной поддержки прогноза технического состояния систем ответственного назначения // Информатика и системы управления. — 2022. — № 4(74). — С. 54–63.
8. Козлова И.Н., Пиганов М.Н., Тюлекин С.В. Математические модели дрейфа функциональных параметров электронных изделий // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2010. Т. 12. № 4(3). С. 668–673
9. Jones J.A. A toolkit for parametric drift modelling of electronic components // Reliability Engineering & System Safety. — 1999. — Vol. 63, Issue 1, Pp. 99–106.
10. Gupta, A, Yadav, OP, DeVoto, D, & Major, J. A Review of Degradation Behavior and Modeling of Capacitors // Proceedings of the ASME 2018 International Technical Conference and Exhibition on Packaging and Integration of Electronic and Photonic Microsystems. ASME 2018 International Technical Conference and Exhibition on Packaging and Integration of Electronic and Photonic Microsystems. San Francisco, California, USA. August 27–30, 2018.
11. Назаров Д.А. Использование скриптовых языков для описания модели системы при построении ее областей работоспособности // Труды Междунар. симпозиума «Надежность и качество». Пенза, 24–31 мая 2021. — Пенза: ПГУ, 2021. — Т.1. — С. 165–166.
12. muParser — a fast math parser library. — URL: <http://muparser.sourceforge.net/>.
13. Protégé. — URL: <https://protege.stanford.edu/>.
14. Муромский А.А., Тучкова Н.П. Представление математических понятий в онтологии научных знаний // Онтология проектирования. — 2019. — Т.9. — № 1(31). — С. 50–69.
15. OWL 2 Web Ontology Language Structural Specification and Functional-Style Syntax (Second Edition). URL: <https://www.w3.org/2012/pdf/REC-owl2-syntax-20121211.pdf>

© Назаров Дмитрий Анатольевич (nazardim@iacp.dvo.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И АЛГОРИТМЫ ГЛУБОКОГО ОБУЧЕНИЯ ДЛЯ ИНТЕГРАЦИИ С VR-ТЕХНОЛОГИЯМИ НА ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПЛАТФОРМАХ

MATHEMATICAL MODEL AND DEEP LEARNING ALGORITHMS FOR INTEGRATION WITH VR-TECHNOLOGIES ON EDUCATIONAL PLATFORMS

A. Olkhovaya
O. Romashkova

Summary. This paper explores the integration of deep learning methods with virtual reality (VR) technologies for use on educational platforms. The primary focus is on developing a mathematical model that utilizes convolutional neural networks (CNN) for 3D model analysis and recurrent neural networks (RNN) for processing temporal data related to student actions. Algorithms for predicting student learning success and adapting educational materials to individual needs are described. Additionally, methods for generating 3D models based on textual descriptions are proposed to expand the platform's educational capabilities. An experimental evaluation of the proposed system was conducted, confirming its effectiveness in enhancing the quality and personalization of the learning process.

Keywords: deep learning, virtual reality, educational platforms, mathematical model, convolutional neural networks, recurrent neural networks, performance prediction, adaptation of educational materials, 3D model generation, personalized learning.

Ольховая Анастасия Михайловна
Аспирант, ГАОУ ВО «Московский городской педагогический университет»
nas-tya92@mail.ru

Ромашкова Оксана Николаевна
Доктор технических наук, профессор, профессор, ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», г. Москва
ox-rom@yandex.ru

Аннотация. В статье рассматриваются вопросы интеграции методов глубокого обучения с технологиями виртуальной реальности (VR) для применения на образовательных платформах. Основное внимание уделено разработке математической модели, которая использует сверточные нейронные сети для анализа 3D-моделей и рекуррентные нейронные сети для обработки временных данных о действиях студентов. Описаны алгоритмы предсказания успешности обучения на основе данных студентов, а также алгоритмы адаптации учебных материалов под индивидуальные потребности. Дополнительно предложены методы генерации 3D-моделей на основе текстовых описаний для расширения образовательных возможностей платформы. В ходе исследования проведена экспериментальная оценка предложенной системы, подтвердившая её эффективность в повышении качества и персонализации учебного процесса.

Ключевые слова: глубокое обучение, виртуальная реальность, образовательные платформы, математическая модель, сверточные нейронные сети, рекуррентные нейронные сети, предсказание успешности, адаптация учебных материалов, генерация 3D-моделей, персонализация обучения.

Введение

Современные образовательные технологии стремительно развиваются, включая в себя новые подходы к обучению, такие как использование виртуальной реальности (VR) и алгоритмов глубокого обучения. Эти технологии позволяют создавать интерактивные и адаптивные учебные среды, которые значительно повышают эффективность образовательного процесса. Интеграция VR с методами глубокого обучения предоставляет новые возможности для персонализации обучения, адаптации материалов и автоматического анализа прогресса студентов.

Актуальность исследования обусловлена необходимостью создания современных образовательных платформ, способных динамично адаптировать учебные программы под индивидуальные потребности каждого студента. Применение методов глубокого обучения

и VR-технологий открывает возможность создания интеллектуальных систем, которые автоматически корректируют содержание курсов на основе анализа действий и успехов студентов. Это позволяет существенно повысить качество образования и уровень усвоения знаний.

Цель исследования заключается в разработке математической модели и алгоритмов глубокого обучения для интеграции с VR-технологиями на образовательных платформах. Модель направлена на создание адаптивной системы обучения, способной подстраиваться под индивидуальные потребности студентов, прогнозировать их успешность и генерировать новые учебные материалы в виде 3D-моделей.

Задачи исследования включают следующие этапы:
— провести анализ существующих подходов к использованию VR-технологий и методов глубокого обучения в образовательных системах;

- разработать математическую модель взаимодействия студентов с VR-средой на основе методов глубокого обучения;
- создать алгоритмы предсказания успешности обучения и адаптации учебных материалов в реальном времени.

Объектом исследования являются образовательные платформы, использующие VR-технологии.

Предмет исследования — разработка алгоритмов глубокого обучения, которые могут анализировать взаимодействие студентов с VR-средами, адаптировать учебные материалы и генерировать 3D-модели для использования в образовательных целях.

Научная новизна работы заключается в предложении интеграции методов глубокого обучения с VR-технологиями для создания адаптивных образовательных систем. Это исследование разрабатывает новый подход к персонализации обучения, применяя алгоритмы глубокого обучения для обработки данных о поведении студентов в VR-средах.

Практическая значимость заключается в возможности применения разработанной модели и алгоритмов на реальных образовательных платформах. Использование предложенной системы в учебном процессе позволит повысить вовлечённость студентов, улучшить качество обучения и обеспечить гибкость в создании и адаптации курсов на основе анализа реальных данных.

1. Методы

Проанализируем исследования современных подходов к интеграции глубокого обучения и технологий VR.

Статья Эстрады описывает использование глубокого обучения и дополненной реальности для улучшения процесса обучения в инженерных лабораториях [1]. Интеграция этих технологий позволяет автоматически распознавать лабораторное оборудование и отображать учебные материалы.

Исследование Вана посвящено использованию машинного и глубокого обучения для автоматической генерации контента в образовательных VR-приложениях [2]. Статья рассматривает потенциал алгоритмов для создания персонализированных учебных материалов.

В статье Ган, Чжана и Дэна рассматривается применение виртуальной реальности для поддержки глубокого обучения в образовательных платформах [3]. Авторы исследуют, как технология VR может улучшить процесс обучения, предоставляя обучающимся иммерсивные и интерактивные возможности для самостоятельного изучения нового материала.

Статья Инкарбекова предлагает использовать VR для визуализации сложных нейронных сетей, что помогает пользователям лучше понимать процессы глубокого обучения [4]. Этот подход может быть полезен в образовательных платформах, где важна визуализация и интерпретация сложных данных.

Работа Чжана исследует использование глубокого обучения для взаимодействия пользователей с VR и AR платформами через управление жестами [5]. Это исследование показывает, как такие технологии могут улучшить взаимодействие с образовательными VR-платформами, делая их более интуитивными и эффективными для пользователей.

2. Результаты

Для разработки математической модели, которая будет интегрировать алгоритмы глубокого обучения с VR-технологиями на образовательных платформах, нужно сосредоточиться на моделировании взаимодействия между студентами и системой, применяя сверточные нейронные сети (CNN) для анализа 3D моделей и рекуррентные нейронные сети (RNN) для обработки временных данных, собранных при взаимодействии студентов с системой [6].

Сверточные нейронные сети используются для анализа визуальной информации, включая 3D-модели, с которыми работают студенты в VR.

Для обработки изображений и 3D-моделей применяются сверточные слои

$$h_{l+1} = \sigma(W_l * h_l + b_l), \quad (1)$$

где h_l — выход на уровне слоя l ;

W_l — веса сверточных фильтров;

$*$ — операция свертки;

b_l — смещение (bias);

σ — функция активации, например ReLU.

CNN обрабатывает 3D модели и извлекает признаки объектов, с которыми студент взаимодействует в VR-среде, определяя, насколько правильно выполнены задания [7].

Рекуррентные нейронные сети обрабатывают последовательные данные о действиях студентов во времени, такие как временные ряды результатов выполнения задач, движения в VR и др.

Для обработки последовательностей действий студентов используем модель RNN, где состояния передаются по времени

$$h_t = \sigma(W_h h_{t-1} + W_x x_t + b), \quad (2)$$

где h_t — скрытое состояние сети в момент времени t ;
 x_t — входное значение в момент времени t ;
 W_h, W_x — матрицы весов для предыдущего скрытого состояния и текущего входа соответственно;
 b — смещение;
 σ — нелинейная функция активации.

Модель обучается на исторических данных о прогрессе студентов, используя RNN для анализа действий и CNN для визуальных данных [8].

Функция потерь L для минимизации ошибки предсказания успешности обучения

$$L = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2, \quad (3)$$

где y_i — реальная успешность студента;
 \hat{y}_i — предсказанная успешность;
 N — количество студентов.

Алгоритмы используют результаты предсказаний для адаптации учебных материалов. Модель выбирает задания с учётом уровня сложности и предыдущих ошибок студента [9].

Задача сводится к минимизации функции стоимости J , которая отражает различие между предложенными заданиями и уровнем подготовки студента

$$J(\theta) = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M L(y_i, \hat{y}_i), \quad (4)$$

где θ — параметры модели,
 L — функция потерь, минимизирующая разницу между текущим уровнем знаний и сложностью предлагаемых заданий.

Алгоритм обучается на данных студентов, получая последовательность действий x_t и изображения I_t , обрабатывая их через RNN и CNN соответственно. Итогом является предсказание успешности

$$\hat{y}_t = f(W, x_t, I_t). \quad (5)$$

Алгоритм динамически изменяет сложность заданий на основе предсказаний

$$z_{new} = \operatorname{argmin} J(\theta, y_i), \quad (6)$$

где z_{new} — новое задание, оптимизированное для уровня подготовки студента.

Одной из ключевых задач системы является предсказание успешности обучения студента на основе его взаимодействия с виртуальной реальностью. Для решения

этой задачи используются методы глубокого обучения, которые обрабатывают данные о действиях студента в VR-среде.

Входные данные:

- Действия студента (взаимодействие с объектами, выполнение заданий в VR-среде).
- Динамические данные (время выполнения заданий, последовательность шагов и ошибок).

Для обработки данных используется комбинация CNN для анализа 3D-объектов и RNN для обработки последовательностей действий студентов во времени.

Алгоритм предсказания:

1. Извлечение признаков из визуальных данных (3D-моделей и объектов) с помощью сверточной нейронной сети (CNN). Это позволяет системе оценить, насколько правильно студент взаимодействует с моделью.
2. Анализ временных рядов действий студента с помощью рекуррентной нейронной сети (RNN). RNN используется для оценки того, насколько последовательно и эффективно студент выполняет задания.
3. Предсказание успешности обучения. На основе признаков, извлеченных CNN и RNN, система прогнозирует вероятность успешного выполнения студентом следующих заданий. Это предсказание позволяет оценить, какой прогресс сделан и с какими трудностями может столкнуться студент.

Функция предсказания успешности может быть записана как

$$\hat{y}_t = f(W_{CNN}, W_{RNN}, I_t, x_t), \quad (7)$$

где I_t — визуальные данные (3D-модель);
 x_t — последовательность действий студента;
 W_{CNN} и W_{RNN} — параметры моделей CNN и RNN соответственно.

Одним из важных аспектов системы является генерация новых 3D-моделей на основе текстовых описаний.

Входные данные:

- Текстовое описание объекта (например, «двигатель трактора»).
- Исторические данные о том, какие модели и объекты использовались в похожих заданиях.

Алгоритм генерации 3D моделей:

1. Обработка текстового запроса с использованием алгоритмов обработки естественного языка (NLP), таких как Word2Vec или BERT, для извлечения семантических признаков.

2. Генерация 3D модели с использованием нейросетевых архитектур, таких как генеративно-состязательные сети (GAN) или автоэнкодеры (VAE), на основе извлеченных признаков.
3. Предварительный просмотр сгенерированной модели для преподавателя и возможность корректировки.

Процесс генерации можно описать как

$$M_{3D} = g(T, W_{gen}), \tag{8}$$

где T — текстовое описание;
 W_{gen} — параметры генеративной модели;
 M_{3D} — сгенерированная 3D-модель.

На рисунке 1 изображена схема классов архитектуры системы.

- VRInterface (интерфейс VR) — отвечает за загрузку моделей, визуализацию сцен и подключение к VR-сессиям.
- ModelProcessing (обработка моделей) — занимается генерацией 3D-моделей, их адаптацией под задачи и экспортом в VR.
- DeepLearning (глубокое обучение) — использует CNN для обработки визуальных данных и RNN для анализа последовательностей действий студентов.
- StudentActions (действия студентов) — отслеживает действия студентов в VR-среде, логирует их успехи

и предоставляет обратную связь, которая передается в нейросети для дальнейшего анализа [8].
 — LearningMaterials (учебные материалы) — адаптирует контент на основе предсказаний успешности студентов, изменяет сложность заданий и предлагает новые задачи для выполнения в VR-среде [9].

3. Обсуждение

Результаты разработки показали высокую эффективность алгоритмов, основанных на сверточных нейронных сетях, для обработки визуальной информации и на рекуррентных нейронных сетях — для анализа временных рядов действий студентов [10]. Использование этих подходов позволило достичь значительной точности в предсказании успешности обучения студентов, а также в адаптации учебных материалов к их индивидуальным особенностям. Модель продемонстрировала способность динамически изменять сложность заданий в зависимости от прогресса студентов, что позволяет поддерживать оптимальный уровень сложности и мотивации.

Заключение

Алгоритмы генерации 3D моделей на основе текстовых описаний также показали свою эффективность. Они позволяют преподавателям быстро и легко создавать новые учебные материалы, что особенно важно для дисциплин, где требуется постоянное обновление и создание новых объектов для визуализации в VR-среде. Это упрощает процесс подготовки занятий и делает его более гибким.

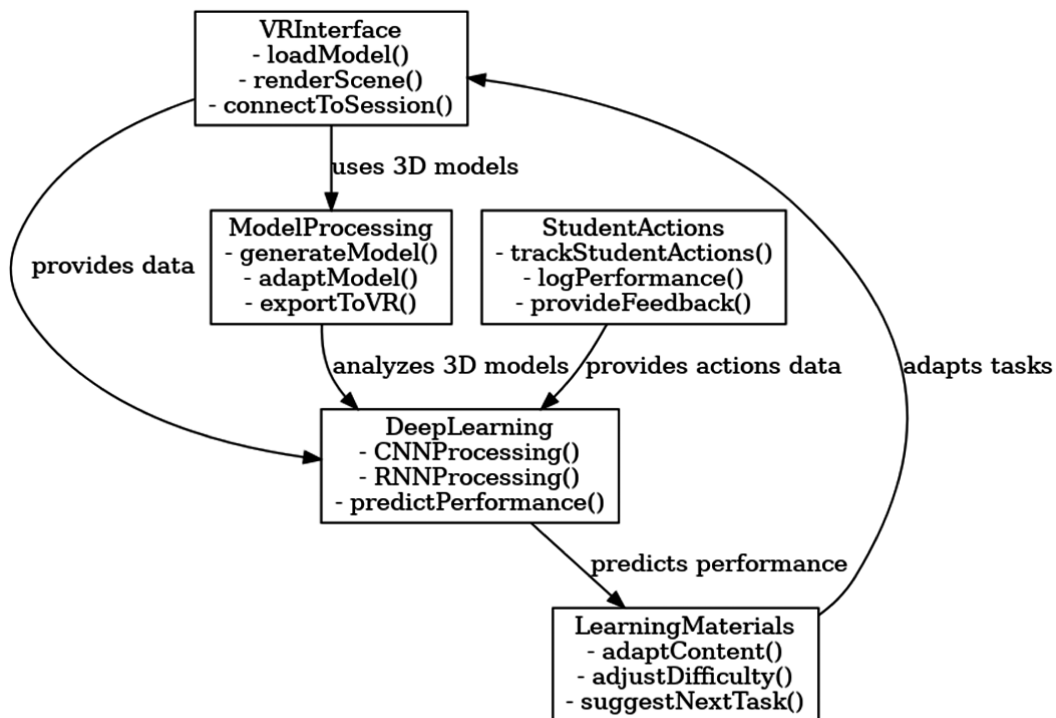


Рис. 1. Схема классов архитектуры системы

Математическая модель и алгоритмы глубокого обучения для интеграции с VR-технологиями на образовательных платформах обладают высоким потенциалом для улучшения процесса обучения. Основная цель исследования — создание адаптивной образовательной системы, способной подстраиваться под индивидуальные потребности студентов и прогнозировать их успешность — была успешно достигнута.

Алгоритмы предсказания успешности обучения и адаптации учебных материалов демонстрируют вы-

сокую эффективность, что подтверждает возможность персонализации обучения на основе данных.

Система позволяет преподавателям динамически адаптировать учебные материалы под уровень подготовки студентов, что способствует лучшему усвоению знаний. Использование алгоритмов генерации 3D-моделей по текстовым описаниям также расширяет возможности преподавателей по созданию новых учебных сценариев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эстрада Дж., Пахедин С., Ян Сяоли, Нияз К. Глубокое обучение и дополненная реальность для обучения в лабораториях электротехники. *Applied Sciences*. 2022. (In English.) DOI: 10.3390/app12105159 URL: <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/10/5159/pdf?version=1653033283>
2. Ван И. Генерация контента с использованием ИИ для образовательных приложений в виртуальной реальности. *Applied and Computational Engineering*. 2023. (In English.) DOI: 10.54254/2755-2721/17/20230905 URL: <https://ace.ewapublishing.org/media/80e7b773fb1149eb90aefbd0b5569b04.marked.pdf>
3. Ли Дж., Ван Г., Чжан Ч. Платформа управления обучением глубокого обучения на базе распределённых технологий. *Proceedings of the Distributed Technologies Conference*. 2019. (In English.) DOI: 10.1007/978-3-030-32456-8_6 URL: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-32456-8_6
4. Инкарбеков М., Пирлмуттер Б., Монахен Р. Иммерсивное исследование нейронных сетей: подход к пониманию ИИ в виртуальной реальности. *Conference on Human Centered AI: Education and Practice*. 2023. (In English.) DOI: 10.1145/3633083.3633221 URL: <http://dx.doi.org/10.1145/3633083.3633221>
5. Чжан Г. Л. Дизайн платформы дополненной и виртуальной реальности и мониторинг поведения пользователей игр с использованием глубокого обучения. *International Journal of Electrical Engineering & Education*. 2020. (In English.) DOI: 10.1177/0020720920931079 URL: <http://dx.doi.org/10.1177/0020720920931079>
6. Ольховая, А.М. Нейронная сеть для генерации 3D-контента образовательных платформ / А.М. Ольховая, О.Н. Ромашкова // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. — 2024. — № 3-2. — С. 65–69. — DOI 10.37882/2223-2966.2024.3-2.20. — EDN RFEEAO.
7. Ольховая, А.М. Интеграция искусственного интеллекта в виртуальную реальность для создания персонализированных образовательных сред / А.М. Ольховая // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. — 2024. — № 4. — С. 88–92. — DOI 10.37882/2223-2966.2024.04.22. — EDN RZLYIV.
8. Орехова Е.В., Ромашкова О.Н. Управление системой мониторинга и оценки компетенций. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки*. 2020. No04. С. 110–115. EDN: UKHJGH. Номер в eLIBRARY: 42921836. DOI: 10.37882/2223–2966.2020.04.32
9. Захаров Я.В., Федин Ф.О., Ромашкова О.Н. Разработка требований к автоматизированной системе оценивания результатов инновационной деятельности образовательной организации. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021. No 6. С. 96–101. EDN: IWJMMC. Номер в eLIBRARY 46393207. DOI: 10.37882/2223–2966.2021.06.18
10. Каптерев А.И., Ромашкова О.Н., Чискидов С.В., Ермакова Т.Н. Современное состояние и перспективы моделирования цифровых профессиональных пространств в бизнесе и образовании. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Информатизация образования*. Том 20, № 4 (2023) С.358–372. <https://journals.rudn.ru/informatization-education/issue/view/1737> EDN: BSBPRL. Номер в eLIBRARY: 63430246 DOI 10.22363/2312-8631-2023-20-4

© Ольховая Анастасия Михайловна (nas-tya92@mail.ru); Ромашкова Оксана Николаевна (ox-rom@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ ТЕОРИЯ КАТАСТРОФ В МОДЕЛИРОВАНИИ ФИЗИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Силантьев Данила Михайлович

Аспирант, МГТУ «СТАНКИН»

silad.micher@mail.ru

MATHEMATICAL THEORY OF CATASTROPHES IN THE MODELING OF PHYSICAL PROCESSES

D. Silantev

Summary. The mathematical theory of catastrophes is a branch of singularity theory that studies the behavior of systems at critical points, when small changes in parameters can cause abrupt changes in the state of the system. The article discusses the application of catastrophe theory to the modeling of physical processes, where small disturbances lead to unexpected and abrupt changes in the behavior of the system. The research is based on a mathematical model describing the interaction of nonlinear functions and critical point analysis. The theory of catastrophes by Christopher Ziman and Rene Thom is used to determine the main types of elementary catastrophes (folding, fork, topological structural instability, etc.). Methods of differential equations and bifurcation theory were used for analysis. The model includes a description of the dynamic interaction of system parameters and tracking the stage of occurrence of catastrophic events based on a set of variables. The analysis showed that the mathematical theory of catastrophes effectively describes abrupt changes in various physical processes, such as the model of brittle destruction of materials, the behavior of a liquid at a critical temperature or the propagation of waves in an environment with abnormal properties. In particular, it was revealed that changing specific parameters can serve as a trigger for the birth of a new phase of the system. It is shown that transitions between states are nonlinear in nature and can be effectively modeled using a simplified classification of catastrophes. The work demonstrates that the theory of catastrophes is a powerful tool for modeling abrupt changes in physical systems. In the future, it is necessary to develop specialized models for specific processes, taking into account many factors that can lead to bifurcations and catastrophes in dynamic systems.

Keywords: mathematical theory of catastrophes, mathematical modeling, physics.

Аннотация. Математическая теория катастроф представляет собой раздел теории сингулярностей, изучающий поведение систем в критических точках, когда небольшие изменения параметров могут вызывать резкие изменения состояния системы. В статье рассматривается применение теории катастроф к моделированию физических процессов, где малые возмущения ведут к неожиданным и резким изменениям поведения системы. Исследование основывается на математической модели, описывающей взаимодействие нелинейных функций и анализа критических точек. Теория катастроф Кристофера Зимана и Рене Тома используется для определения основных типов элементарных катастроф (складывание, развилка, топологическая структурная неустойчивость и др.). Для анализа применялись методы дифференциальных уравнений и теория бифуркаций. Модель включает описание динамического взаимодействия параметров системы и отслеживание стадии возникновения катастрофических явлений на основе набора переменных. Анализ показал, что математическая теория катастроф эффективно описывает резкие изменения в различных физических процессах, таких как модель хрупких разрушений материалов, поведение жидкости в критической температуре или распространение волн в среде с аномальными свойствами. В частности, было выявлено, что изменение конкретных параметров может служить триггером для рождения новой фазы системы. Показано, что переходы между состояниями носят нелинейный характер и могут быть эффективно моделированы с помощью упрощенной классификации катастроф. Работа демонстрирует, что теория катастроф является мощным инструментом для моделирования резких изменений в физических системах. В дальнейшем требуется разработка специализированных моделей для конкретных процессов с учетом множества факторов, которые могут приводить к бифуркациям и катастрофам в динамических системах.

Ключевые слова: математическая теория катастроф, математическое моделирование, физика.

Введение

Теория катастроф во многом была разработана математиками Рене Томом, Кристофером Зиманом и Владимиром Игоревичем Арнольдом, взяв своё начало в 1960-70-х годах. Она является продолжением теории бифуркаций, теории устойчивости и теории особенностей. Данная теория позволяет описывать модели, ограничиваясь небольшим числом управляющих параметров, что является её колоссальным достоинством. Другое достоинство — схожесть самих катастроф (под катастрофой подразумевается резкое,

скачкообразное состояние системы) в различных областях науки, от физики до биологии, от социологии до криминалистики. Данный факт позволяет рассматривать применение теории катастроф в различных моделях физических процессов с целью выявления общих решений и приёмов.

Структура статьи представляет собой обзор литературных источников с целью выявления общих критериев, принципов и закономерностей в применении теории катастроф в моделировании физических процессов.

Анализ современных публикаций

В одном случае [1] рассматривается применение математической теории катастроф в моделировании тектонических землетрясений. После обзора определений, таких как, собственно, тектоническое землетрясение, их типы, рассматриваются катастрофы Рене Тома. За основу берётся некоторая система, описываемая величиной $x \in \mathbb{R}^n$, изменяемой по закону

$$\frac{dx}{dt} = -\frac{\partial V(x,u)}{\partial x}, u \in \mathbb{R}^k. \quad (1)$$

В данной системе полагается, что семейство $V(x,u)$ имеет особенность в точке $x = 0$, если $V(0,u) = 0$, $d_x V(0,u) = 0$. За множество катастроф семейства $V(x,u)$ берётся множество

$$C_V = \{(x,u) : d_x V(x,u) = 0\},$$

оно же множество равновесий. Множество особенностей образуется из вырожденных стационарных равновесий и описывается следующим образом:

$$\Sigma_V = \{(x,u) \in C_V : \det d_x^2 V(x,u) = 0\},$$

проекция $\pi_V : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}^k$ которого на плоскость $u \in \mathbb{R}^k$ даёт бифуркационное множество:

$$B_V = \pi_V(\Sigma_V) = \{u \in \mathbb{R}^k : \exists x((x,u) \in \Sigma_V)\}.$$

Отмечается, что при изменении системного параметра u с пересечением множества B_V происходит скачкообразная, прерывистая смена равновесия, что и является катастрофой.

Также приводится теорема ниже с таблицей стандартных катастроф Рене Тома.

Теорема 1. Для $n \geq 1$ и $k \leq 4$ существует открытое и плотное множество структурно устойчивых гладких k -параметрических семейств $V(x,u) : \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^k \rightarrow \mathbb{R}$, эквивалентных вблизи любой точки одному из семи канонических семейств $CG(x) + F(x,u)$, перечисленных в таблице 1.

Далее автор рассматривает катастрофу типа «сборка» для предсказания времени и магнитуды землетрясения. Доказывается пропорциональность площади сейсмического разлома и сейсмической энергии:

$$\sum S \propto \sum E^{2/3}. \quad (2)$$

После чего делается предположение о представлении $\sum E^{2/3}$ как функции времени t вида:

$$\sum E^{2/3} = j^4 f = a_4 t^4 + a_3 t^3 + a_2 t^2 + a_1 t + a_0. \quad (3)$$

И после преобразований, с целью устранения члена третьего порядка:

$$t \rightarrow z - q, q = \frac{a_3}{4a_4}, \quad (4)$$

уравнение принимает вид:

$$\sum E^{2/3} = b_4 z^4 + b_2 z^2 + b_1 z + b_0, \quad (5)$$

где

$$\begin{pmatrix} b_0 \\ b_1 \\ b_2 \\ b_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} q^4 & -q^3 & q^2 & -q & 1 \\ -4q^3 & 3q^2 & -2q & 1 & 0 \\ 6q^2 & -3q & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_4 \\ a_3 \\ a_2 \\ a_1 \\ a_0 \end{pmatrix} \quad (6)$$

Данное уравнение (5) имеет вид катастрофы «сборка».

Таблица 1.

Катастрофы Рене Тома при $k \leq 4$

Тип	n	k	$CG(x)$	$F(x,u)$
Складка	1	1	x^2	$u_1 x$
Сборка	1	2	$\pm x^4$	$u_1 x + u_2 x^2$
Ласточкин хвост	1	3	x^5	$u_1 x + u_2 x^2 + u_3 x^3$
Бабочка	1	4	$\pm x^6$	$u_1 x + u_2 x^2 + u_3 x^3 + u_4 x^4$
Гиперболическая омбилическая точка	2	3	$x^3 + y^3$	$u_1 x + u_2 y + u_3 xy$
Параболическая омбилическая точка	2	3	$\pm(x^2 y + y^4)$	$u_1 x + u_2 y + u_3 x^2 + u_4 y^2$
Эллиптическая омбилическая точка	2	4	$x^3 - xy^2$	$u_1 x + u_2 y + u_3(x^2 + y^2)$

Дальнейшая работа над видом уравнения (5) представлена следующим образом:

$$\varepsilon = \frac{1}{4}z^4 + \frac{1}{2}Az^2 + Bz + C, \tag{7}$$

где

$$\varepsilon = \frac{1}{4b_4} \sum E^{2/3}, A = \frac{b_2}{2b_4}, B = \frac{b_1}{4b_4}, C = \frac{b_0}{4b_4}. \tag{8}$$

Многообразие катастроф функции ε :

$$C_\varepsilon = \{z: z^3 + Az + B = 0\}. \tag{9}$$

Бифуркационное множество:

$$B_\varepsilon = \{(A, B) : 4A^3 + 27B^2 = 0\}. \tag{10}$$

На основе данных формул делается вывод, что при $D < 0$ (где $D = 4A^3 + 27B^2$) ε находится в неустойчивом равновесии, тогда как при $D > 0$ это же ε находится в устойчивом равновесии. При $D = 0$ параметры управления A и B попадают на границу бифуркационного множества, а ε находится в критическом состоянии между устойчивым и неустойчивым равновесием. Автором отмечается, что смысл управляющих параметров A и B не проясняется, а основная формула (3) постулируется, не выводится.

На базе проделанной работы выводится критерий определения риска землетрясения: противоположный знак b_4 и D . Приведённый в статье анализ показывает, что соответствует z_0 только время возникновения землетрясения T_{max} , что соответствует условию:

$$\frac{\partial^3}{\partial z^2} \sum E^{2/3} < 0, \tag{11}$$

иначе говоря: $z_0 - z^* < 0$ при $b_4 > 0$ и $z_0 - z^* > 0$ при $b_4 < 0$, где критическая точка z_0 взята из C_ε , а $z^* = \sqrt{-\frac{A}{3}}$.

Далее был представлен алгоритм предсказания землетрясения из 10 пунктов, который в текущем обзоре рассматривать нет смысла.

Аналогичным образом автор рассматривает сейсмические процессы в качестве катастрофы «бабочка», разломное землетрясение — катастрофы «ласточкин хвост», иные землетрясения в качестве катастрофы «складка», сдвиговый разлом — катастрофа «сборка». Таким образом были охвачены все катастрофы Тома с одной переменной состояния системы.

В другом случае [2, с. 37] рассматривается применение математической теории катастроф в моделировании влияния неоднородностей ионосферы Земли на распространение радиоволн коротковолнового диапазона. Автор приводит бихарактеристическую систему в виде системы уравнений:

$$\frac{d\vec{r}}{d\tau} = \frac{\partial \Gamma}{\partial \vec{r}}, \frac{d\vec{k}}{d\tau} = \frac{\partial \Gamma}{\partial \vec{k}}, \frac{dt}{d\tau} = \frac{\partial \Gamma}{\partial t}, \frac{d\omega}{d\tau} = \frac{\partial \Gamma}{\partial \omega}, \frac{d\omega}{d\tau} = \frac{\partial \Gamma}{\partial \omega}, \tag{12}$$

где

$$\Gamma = k_x^2 + k_y^2 + k_z^2 - \frac{\omega^2}{c^2} \varepsilon(\vec{r}, \vec{k}, \omega). \tag{13}$$

В свою очередь Γ — гамильтониан, t — групповое время, τ — параметр вдоль траектории, ε — эффективная диэлектрическая проницаемость.

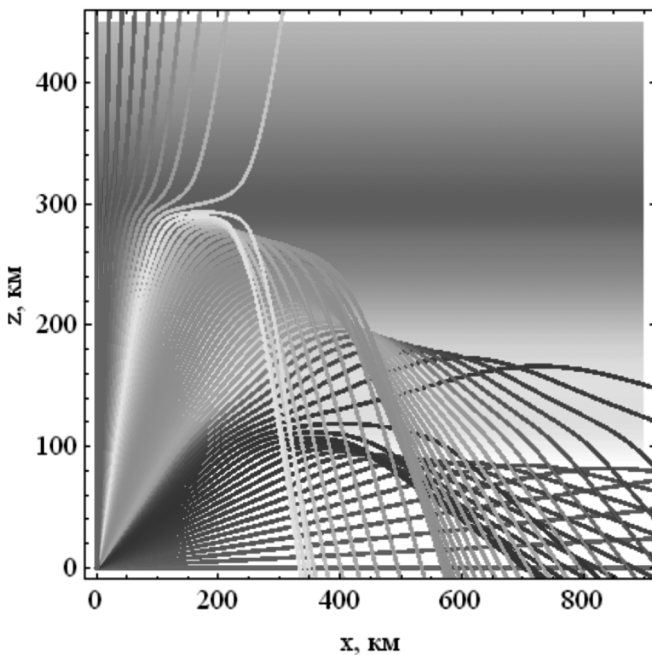


Рис. 1. Лучевые структуры в плоскости (x, z), о-волна

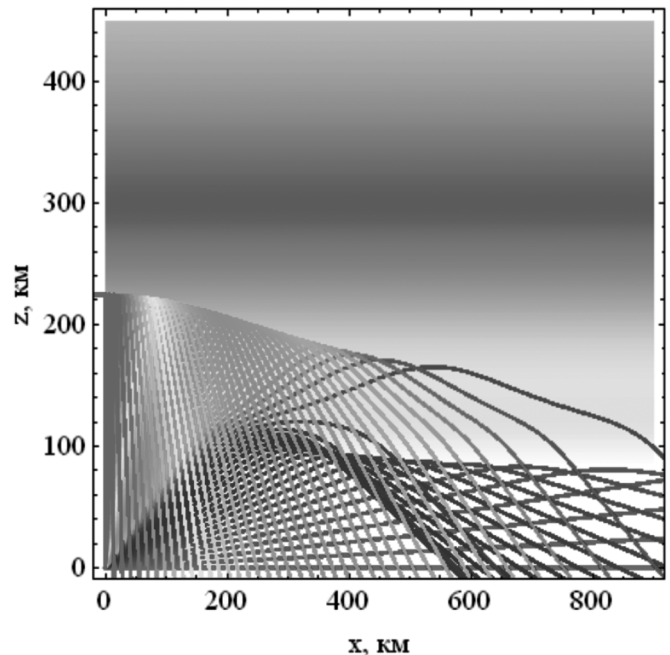


Рис. 2. Лучевые структуры в плоскости (x, z), х-волна

В результате приведён расчёт лучевой структуры радиосигнала в проекции на плоскость (x, z) для обыкновенной волны (о-волны) и необыкновенной волны (х-волны) на рис. 1 и рис. 2 соответственно.

Семейство лучей, приведённых на рис. 1, образует сложную каустическую структуру, которая содержит три каустических острия.

Дальнейшая структура работы выполнена как предоставление результатов моделирования амплитуды поля х- и о-волн в окрестности каустик на основе бихарактеристической системы с применением методов волновой теории катастроф. Подробности моделирования, в том числе реализация волновой теории катастроф в модели, не приведены.

В третьем случае [3] проведено исследования набора бифуркационных траекторий для цилиндрической оболочки под внешним давлением и осевом сжатии. Здесь были использованы уравнения фон Кармана:

$$\begin{aligned} a_1 \nabla^4 w + T(w, \Phi) - \nabla_k^2 \Phi = \\ = q, a_2 \nabla^4 \Phi - \frac{1}{2} T(w, w) - \nabla_k^2 w = 0' \end{aligned} \quad (14)$$

где

$$\begin{aligned} \nabla_k^2 \alpha = k_1 \frac{\partial^2 \alpha}{\partial x_1^2} + k_2 \frac{\partial^2 \alpha}{\partial x_2^2}; \\ T(\alpha, \beta) = \frac{\partial^2 \alpha}{\partial l_1^2} \frac{\partial^2 \beta}{\partial l_2^2} - 2 \frac{\partial^2 \alpha}{\partial l_1 \partial l_2} \frac{\partial^2 \beta}{\partial l_1 \partial l_2} + \frac{\partial^2 \alpha}{\partial l_2^2} \frac{\partial^2 \beta}{\partial l_1^2}; \end{aligned}$$

$w = (x_1, x_2)$, $\Phi = \Phi(x_1, x_2)$ — нормальные смещения (средней поверхности оболочки) и функция силы соответственно. $q = q(x_1, x_2)$ является функцией внешнего давления; для осевого сжатия $q(x_1, x_2) \equiv 0$. Для оболочки, сжатой в осевом направлении, Δ обозначает смещение концов оболочки. Задача задана в цилиндрической области $\Omega = \{0 \leq x_1 \leq L/R, 0 \leq x_2 \leq 2\pi\}$; $\Gamma \equiv \partial\Omega$ обозначает ее границу. L, R и h — длина, радиус и толщина оболочки. E и μ обозначают модуль Юнга и коэффициент Пуассона материала оболочки соответственно.

Далее, все переменные являются безразмерными, и следующие соотношения определяют безразмерные переменные (черта над переменной означает, что она является размерной):

$$\begin{aligned} \bar{x}_1 = x_1 R, 0 \leq x_1 \leq L/R, \bar{x}_2 = x_2 L, 0 \leq x_2 \leq 2\pi, \\ \bar{w} = wh, \bar{\Phi} = \Phi E h^3, \bar{\Delta} = \Delta h \frac{h}{R}, \bar{q} = q \frac{E h^4}{R^4}. \end{aligned}$$

Для вариационной постановки рассматриваемой нелинейной краевой задачи используется следующий функционал энергии деформации:

$$E = U - A, \quad (15)$$

где

$$\begin{aligned} U = \frac{E h^5}{R^5} \int_0^{2\pi} \int_0^{L/R} \left[\frac{1}{2} \frac{1}{12(1-\mu^2)} \left(\left(\frac{\partial^2 w}{\partial x_1^2} \right)^2 + \right. \right. \\ \left. \left. + 2\mu \frac{\partial^2 w}{\partial x_1^2} \frac{\partial^2 w}{\partial x_2^2} + \left(\frac{\partial^2 w}{\partial x_2^2} \right)^2 \right) + \right. \\ \left. + \left(-\frac{T_{11}^2}{2} + \mu T_{11} T_{22} - \frac{T_{22}^2}{2} - (1+\mu) T_{12}^2 \right) + \right. \\ \left. + \frac{1}{2} T_{11} \left(\frac{\partial w}{\partial x_1} \right)^2 + \frac{1}{2} T_{22} \left(\frac{\partial w}{\partial x_2} \right)^2 - \right. \\ \left. - T_{12} \frac{\partial w}{\partial x_1} \frac{\partial w}{\partial x_2} + \frac{R}{h} T_{22} w \right] dx_1 dx_2 \end{aligned} \quad (16)$$

Силы, действующие на среднюю поверхность оболочки, T_{ij} определяются:

для оболочки, находящейся под внешним давлением:

$$T_{11} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial x_2^2}, T_{22} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial x_1^2}, T_{12} = -\frac{\partial^2 \Phi}{\partial x_1 \partial x_2}, \quad (17)$$

для оболочки, сжатой в осевом направлении:

$$T_{11} = \Phi_0(x_2) + \frac{\partial^2 \Phi}{\partial x_2^2}, T_{22} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial x_1^2}, T_{12} = -\frac{\partial^2 \Phi}{\partial x_1 \partial x_2}; \quad (18)$$

$\Phi_0(x_2)$ соответствует решениям пути предбифуркационного равновесия.

Работа внешней силы записывается как:

для оболочки, находящейся под внешним давлением:

$$A = -\frac{E h^5}{R^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{L/R} q(x_1, x_2) w(x_1, x_2) dx_1 dx_2, \quad (19)$$

для оболочки, сжатой в осевом направлении:

$$A = \frac{E h^5}{R^2} \int_0^{2\pi} \Delta T_{11}(x_2)_{\Gamma} dx_2. \quad (20)$$

Как для дифференциальной, так и для вариационной формулировок к дифференциальным соотношениям добавлены граничные условия на концах оболочки. Автор отмечает, что, граничные условия симметрии должны быть наложены на линии $x_2 = 0$ и $x_2 = \pi$; тем самым расширяются границы области определения: отсюда Γ_1 обозначает части границы $x_1 = const$ (края оболочки), Γ_2 части границы $x_2 = const$ (с сформулированными на них условиями симметрии); $\Gamma = \Gamma_1 \cup \Gamma_2$.

Также указывается, что

$$V(x_1, x_2) = (v_p(x_1, x_2), p = 1, 2)$$

обозначает пару $(w(x_1, x_2), \Phi(x_1, x_2))$, тогда как $\Omega = \{x_1^{(1)} \leq x_1 \leq x_1^{(2)}, x_2^{(1)} \leq x_2 \leq x_2^{(2)}\}$ область определения; дифференциальная формулировка записывается в виде $L(V) = 0$, вариационная формулировка в виде $minE(V)$, граничные условия как $S(V_\Gamma) = 0$.

Для решения рассматриваемой задачи вектор неизвестных функций $V(x_1, x_2)$ представлен произведением функций с одной переменной:

$$v_p(x_1, x_2) = h_p(x_1)g_p(x_2). \tag{21}$$

где

$$h(x_1) = \{h_p(x_1)\}, g(x_2) = \{g_p(x_2)\};$$

$$n = dimh(x_1) = dimg(x_2) = dimV(x_1, x_2).$$

Переписав функционал вариационной формулировки $minE(V)$ в терминах (21), было получено:

$$minE_{x_1x_2}(h, g) \tag{22}$$

При варьировании функционала (22) относительно неизвестных функций $h(x_1)$ и $g(x_2)$ получена система интегро-дифференциальных уравнений:

$$\frac{dh}{dx_1} = f^{x_1}(h(x_1), a^{x_2}, q), x_1 \in [x_1^{min}, x_1^{max}], \tag{23 a}$$

$$\frac{dg}{dx_2} = f^{x_2}(g(x_2), a^{x_1}, q), x_2 \in [x_2^{min}, x_2^{max}]. \tag{23 b}$$

Компоненты векторов a^{x_1}, a^{x_2} являются определенными интегралами от компонент вектор-функций $h(x_1)$ и $g(x_2)$ их производных: компоненты a^{x_2} зависят от $g(x_2)$:

$$a^{x_2} = \int_{x_2^{min}}^{x_2^{max}} g_{j_1}(x_2)g_{j_2}(x_2)dx_2$$

$$\left(a^{x_2} = \int_{x_2^{min}}^{x_2^{max}} g_{j_1}(x_2)g_{j_2}(x_2)g_{j_3}(x_2)dx_2 \right) \tag{24 a}$$

для коэффициентов для линейных (нелинейных) членов уравнения (23 a).

Компоненты a^{x_1} зависят от $h(x_1)$:

$$a^{x_1} = \int_{x_1^{min}}^{x_1^{max}} h_{j_1}(x_1)h_{j_2}(x_1)dx_1$$

$$\left(a^{x_1} = \int_{x_1^{min}}^{x_1^{max}} h_{j_1}(x_1)h_{j_2}(x_1)h_{j_3}(x_1)dx_1 \right) \tag{24 b}$$

для коэффициентов для линейных (нелинейных) членов уравнения (23b).

Приведенная выше система дополняется граничными условиями, вытекающими из (18):

$$S_{\Gamma_1} = 0 (dimS_{\Gamma_1} = n) \tag{25 a}$$

$$S_{\Gamma_2} = 0 (dimS_{\Gamma_2} = n) \text{ (условия симметрии).} \tag{25 b}$$

Функционал (22) с ограничениями (25a) и (25b) дает функцию Лагранжа:

$$minE_b(h, g) \tag{26}$$

в которых уравнения Эйлера-Лагранжа имеют вид (23 a) и (23 b) и естественные граничные условия (25 a) и (25 b).

Практическая реализация воплощена в виде итерационного обобщенного метода Канторовича.

Далее была приведена бифуркационная структура уравнений фон Кармана, представленная на рис. 3.

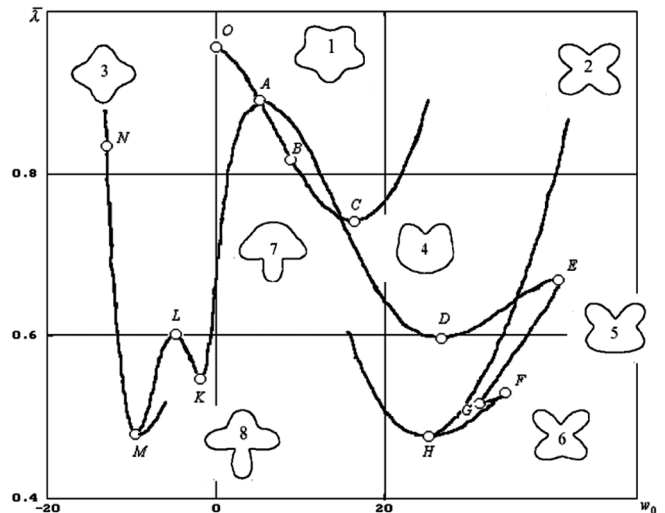


Рис. 3. Бифуркационная структура уравнений фон Кармана, определённых на замкнутой цилиндрической области для постоянного правого члена и однородных граничных условий

По оси x отложено типичное значение w (связанное с толщиной оболочки), по оси y — амплитуда правого члена λ , (связанная с минимальным значением бифуркации соответствующей линейризованной задачи). Центральные сечения решений (функция w) расположены вблизи соответствующих участков бифуркационных траекторий. Кружки обозначают сингулярные точки решений. На рисунке показаны предбифуркационный путь (совпадает с осью y); первичные бифуркационные пути $O-A-B-C$ (соответствует регулярному решению 1), $M-N$ (регулярное решение 3), с точкой минимума H (ре-

гулярное решение 3); вторичные бифуркационные пути A-D-G-E-F-H (локализованные решения 4, 5 и 6) и A-K-L-M (локализованные решения 7 и 8).

В результате были получены бифуркационные пути для катастроф цилиндрической оболочки под внешним давлением (рис. 4, 5 и 6) и при осевом сжатии (рис. 7).

На основе полученных результатов делаются выводы о характере бифуркационных путей и их зависимостях от ключевых параметров. Достоинством работы является подробность описанного математического аппарата и детальность анализа деформации цилиндрической оболочки.

В новом случае [4] рассматриваются феноменологические модели сегнетоэластиков с полносимметричным параметром порядка и классифицируются методами эк-

вивариантной теории катастроф. За основу берётся разложение термодинамического потенциала в формальный ряд Тейлора по степеням параметра порядка:

$$\Phi = a_1\eta + b_1\xi + b_2\xi^2 + c_1\eta^2\xi + \eta^2 + \kappa\eta^2\xi^2 + \xi^4 + \dots = a_1l_1 + b_1l_2 + b_2l_2^2 + c_1l_1l_2 + l_1^2 + l_1l_2^2 + l_2^4 + \dots \quad (27)$$

где $l_1 = \eta, l_2 = \xi$ — базисные инварианты.

Сделав предположение, что члены 4-й степени являются ростком (главными), автор выводит модель с 4 управляющими параметрами:

$$\Phi = a_1l_1 + b_1l_2 + b_2l_2^2 + c_1l_1l_2 + l_1^2 + l_1l_2^2 + l_2^4, \quad \Phi = a_1\eta + b_1\xi + b_2\xi^2 + c_1\eta^2\xi + \eta^2 + \kappa\eta^2\xi^2 + \xi^4. \quad (28)$$

В результате было получено двумерное сечение фазовой диаграммы модели (28).

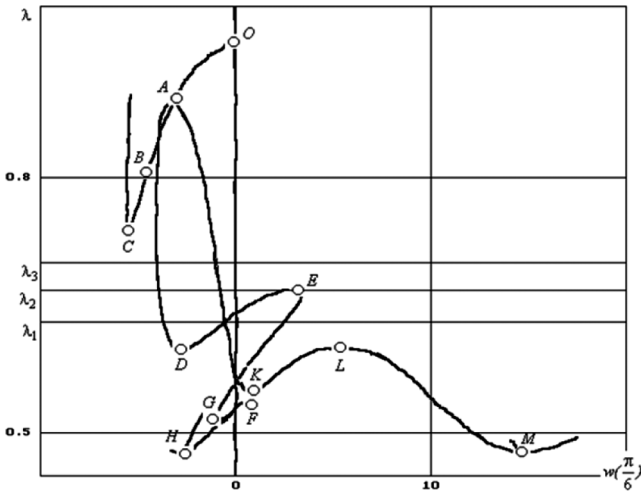


Рис. 4. Сжатие под внешним давлением в координатах $w(\pi/6) - \lambda$

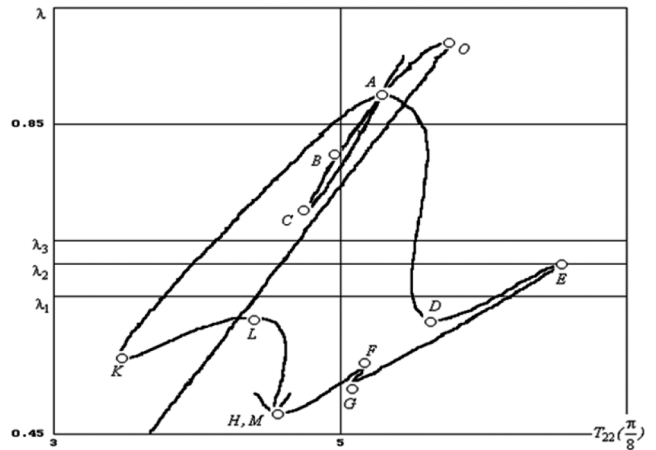


Рис. 5. Сжатие под внешним давлением в координатах $T_{22}(\pi/8) - \lambda$

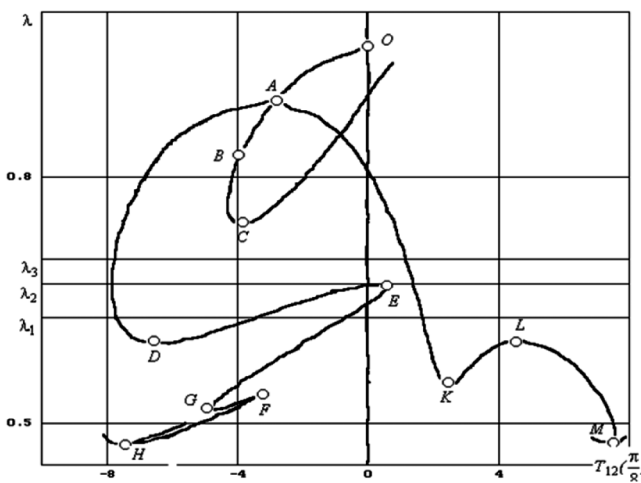


Рис. 6. Сжатие под внешним давлением в координатах $T_{12}(\pi/8) - \lambda$

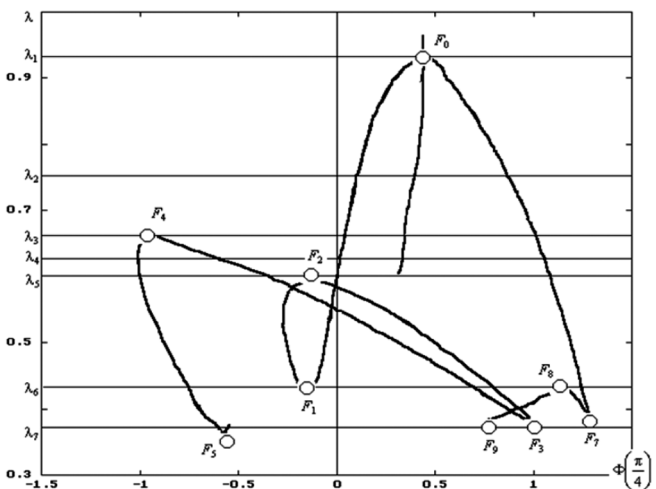


Рис. 7. Осевое сжатие цилиндрической оболочки

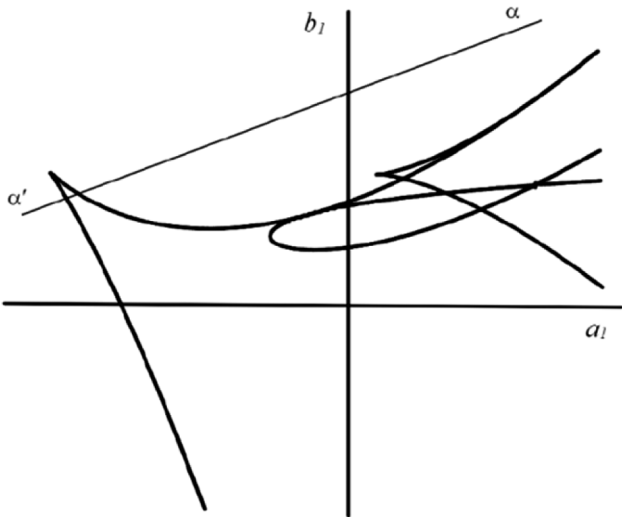


Рис. 8. Двумерное сечение фазовой диаграммы модели (28)

Здесь $\alpha\alpha'$ — термодинамический путь, пересекающий линию фазового перехода из фазы 1 в фазу 2 ($a_1 = 0$) и линию изомерного фазового перехода.

На основе полученных результатов автор делает вывод о присутствии линий и областей изомерного фазового перехода с критическими точками типа жидкость-пар.

У того же автора схожим образом [5] разбираются феноменологические модели фазовых переходов с многокомпонентными взаимодействующими параметрами порядка с использованием методов теории особенностей.

В ещё одном случае [6, с. 98] исследуются катастрофы решений уравнений одномерной газовой динамики и наследование ростков катастроф решений волнового уравнения. За основу берётся система уравнений одномерной газовой динамики:

$$\begin{cases} u_t + uu_x + \alpha(\rho)\rho_x = 0, \\ \rho_t + (\rho u)_x = 0, \end{cases} \quad (29)$$

где функция $\alpha(\rho) = \frac{p_\rho}{\rho}$ раскладывается в ряд Тейлора в окрестности точки $\rho_* > 0$. Здесь $p(\rho)$ — уравнение состояния газа, $p > 0$. Результаты исследований в тексте не приводятся.

В следующем случае [7, с. 541] рассматривается математическое моделирование специальных функций каспоидных краевых волновых катастроф. За основу берётся равномерная асимптотика волнового поля U в окрестности краевой катастрофы B_N :

$$U \cong \exp(i\theta) \left(I_1^g I_N^{\beta\pm} + \sum_{j=1}^{N-2} I_{j+1}^g \frac{\partial I_N^{\beta\pm}}{\partial \lambda_j} + I_1^e \right), \quad (30)$$

где θ — фаза бегущей волны; I_1^g, I_1^e — асимптотически расходящиеся ряды; $I_N^{\beta\pm}$ — специальная функция краевой катастрофы:

$$\begin{aligned} I_N^{\beta\pm}(\bar{\lambda}) &\equiv I = \int_0^{+\infty} \exp\left[iF_{B_N^{\beta\pm}}(x, \bar{\lambda}) \right] dx, F_{B_N^{\beta\pm}} = \\ &= kx^N + \sum_{j=1}^{N-1} \lambda_j x^j, k = \pm 1 \end{aligned} \quad (31)$$

Функция $F_{B_N^{\beta\pm}}$ является универсальной деформацией катастрофы B_N .

По итогу дальнейших преобразований и моделирования были получены характерные сечения амплитудных и фазовых структур краевых катастроф B_3, B_4 и B_5 .

В другом случае [8, с. 448] оценивается повреждаемость стальных конструкций. В данной работе применяется функция типа «сборка»:

$$f(\sigma) = a\varepsilon + b\varepsilon^2 + \varepsilon^4 \quad (32)$$

Данное уравнение (32) применяется в описании кривой усталости конструкционных сталей:

$$N = N_R e^{-\alpha[f(\sigma) - \text{const}(\sigma_R)]} \quad (33)$$

где N, N_R — общее число циклов, соответствующих точке перелома кривой усталости для коэффициента асимметрии цикла R ; α — коэффициент пропорциональности; $f(\sigma)$ — некоторая реакция от приложенных усилий; $\text{const}(\sigma_R)$ — величина сдвига экспоненты, соответствующая пределу выносливости σ_R .

В процессе моделирования получены изменения модулей упругости и изменения предела выносливости для сталей различных марок.

Принципы, изложенные в оставшихся случаях [9; 10], мало чем отличаются от описанного ранее.

Выводы

Была исследована отечественная и зарубежная литература в области применения математической теории катастроф в моделировании физических процессов.

Ключевым в моделировании является составление системы уравнений, имеющей сходство с одной из типичных катастроф, и поиск управляющих параметров.

ЛИТЕРАТУРА

1. А.К. Гуц ТЕКТОНИЧЕСКИЕ ЗЕМЛЕТРЯСЕНИЯ И ТЕОРИЯ КАТАСТРОФ // МСИМ. 2023. №4 (68). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tektonicheskie-zemletryaseniya-i-teoriya-katastrof>.
2. Моделирование влияния неоднородностей ионосферы Земли на распространение радиоволн коротковолнового диапазона / А.С. Крюковский, Д.С. Лукин, Е.В. Михалева [и др.] // Распространение радиоволн : Сборник докладов XXVIII Всероссийской открытой научной конференции, Йошкар-Ола, 16–19 мая 2023 года / Редколлегия: Д.С. Лукин, Д.В. Иванов, Н.В. Рябова [и др.]. — Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2023. — С. 35–42. — EDN DWTVPM.
3. Gromov, Vasilii. (2020). Catastrophes of Cylindrical Shell. 10.13140/RG.2.2.10958.28481.
4. Павлов Сергей Васильевич. Феноменологические модели сегнетоэластиков с полносимметричным параметром порядка: классификация методами эквивариантной теории катастроф // Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия. 2023. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomenologicheskie-modeli-segnetoelastikov-s-polnosimmetrichnym-parametrom-poryadka-klassifikatsiya-metodami-ekvivariantnoy-teorii>.
5. Павлов Сергей Васильевич. Феноменологические модели фазовых переходов с многокомпонентными взаимодействующими параметрами порядка: построение и классификация методами теории особенностей // Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия. 2024. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomenologicheskie-modeli-fazovyh-perehodov-s-mnogokomponentnymi-vzaimodeystvuyuschimi-parametrami-poryadka-postroenie-i>.
6. Шавлуков, А.М. Катастрофы решений уравнений одномерной газовой динамики и наследование ростков катастроф решений волнового уравнения / А.М. Шавлуков // Уфимская осенняя математическая школа: Материалы Международной научной конференции, Уфа, 28 сентября — 01 2022 года / Отв. редактор З.Ю. Фазуллин. Том 2. — Уфа: Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Уфимский Университет Науки И Технологий», 2022. — С. 97–98. — DOI 10.33184/uomsh2t-2022-09-28.35. — EDN SDMBLY.
7. Крюковский, А.С. Математическое моделирование специальных функций каспидных краевых волновых катастроф / А.С. Крюковский, М.С. Домнина, Д.В. Растягаев // Распространение радиоволн : Сборник докладов XXVIII Всероссийской открытой научной конференции, Йошкар-Ола, 16–19 мая 2023 года / Редколлегия: Д.С. Лукин, Д.В. Иванов, Н.В. Рябова [и др.]. — Йошкар-Ола: Поволжский государственный технологический университет, 2023. — С. 540–543. — EDN GOACFC.
8. Применение мониторинга для оценки повреждаемости стальных конструкции / В.Н. Гадалов, С.Н. Кутепов, О.М. Губанов, А.А. Калинин // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. — 2023. — № 9. — С. 447–450. — DOI 10.24412/2071-6168-2023-9-442-443. — EDN USWHNK.
9. Jain, Samyak & Bhagwat, Ameeya. (2023). Catastrophe theoretic approach to the Higgs Mechanism. 10.48550/arXiv.2307.12042.
10. Liang, Jing-Yu & Dan, Long & Wang, Min & Hu, Yun-Qi & Du, Chun-Guang & Yang, Lan & Long, Gui-Lu. (2024). Observation of limit torus and catastrophe point in optomechanical systems. New Journal of Physics. 26. 10.1088/1367-2630/ad7e49.

© Силантьев Данила Михайлович (silad.micher@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И АЛГОРИТМЫ РАСПОЗНАВАНИЯ ПРИ ОБРАБОТКЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ

MATHEMATICAL MODEL AND RECOGNITION ALGORITHMS FOR IMAGE PROCESSING

V. Chasovskikh
E. Koch

Summary. The article discusses the possibility of increasing the speed of algorithms when processing information technology images, including artificial intelligence technologies. A mathematical model is proposed as a nonlinear tensor product. This model is presented in the form of fast algorithms. It has been proven that various types of fast Fourier transform can be represented in a nonlinear, generalized form and represented by a set of two rules defining nonlinearity for fast algorithms. For image processing algorithms, relationships are formed from several operations of fast algorithms. Three iterations are defined. In the first iteration, the nonlinearity of the transformation is determined. In the second iteration, the nonlinearity of sparse transformations of direct sums of nonlinear transformations is formed. At the third iteration, a fast nonlinearity transformation is formed as a result of combining nonlinear sparse transformations. A new approach to transformations with nonlinear dependencies and the use of a fast algorithm has been created. The applied recursion rules for nonlinear transformation models create new opportunities for regular viewing of implicit fast transformations with nonlinearity. Thus, the authors formulated a new property of transformations, defined as the result of a superposition of «sparse» transformations with nonlinearity, and a new (with fewer computational operations) fast algorithm was created.

Keywords: model, pixels, image, fast algorithms. information Technology.

Часовских Виктор Петрович

Доктор технических наук, профессор,
ФГБОУ ВО Уральский государственный
экономический университет
u2007u@ya.ru

Кох Елена Викторовна

Кандидат сельскохозяйственных наук, доцент, ФГБОУ
ВО Уральский государственный
экономический университет
elenakox@mail.ru

Аннотация. В статье рассматривается возможность повышения скорости алгоритмов при обработке изображений информационных технологий, включая технологии искусственного интеллекта. Предлагается математическая модель, как нелинейное тензорное произведение. Эта модель представлена в форме быстрых алгоритмов. Было доказано, что различные виды быстрого преобразования Фурье можно представить в нелинейном, обобщенном виде и представлять множеством из двух правил, определяющих нелинейность для быстрых алгоритмов. Для алгоритмов при обработке изображений формируются соотношения из нескольких операций быстрых алгоритмов. Определены три итерации. В первой итерации определяется нелинейность преобразования. Во второй итерации формируется нелинейность разреженных преобразований прямых сумм нелинейных преобразований. На третьей итерации формируется быстрое преобразование нелинейности как результат совмещения нелинейных разреженных преобразований. Создан новый подход к преобразованиям с нелинейными зависимостями и использованием быстрого алгоритма. Применяемые правила рекурсии для моделей нелинейных преобразований создают новые возможности для регулярного просмотра неявных быстрых преобразований с нелинейностью. Таким образом, авторы сформулировали новое свойство преобразований, определяемое как результат суперпозиции «разреженных» преобразований с нелинейностью, и создан новый (с меньшим количеством вычислительных операций) быстрый алгоритм.

Ключевые слова: модель, пиксели, изображение, быстрые алгоритмы. информационные технологии.

В современной практике информационных технологий нелинейный подход стал важным методом обработки транзакций преобразования и распознавания изображений (основная технология искусственного интеллекта). В настоящей практике доминируют алгоритмы компьютерной обработки больших данных средствами информационных технологий для выявления в них каких-либо зависимостей и закономерностей, а также определении частотных компонентов.

Например, при обработке данных видеокamer, алгоритмы выявляют их спектральные характеристики и после распознавания изображений, алгоритмами улучшают качество и плотности сжатия.

Целью работы является разработка модели, позволяющей существенно уменьшить количество необходимых операций в алгоритмах обработки изображений, создать так называемые быстрые алгоритмы.

Материалы и методы исследования

При проведении исследования в качестве материалов использовались многоканальные изображения, применяемые в системах дистанционного зондирования Земли при решении различных научных и прикладных задач. Для получения достоверных результатов применялись методы математической статистики и теории вероятностей, метод статистических наблюдений и выбо-

рочных совокупностей, методы гиперкомплексных чисел для обработки изображений и распознавания объектов, присутствующих в этом изображении. Применение традиционных алгоритмов моделирования с помощью нелинейных фильтров определялось общим нелинейным интегралом свертки Вольтерра или G-функцией Винера [1, с. 440; 2, с. 178]. Авторы ориентировались на алгоритмы распознавания и обработки изображений в которых доминируют операции агрегирования [3, с. 390; 4, с. 401; 5, с. 68]. Авторы рассматривают единый подход к быстрым нелинейным преобразованиям (FNLT).

Результаты исследования и их обсуждение

Для построения математических моделей и алгоритмов распознавания и обработки изображений авторы применяют быстрое преобразование Фурье (Fast Fourier transform — FFT), подтвердившее высокую эффективность в подобных приложениях [1, с. 440; 2, с. 178].

Изображение, представляющее собой пиксельное множество, переводится в частотный ряд. Представление изображения в виде набора частот используется в целях их обработки и фильтрации. Оно позволяет применять различные фильтры, осуществлять устранение шумов, улучшать контраст, выделять границы и отдельные детали.

Такую операцию авторы обращают в пространство пикселей, что существенно упрощает процесс обработки изображений и позволяет выполнять сложные операции с данными (нелинейная обработка), с высокой эффективностью. Однако такое пространство пикселей, как объём исходной информации, влияет на количество необходимых вычислительных операций.

Для нелинейной обработки авторы предлагают две новые формы, основанные на последовательном разложении точечного (пиксельного) FFT. Предложенные

формы основаны на том, что они создаются посредством ряда быстрых рекурсивных унитарных преобразований произвольного порядка [2, с. 178; 6, с. 60; 7, с. 80]. Авторы обобщают быстрые линейные преобразования на некоторые нелинейные случаи, определяемые параллельным/последовательным объединением элементарных нелинейных преобразований 2x2 (нелинейные отображения-бабочки) [8, с. 72; 9, с. 87]. Применяя эту структуру, авторы определяют большое семейство FFT и получаем ряд известных и новых результатов об алгоритмах FFT, существующих преобразованиях и определяем структурные свойства между преобразованиями.

Основной элемент-точечного 2^n FFT определяет операции со сложными данными — блок-бабочка (см. рис. 1):

$$1) \begin{bmatrix} y_0 \\ y_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_0(x_0, x_1) \\ f_1(x_0, x_1) \end{bmatrix}. \text{ Бабочка имеет 2 входа и 2 выхода.}$$

Значения на входах называются a_{i_1} и b_{i_2} , значения на выходах называются c_{j_1} и d_{j_2} . Комплексное число W (коэффициент вращения) является весовым коэффициентом и различно для каждой бабочки. Комбинируя операции «бабочка» подходящим образом, создается $2N$ -точечное FFT (см. рис. 2). Предложенный алгоритм FFT-бабочки показывает поток данных и операции с данными в графической форме.

Авторы рассматривают простейшую версию явно обратимого преобразования: оно состоит из замены переменных с участием двух произвольных функций $g_0(\cdot, \cdot), g_1(\cdot, \cdot)$ от двух величин x_1, x_2 до двух величин y_1, y_2 и наоборот:

$$\begin{bmatrix} y_0 \\ y_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g_0(\cdot_0, \cdot_1) \\ g_1(\cdot_0, \cdot_1) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_0 \\ x_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g_0(x_0, x_1) \\ g_1(x_0, x_1) \end{bmatrix}. \text{ Если}$$

$$g_0(\cdot_0, \cdot_1) = g_{00}(\cdot_0) + g_{01}(\cdot_1), g_1(\cdot_0, \cdot_1) = g_{10}(\cdot_0) - g_{11}(\cdot_1) \text{ то}$$

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} y_0 \\ y_1 \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} g_{00}(\cdot_0) + g_{01}(\cdot_1) \\ g_{10}(\cdot_0) - g_{11}(\cdot_1) \end{bmatrix} \circ \begin{bmatrix} x_0 \\ x_1 \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} g_{00}(\cdot_0) & g_{01}(\cdot_1) \\ g_{10}(\cdot_0) & g_{11}(\cdot_1) \end{bmatrix} \circ \begin{bmatrix} x_0 \\ x_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} g_{00}(x_0) + g_{01}(x_1) \\ g_{10}(x_0) + g_{11}(x_1) \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

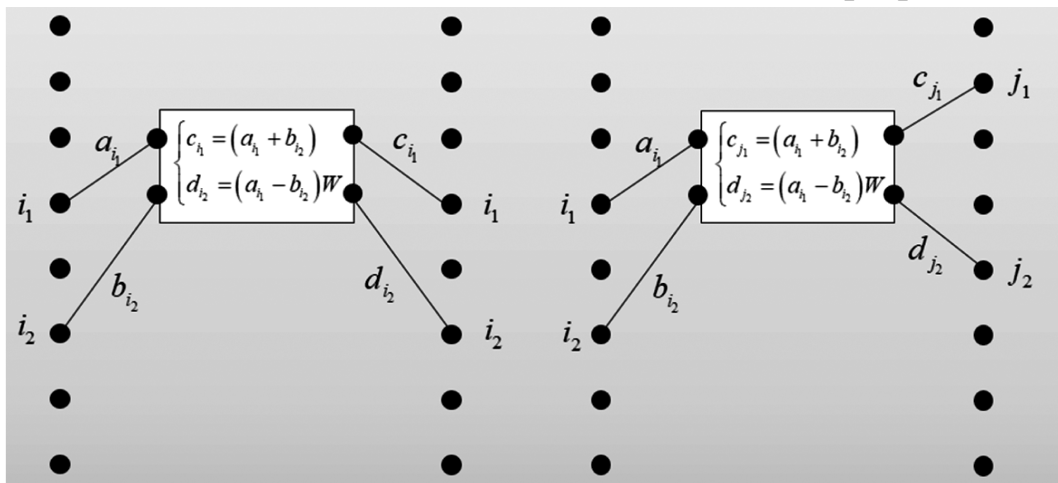


Рис. 1. Неместные операции

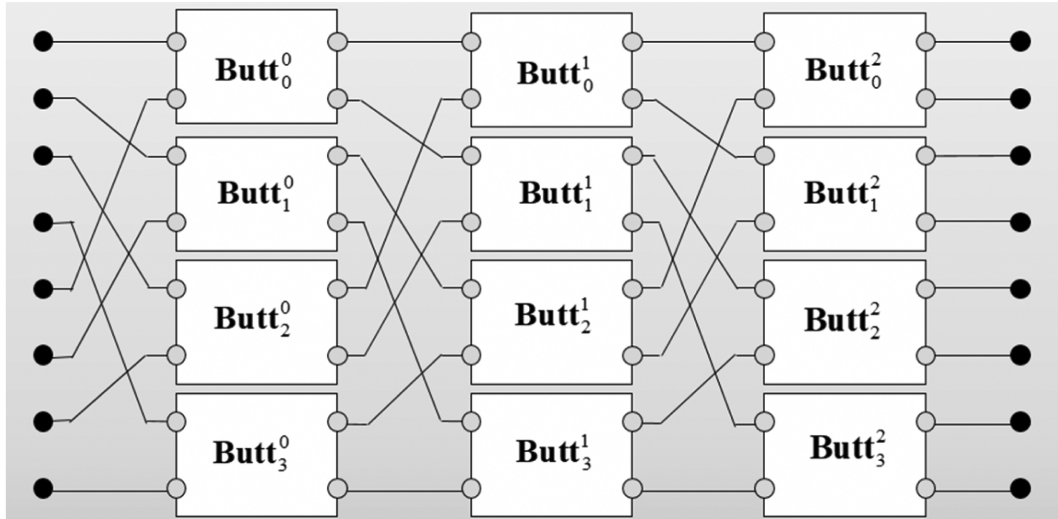


Рис. 2. 8-точечное быстрое преобразование Фурье (с взаимосвязями между бабочками)

Очевидно, что как *прямое*, так и *обратное преобразование* $BT_2(h, f)$ включают только две произвольные функции f, h , а не их обратные.

Для применения нелинейного тензорного произведения суперпозиции определяются два элементарных нелинейных (2×2) -преобразования, называемых нелинейными преобразованиями-бабочками: $BT_1 : V_2 \rightarrow V_2$, $BT_2 : V_2 \rightarrow V_2$. Каждое из них описывается двумя произвольными функциями $BT_1^1[g_0^1, g_1^1]$, $BT_2^2[g_0^2, g_1^2]$. Обозначим их матрично:

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} y_0 \\ y_1 \end{bmatrix} &= BT_1^1[g_0^1, g_1^1] \circ \begin{bmatrix} x_0 \\ x_1 \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^1(\cdot_0, \cdot_1) \\ 1 \leftarrow g_1^1(\cdot_0, \cdot_1) \end{bmatrix} \circ \begin{bmatrix} x_0 \\ x_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^1(x_0, x_1) \\ 1 \leftarrow g_1^1(x_0, x_1) \end{bmatrix}, \\ \begin{bmatrix} y_0 \\ y_1 \end{bmatrix} &= BT_2^2[g_0^2, g_1^2] \circ \begin{bmatrix} x_0 \\ x_1 \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1) \end{bmatrix} \circ \begin{bmatrix} x_0 \\ x_1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(x_0, x_1) \\ 1 \leftarrow g_1^2(x_0, x_1) \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Иногда авторы будут использовать веса

$$\begin{aligned} w_{00}^1 &= -w_{11}^1 = \cos \theta^1, w_{01}^1 = w_{10}^1 = \sin \theta^1; \\ \text{и } w_{00}^2 &= -w_{11}^2 = \cos \theta^2, w_{01}^2 = w_{10}^2 = \sin \theta^2, \\ w_{01}^2 &= w_{10}^2 = \sin \theta^2, \text{ для переменных } x_0, x_1 \end{aligned}$$

и «амплитуды» $a_0^1 = e^{i\varphi_0^1}$, $a_1^1 = e^{i\varphi_1^1}$, $a_0^2 = e^{i\varphi_0^2}$, $a_1^2 = e^{i\varphi_1^2}$ для нелинейных функций:

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} y_0 \\ y_1 \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} 0 \leftarrow a_0^k \cdot g_0^k(w_{00}^k(\cdot_0), w_{01}^k(\cdot_1)) \\ 1 \leftarrow a_1^k \cdot g_1^k(w_{10}^k(\cdot_0), w_{11}^k(\cdot_1)) \end{bmatrix} \circ \begin{bmatrix} x_0 \\ x_1 \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} 0 \leftarrow a_0^k \cdot g_0^k(w_{00}^k \cdot x_0, w_{01}^k \cdot x_1) \\ 1 \leftarrow a_1^k \cdot g_1^k(w_{10}^k \cdot x_0, w_{11}^k \cdot x_1) \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

где $k = 1, 2$. В данном случае $BT_2^1[\varphi_0^1, \varphi_1^1, \theta^1; g_0^1, g_1^1]$ и $BT_2^2[\varphi_0^2, \varphi_1^2, \theta^2; g_0^2, g_1^2]$ зависят от 3 скалярных параметров $\theta = (\varphi_0, \varphi_1, \theta) \in [0, 2\pi]^3$ и двух нелинейных функций $g = (g_0, g_1)$.

Определение 1. Тензорное произведение двух нелинейных (2×2) -преобразований $BT_2^1[g_0^1, g_1^1]$ и $BT_2^2[g_0^2, g_1^2]$ является нелинейным (4×4) -преобразованием, которое определяется как

$$\begin{aligned} BT_2^1[g_0^1, g_1^1] \otimes BT_2^2[g_0^2, g_1^2] &= \\ &= \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^1(\cdot_0, \cdot_1) \\ 1 \leftarrow g_1^1(\cdot_0, \cdot_1) \end{bmatrix} \otimes \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1) \end{bmatrix} := \\ &= \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^1 \left(\begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1) \end{bmatrix}_0, \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1) \end{bmatrix}_1 \right) \\ 1 \leftarrow g_1^1 \left(\begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1) \end{bmatrix}_0, \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1) \end{bmatrix}_1 \right) \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^1 \left(\begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}) \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_{10}, \cdot_{11}) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_{10}, \cdot_{11}) \end{bmatrix} \right) \\ 1 \leftarrow g_1^1 \left(\begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}) \end{bmatrix}, \begin{bmatrix} 0 \leftarrow g_0^2(\cdot_{10}, \cdot_{11}) \\ 1 \leftarrow g_1^2(\cdot_{10}, \cdot_{11}) \end{bmatrix} \right) \end{bmatrix} = \\ &= \begin{bmatrix} 00 \leftarrow g_0^1(g_0^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}), g_1^2(\cdot_{10}, \cdot_{11})) \\ 01 \leftarrow g_0^1(g_1^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}), g_1^2(\cdot_{10}, \cdot_{11})) \\ 10 \leftarrow g_1^1(g_0^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}), g_0^2(\cdot_{10}, \cdot_{11})) \\ 11 \leftarrow g_1^1(g_1^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}), g_1^2(\cdot_{10}, \cdot_{11})) \end{bmatrix}, \end{aligned}$$

где

$$\begin{aligned} & g_i^1 \left(\left[\frac{g_0^2(\cdot_0, \cdot_1)}{g_1^2(\cdot_0, \cdot_1)} \right]_0, \left[\frac{g_0^2(\cdot_0, \cdot_1)}{g_1^2(\cdot_0, \cdot_1)} \right]_1 \right) = \\ & = g_i^1 \left(\left[\frac{g_0^2(\cdot_{00}, \cdot_{01})}{g_1^2(\cdot_{00}, \cdot_{01})} \right], \left[\frac{g_0^2(\cdot_{10}, \cdot_{11})}{g_1^2(\cdot_{10}, \cdot_{11})} \right] \right) := \\ & := \left[\frac{g_i^1(g_0^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}), g_0^2(\cdot_{10}, \cdot_{11}))}{g_i^1(g_1^2(\cdot_{00}, \cdot_{01}), g_1^2(\cdot_{10}, \cdot_{11}))} \right] = \\ & = \left[\frac{g_i^1(g_0^2, g_0^2)}{g_i^1(g_1^2, g_1^2)} \right] = \left[\frac{g_i^1 \bar{\bullet} g_0^2}{g_i^1 \bar{\bullet} g_1^2} \right] \end{aligned}$$

— правило композиции адресов входных данных и

$$\begin{aligned} & \left[\frac{0 \leftarrow g_0^1 \left(\left[\frac{0 \leftarrow g_0^2}{1 \leftarrow g_1^2} \right], \left[\frac{0 \leftarrow g_0^2}{1 \leftarrow g_1^2} \right] \right)}{1 \leftarrow g_1^1 \left(\left[\frac{0 \leftarrow g_0^2}{1 \leftarrow g_1^2} \right], \left[\frac{0 \leftarrow g_0^2}{1 \leftarrow g_1^2} \right] \right)} \right] := \\ & = \left[\frac{00 \leftarrow g_0^1 (g_0^2, g_0^2)}{01 \leftarrow g_0^1 (g_1^2, g_1^2)} \right] = \left[\frac{00 \leftarrow g_0^1 \bar{\bullet} g_0^2}{01 \leftarrow g_0^1 \bar{\bullet} g_1^2} \right] \\ & = \left[\frac{10 \leftarrow g_1^1 (g_0^2, g_0^2)}{11 \leftarrow g_1^1 (g_1^2, g_1^2)} \right] = \left[\frac{10 \leftarrow g_1^1 \bar{\bullet} g_0^2}{11 \leftarrow g_1^1 \bar{\bullet} g_1^2} \right] \end{aligned}$$

— правило составления адресов выходных данных.

Здесь по определению

$$\begin{aligned} g_0^1 \bar{\bullet} g_0^2 & := g_0^1(g_0^2, g_0^2), \quad g_0^1 \bar{\bullet} g_1^2 := \\ & = g_0^1(g_1^2, g_1^2), \quad g_1^1 \bar{\bullet} g_0^2 := g_1^1(g_0^2, g_0^2), \end{aligned}$$

$g_1^1 \bar{\bullet} g_1^2 := g_1^1(g_1^2, g_1^2)$ и $\bar{\bullet}$ является символом левой суперпозиции нелинейных функций. Так,

$$\begin{aligned} \text{BT}_2^1[g_0^1, g_1^1] \bar{\otimes} \text{BT}_2^2[g_0^2, g_1^2] & = \text{BT}_4[(g_0^1, g_1^1) \bar{\bullet} (g_0^2, g_1^2)] = \\ & = \text{BT}_4[g_0^1 \bar{\bullet} g_0^2, g_0^1 \bar{\bullet} g_1^2, g_1^1 \bar{\bullet} g_0^2, g_1^1 \bar{\bullet} g_1^2], \\ \text{BT}_2^2[g_0^2, g_1^2] \bar{\otimes} \text{BT}_2^1[g_0^1, g_1^1] & = \text{BT}_4[(g_0^2, g_1^2) \bar{\bullet} (g_0^1, g_1^1)] = \\ & = \text{BT}_4[g_0^2 \bar{\bullet} g_0^1, g_0^2 \bar{\bullet} g_1^1, g_1^2 \bar{\bullet} g_0^1, g_1^2 \bar{\bullet} g_1^1]. \end{aligned}$$

Определение 2. Тензорное произведение двух нелинейных преобразований $\text{BT}_{N_1}^1[g_0^1, g_1^1, \dots, g_{N_1-1}^1]$ и $\text{BT}_{N_2}^2[g_0^2, g_1^2, \dots, g_{N_2-1}^2]$ является нелинейным $(N_1 \times N_2)$ -преобразованием, которое определяется как

$$\begin{aligned} & \text{BT}_{N_1}^1[g_0^1, g_1^1, \dots, g_{N_1-1}^1] \bar{\otimes} \text{BT}_{N_2}^2[g_0^2, g_1^2, \dots, g_{N_2-1}^2] = \\ & = \text{BT}_{N_1 N_2}[(g_0^1, g_1^1, \dots, g_{N_1-1}^1) \bar{\bullet} (g_0^2, g_1^2, \dots, g_{N_2-1}^2)] = \quad (5) \\ & = \text{BT}_{N_1 N_2} \left[\left\{ g_i^1 \bar{\bullet} g_j^2 \right\}_{i=0, j=0}^{N_1-1, N_2-1} \right], \end{aligned}$$

где $g_i^1 \bar{\bullet} g_j^2 = g_i^1(\cdot_0, \cdot_1, \dots, \cdot_{N_1-1}) \bar{\bullet} g_j^2 := g_i^1(g_j^2, g_j^2, \dots, g_j^2)$.

Определение 3. Определим n -кратное тензорное произведение n нелинейных преобразований $\left\{ \text{BT}_{N_p}^p [g_0^p, g_1^p, \dots, g_{N_p-1}^p] \right\}_{p=1}^n$ как следующее нелинейное $(N \times N)$ -преобразование

$$\begin{aligned} & \text{BT}_{N_1}^1[g_0^1, g_1^1, \dots, g_{N_1-1}^1] \bar{\otimes} \dots \bar{\otimes} \text{BT}_{N_n}^n[g_0^n, g_1^n, \dots, g_{N_n-1}^n] = \\ & = \text{BT}_{N_1 N_2 \dots N_n} \left[\left\{ g_i^1 \bar{\bullet} g_j^2 \bar{\bullet} \dots \bar{\bullet} g_l^n \right\}_{i=0, j=0, \dots, l=0}^{N_1-1, N_2-1, \dots, N_n-1} \right], \end{aligned}$$

где $N = N_1 N_2 \dots N_n$.

Пример 1. Пусть $\text{BT}_2^1[g_0^1, g_1^1]$ — тождественное преобразование

$$\begin{aligned} \text{BT}_2^1[g_0^1, g_1^1] & \equiv \text{I}_{2 \times 2} = \left[\frac{0 \leftarrow g_0^1(\cdot_0, \cdot_1)}{1 \leftarrow g_1^1(\cdot_0, \cdot_1)} \right] = \\ & = \left[\frac{0 \leftarrow \text{Add}_0(1(\cdot_0), 0(\cdot_1))}{1 \leftarrow \text{Add}_1(0(\cdot_0), 1(\cdot_1))} \right], \end{aligned}$$

затем

$$\begin{aligned} & \text{I}_{2 \times 2} \bar{\otimes} \text{BT}_2^2[g_0^2, g_1^2] = \\ & = \left[\frac{0 \leftarrow \text{Add}_0(1(\cdot_0), 0(\cdot_1))}{1 \leftarrow \text{Add}_1(0(\cdot_0), 1(\cdot_1))} \right] \bar{\otimes} \left[\frac{0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1)}{1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1)} \right] = \\ & = \left[\frac{0 \leftarrow \text{Add}_0 \left(1 \cdot \left[\frac{0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1)}{1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1)} \right]_0, 0 \cdot \left[\frac{0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1)}{1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1)} \right]_1 \right)}{1 \leftarrow \text{Add}_1 \left(0 \cdot \left[\frac{0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1)}{1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1)} \right]_0, 1 \cdot \left[\frac{0 \leftarrow g_0^2(\cdot_0, \cdot_1)}{1 \leftarrow g_1^2(\cdot_0, \cdot_1)} \right]_1 \right)} \right] = \\ & = \left[\frac{00 \leftarrow g_0^2(\cdot_{00}, \cdot_{01})}{01 \leftarrow g_1^2(\cdot_{00}, \cdot_{01})} \right] \\ & = \left[\frac{10 \leftarrow g_0^2(\cdot_{10}, \cdot_{11})}{11 \leftarrow g_1^2(\cdot_{10}, \cdot_{11})} \right]. \end{aligned}$$

Если $\text{BT}_2^2[g_0^2, g_1^2]$ — идентичное преобразование, то

$$\begin{aligned} & \text{BT}_2^1[g_0^1, g_1^1] \bar{\otimes} \text{I}_{2 \times 2} = \\ & = \left[\frac{0 \leftarrow g_0^1(\cdot_0, \cdot_1)}{1 \leftarrow g_1^1(\cdot_0, \cdot_1)} \right] \bar{\otimes} \left[\frac{0 \leftarrow \text{Add}_0(1(\cdot_0), 0(\cdot_1))}{1 \leftarrow \text{Add}_1(0(\cdot_0), 1(\cdot_1))} \right] = \\ & = \left[\frac{00 \leftarrow g_0^1(\text{Add}_0(1(\cdot_{00}), 0(\cdot_{01})), \text{Add}_0(1(\cdot_{10}), 0(\cdot_{11})))}{01 \leftarrow g_0^1(\text{Add}_1(0(\cdot_{00}), 1(\cdot_{01})), \text{Add}_1(0(\cdot_{10}), 1(\cdot_{11})))} \right] = \\ & = \left[\frac{10 \leftarrow g_1^1(\text{Add}_0(1(\cdot_{00}), 0(\cdot_{01})), \text{Add}_0(1(\cdot_{10}), 0(\cdot_{11})))}{11 \leftarrow g_1^1(\text{Add}_1(0(\cdot_{00}), 1(\cdot_{01})), \text{Add}_1(0(\cdot_{10}), 1(\cdot_{11})))} \right] = \\ & = \left[\frac{00 \leftarrow g_0^1(\cdot_{00}, \cdot_{10})}{01 \leftarrow g_0^1(\cdot_{01}, \cdot_{11})} \right] \\ & = \left[\frac{10 \leftarrow g_1^1(\cdot_{00}, \cdot_{10})}{11 \leftarrow g_1^1(\cdot_{01}, \cdot_{11})} \right]. \end{aligned}$$

Это легко проверить

$$\begin{aligned} & (\mathbf{BT}_2^1 [g_0^1, g_1^1] \tilde{\otimes} \mathbf{I}_{2 \times 2}) \circ (\mathbf{I}_{2 \times 2} \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_2^2 [g_0^2, g_1^2]) = \\ & = \mathbf{BT}_2^1 [g_0^1, g_1^1] \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_2^2 [g_0^2, g_1^2], \end{aligned}$$

где $\mathbf{BT}_2^1 [g_0^1, g_1^1] \tilde{\otimes} \mathbf{I}_{2 \times 2}$ и $\mathbf{I}_{2 \times 2} \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_2^2 [g_0^2, g_1^2]$ — нелинейное разреженное $\mathbf{I}_{2 \times 2} \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_2^2 [g_0^2, g_1^2]$ нелинейное преобразование по основанию 2 (**SNLT**).

Теорема 1. Каждое n -кратное тензорное произведение n нелинейных преобразований $\left\{ \mathbf{BT}_{N_p}^p [g_0^p, g_1^p, \dots, g_{N_p-1}^p] \right\}_{p=1}^n$ является \circ -произведением разреженных нелинейных преобразований **SNLT**

$$\begin{aligned} & {}^1\mathbf{FNLT}_{N_1 N_2 \dots N_n} \left[\left\{ g_{i_1}^1 \tilde{\bullet} g_{i_2}^2 \tilde{\bullet} \dots \tilde{\bullet} g_{i_n}^n \right\}_{i_1=0, i_2=0, \dots, i_n=0}^{N_1-1, N_2-1, \dots, N_n-1} \right] = \\ & = \mathbf{BT}_{N_1}^1 [g_0^1, g_1^1, \dots, g_{N_1-1}^1] \tilde{\otimes} \dots \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_{N_n}^n [g_0^n, g_1^n, \dots, g_{N_n-1}^n] = \\ & = \prod_{r=1}^{n-1} \left(\mathbf{I}_{\bar{N}_r \times \bar{N}_r} \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_{N_r}^r [g_0^r, \dots, g_{N_r-1}^r] \tilde{\otimes} \mathbf{I}_{(\bar{N}_n / \bar{N}_r) \times (\bar{N}_n / \bar{N}_r)} \right) = \\ & = \prod_{r=1}^{n-1} \circ \mathbf{SNLT}_{N_r}^r [g_0^r, \dots, g_{N_r-1}^r] = \\ & = \mathbf{SNLT}_{N_n}^n [g_0^n, \dots, g_{N_n-1}^n] \circ \dots \\ & \dots \circ \mathbf{SNLT}_{N_2}^2 [g_0^2, \dots, g_{N_2-1}^2] \circ \mathbf{SNLT}_{N_1}^1 [g_0^1, \dots, g_{N_1-1}^1], \end{aligned} \quad (6)$$

где

$$\begin{aligned} & \mathbf{SNLT}_{N_r}^r [g_0^r, g_1^r, \dots, g_{N_r-1}^r] = \\ & = \mathbf{I}_{\bar{N}_r \times \bar{N}_r} \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_{N_r}^r [g_0^r, g_1^r, \dots, g_{N_r-1}^r] \tilde{\otimes} \mathbf{I}_{(\bar{N}_n / \bar{N}_r) \times (\bar{N}_n / \bar{N}_r)} \end{aligned}$$

это **FNLT**, где $\bar{N}_0 := 1, \bar{N}_{r-1} := N_1 N_2 \dots N_{r-1}, r = 1, 2, \dots, n$ и $\mathbf{I}_{1 \times 1} \equiv 1$. В частности,

$$\begin{aligned} & {}^1\mathbf{FNLT}_{2^n} \left[\left\{ g_{i_1}^1 \tilde{\bullet} g_{i_2}^2 \tilde{\bullet} \dots \tilde{\bullet} g_{i_n}^n \right\}_{i_1=0, i_2=0, \dots, i_n=0}^{i_1=1, i_2=1, \dots, i_n=1} \right] = \\ & = \mathbf{BT}_2^1 [g_0^1, g_1^1] \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_2^2 [g_0^2, g_1^2] \tilde{\otimes} \dots \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_2^n [g_0^n, g_1^n] = \\ & = \prod_{r=1}^{n-1} \left(\mathbf{I}_{2^{r-1} \times 2^{r-1}} \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_2^r [g_0^r, g_1^r] \tilde{\otimes} \mathbf{I}_{2^{n-r} \times 2^{n-r}} \right) = \\ & = \prod_{r=1}^{n-1} \circ \mathbf{SNLT}_2^r [g_0^r, g_1^r] = \\ & = \prod_{r=1}^{n-1} \left(\mathbf{I}_{2^{r-1} \times 2^{r-1}} \tilde{\otimes} \mathbf{BT}_2^r [g_0^r, g_1^r] \tilde{\otimes} \mathbf{I}_{2^{n-r} \times 2^{n-r}} \right) = \\ & = \prod_{r=1}^{n-1} \circ \mathbf{SNLT}_2^r [g_0^r, g_1^r] = \\ & = \mathbf{SNLT}_2^n [g_0^n, g_1^n] \circ \mathbf{SNLT}_2^2 [g_0^2, g_1^2] \circ \dots \circ \mathbf{SNLT}_2^1 [g_0^1, g_1^1] \end{aligned} \quad (7)$$

— это FNLT по основанию-2. Авторы определяют операцию «стержень» для NLT получения преобразования «нелинейного транспонирования».

$$\begin{aligned} & \overline{\mathbf{NLT}}_{N_1 N_2 \dots N_n} \left[\left\{ g_{i_1}^1 \tilde{\bullet} g_{i_2}^2 \tilde{\bullet} \dots \tilde{\bullet} g_{i_n}^n \right\}_{i_1=0, i_2=0, \dots, i_n=0}^{N_1-1, N_2-1, \dots, N_n-1} \right] = \\ & = \mathbf{SNLT}_{N_r}^1 [g_0^1, g_1^1, \dots, g_{N_1-1}^1] \circ \mathbf{SNLT}_{N_2}^2 [g_0^2, g_1^2, \dots, g_{N_2-1}^2] \circ \dots \\ & \dots \circ \mathbf{SNLT}_{N_n}^n [g_0^n, g_1^n, \dots, g_{N_n-1}^n] = \prod_{r=1}^{n-1} \circ \mathbf{SNLT}_{N_r}^r [g_0^r, g_1^r, \dots, g_{N_r-1}^r]. \end{aligned}$$

Пусть $V_N = \text{Span} \{e_0, e_1, \dots, e_{N-1}\}$ — N пространство $-D$, натянутое на базисе $\{e_0, e_1, \dots, e_{N-1}\}$. Авторы предполагают, что $N = 2^n$. Авторы делят пространство V^N на $M = 2^{n-1}$ двумерные пространства.

$$V_N = V_2^0 \{e_{i_0}, e_{i_1}\} \oplus V_2^1 \{e_{i_0}, e_{i_1}\} \oplus \dots \oplus V_2^{M-1} \{e_{i_0}, e_{i_1}\}.$$

Далее введем следующие базисные (2×2) преобразования:

$$\begin{aligned} & \mathbf{BT}_2 = [j_0, j_1 | \mathbf{BT}_2 | i_0, i_1] = \\ & = [j_0, j_1 | g_0, g_1 | i_0, i_1] : V_2 \{e_{i_0}, e_{i_1}\} \rightarrow V_2 \{e_{j_0}, e_{j_1}\}, \end{aligned}$$

действуя как

$$\begin{aligned} & \begin{bmatrix} y_{j_0} \\ y_{j_1} \end{bmatrix} = \mathbf{BT}_2 \circ \begin{bmatrix} x_{i_0} \\ x_{i_1} \end{bmatrix} = \\ & = [j_0, j_1 | g_0, g_1 | i_0, i_1] \circ \begin{bmatrix} x_{i_0} \\ x_{i_1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} j_0 \leftarrow g(x_{i_0}, x_{i_1}) \\ j_1 \leftarrow g(x_{i_0}, x_{i_1}) \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Семейство $\mathcal{F} = \left\{ [j_0^p, j_1^p | g_0^p, g_1^p | i_0^p, i_1^p] \right\}_{p=0}^S$ произвольных $S = M - 1 = 2^{n-1} - 1$ базисных преобразований генерируется в V_N некотором нелинейном **SNLT**.

$$\begin{aligned} & \mathbf{SNLT}_{2^n} = \begin{bmatrix} [j_0^0, j_1^0 | g_0^0, g_1^0 | i_0^0, i_1^0] \\ \hline [j_0^1, j_1^1 | g_0^1, g_1^1 | i_0^1, i_1^1] \\ \hline \vdots \\ \hline [j_0^S, j_1^S | g_0^S, g_1^S | i_0^S, i_1^S] \end{bmatrix} = \\ & = \bigoplus_{p=0}^S \mathbf{BT}_2^p = \bigoplus_{p=0}^S [j_0^p, j_1^p | g_0^p, g_1^p | i_0^p, i_1^p]. \end{aligned}$$

Каждое разреженное преобразование содержит S базисные преобразования. Позволять

$$\begin{aligned} & \mathbf{BT}_{2^n} := [j_0^p, j_1^p | \mathbf{BT}_{2^n} | i_0^p, i_1^p] := \mathbf{I}_{2^p} \oplus \mathbf{BT}_2 \oplus \mathbf{I}_{2^{n-2(p+1)}} = \\ & = \mathbf{I}_{2^p} \oplus [j_0^p, j_1^p | \mathbf{BT}_2 | i_0^p, i_1^p] \oplus \mathbf{I}_{2^{n-2(p+1)}} = \\ & = \mathbf{I}_{2^p} \oplus [j_0^p, j_1^p | g_0^p, g_1^p | i_0^p, i_1^p] \oplus \mathbf{I}_{2^{n-2(p+1)}}. \end{aligned}$$

Тогда разреженные матрицы можно представить как \circ -произведение суперпозиции.

$$\begin{aligned} & \mathbf{SNLT}_{2^n} = \prod_{p=0}^S \circ \mathbf{BT}_{2^n}^p = \\ & = \prod_{p=0}^S \left(\mathbf{I}_{2^p} \oplus [j_0^p, j_1^p | \mathbf{BT}_2^p | i_0^p, i_1^p] \oplus \mathbf{I}_{2^{n-2(p+1)}} \right) = \\ & = \prod_{p=0}^S \left(\mathbf{I}_{2^p} \oplus [j_0^p, j_1^p | g_0^p, g_1^p | i_0^p, i_1^p] \oplus \mathbf{I}_{2^{n-2(p+1)}} \right). \end{aligned}$$

Две последовательности $\left\{ \begin{matrix} i_0^0, i_1^0; i_0^1, i_1^1; \dots; i_0^S, i_1^S \\ j_0^0, j_1^0; j_0^1, j_1^1; \dots; j_0^S, j_1^S \end{matrix} \right\}$ образуют две схемы адресации базисных преобразований $\left\{ \text{BT}_2^p \right\}_{p=0}^S$ для так называемого быстрого **NLT по основанию 2 без места**.

Определение 4. Пусть

$$\left\{ \left\{ {}^r \text{BT}_2^p = \left[\begin{matrix} {}^r j_0^p, {}^r j_1^p & | & {}^r g_0^p, {}^r g_1^p & | & {}^r i_0^p, {}^r i_1^p \end{matrix} \right] \right\}_{p=0}^S \right\}_{r=1}^L$$

— множество L семейств произвольных базисных преобразований. Определим обобщенное тензорное произведение этих семейств в виде суперпозиции \circ -произведения разреженных нелинейных преобразований:

$$\begin{aligned} {}^L \text{FNLT}_{2^n} &= \prod_{r=1}^L \circ \prod_{p=0}^S \circ {}^r \text{BT}_{2^n}^p = \prod_{r=1}^L \circ {}^r \text{SNLT}_{2^n} = \quad (8) \\ &= \prod_{r=1}^L \circ \prod_{p=0}^S \circ \left(\text{I}_{2^p} \oplus \left[\begin{matrix} {}^r j_0^p, {}^r j_1^p & | & {}^r \text{BT}_2^p & | & {}^r i_0^p, {}^r i_1^p \end{matrix} \right] \oplus \text{I}_{2^{n-2(p+1)}} \right). \end{aligned}$$

Это называется быстрыми нелинейными преобразованиями по основанию-2, L которые ($L = \log_2 N = n$ обычно используются для линейных унитарных преобразований). В деталях это быстрое преобразование имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} {}^L \text{FNLT} &= \prod_{r=1}^{L \leftarrow 1} \circ {}^r \text{SNLT} = \\ &= {}^L \text{SNLT}_{2^n} \circ \dots \circ {}^2 \text{SNLT}_{2^n} \circ {}^1 \text{SNLT}_{2^n} = \\ &= \begin{matrix} \begin{matrix} {}^L \text{BT}_2^0 \\ {}^L \text{BT}_2^1 \\ \vdots \\ {}^L \text{BT}_2^S \end{matrix} & \circ \dots \circ & \begin{matrix} {}^2 \text{BT}_2^0 \\ {}^2 \text{BT}_2^1 \\ \vdots \\ {}^2 \text{BT}_2^S \end{matrix} & \circ & \begin{matrix} {}^1 \text{BT}_2^0 \\ {}^1 \text{BT}_2^1 \\ \vdots \\ {}^1 \text{BT}_2^S \end{matrix} \end{matrix} = \\ &= \prod_{r=1}^{L \leftarrow 1} \circ \begin{matrix} \left[\begin{matrix} {}^r j_0^0, {}^r j_1^0 & | & {}^r g_0^0, {}^r g_1^0 & | & {}^r i_0^0, {}^r i_1^0 \end{matrix} \right] \\ \left[\begin{matrix} {}^r j_0^1, {}^r j_1^1 & | & {}^r g_0^1, {}^r g_1^1 & | & {}^r i_0^1, {}^r i_1^1 \end{matrix} \right] \\ \vdots \\ \left[\begin{matrix} {}^r j_0^S, {}^r j_1^S & | & {}^r g_0^S, {}^r g_1^S & | & {}^r i_0^S, {}^r i_1^S \end{matrix} \right] \end{matrix}. \quad (9) \end{matrix}$$

При линейной цифровой обработке сигналов используются следующие схемы адресации [4–8]

$$\begin{cases} {}^r j_0^p = {}^r i_0^p = p_r, & \begin{cases} {}^r j_0^p = 2p, & {}^r i_0^p = p_r, \\ {}^r j_1^p = {}^r i_1^p = p_r + 2^{r-1}, & {}^r j_1^p = 2p + 1 & {}^r i_1^p = p_r + 2^{r-1}, \end{cases} \\ \\ \begin{cases} {}^r j_0^p = p_r, & {}^r i_0^p = 2p, \\ {}^r j_1^p = p_r + 2^{r-1} & {}^r i_1^p = 2p + 1. \end{cases} \end{cases}$$

где $p_r = 2^r \lfloor p / 2^{r-1} \rfloor + (p \bmod 2^{r-1})$. Для этих схем авторы предлагают следующую классическую архитектуру для быстрых нелинейных преобразований:

$$\begin{aligned} (1) \text{FNLT}_{2^n} &= \\ &= \prod_{r=1}^n \prod_{p=0}^S \circ \left(\text{I}_{2^p} \oplus \left[\begin{matrix} p_r, p_r + 2^{r-1} & | & {}^r \text{BT}_2^p & | & p_r, p_r + 2^{r-1} \end{matrix} \right] \oplus \right. \\ &\quad \left. \oplus \text{I}_{2^{n-2(p+1)}} \right), \\ (2) \text{FNLT}_{2^n} &= \\ &= \prod_{r=1}^n \prod_{p=0}^S \circ \left(\text{I}_{2^p} \oplus \left[\begin{matrix} {}^r \text{BT}_2^p & | & p_r, p_r + 2^{r-1} \end{matrix} \right] \oplus \text{I}_{2^{n-2(p+1)}} \right), \\ (3) \text{FNLT}_{2^n} &= \\ &= \prod_{r=1}^n \prod_{p=0}^S \circ \left(\text{I}_{2^p} \oplus \left[\begin{matrix} p_r, p_r + 2^{r-1} & | & {}^r \text{BT}_2^p \end{matrix} \right] \oplus \text{I}_{2^{n-2(p+1)}} \right), \end{aligned}$$

где $\prod_{r=1}^n = \prod_{r=1}^{n \leftarrow 1}$ или $\prod_{r=1}^n = \prod_{r=1}^{1 \rightarrow n}$. На рисунке 3 показан поток данных для системы счисления-2. $(1) \text{FNLT}_8$.

Широкое семейство обратимых базисных преобразований $\left[\begin{matrix} j_0^p, j_1^p & | & \text{BT}_2^p & | & i_0^p, i_1^p \end{matrix} \right]$ можно найти в [2]. Используя их, BT_2^p авторы получают обратимые быстрые нелинейные преобразования FNLT_{2^n} .

Заключение

Создан новый подход к преобразованиям с нелинейными зависимостями и использованием быстрого алгоритма. Применяемые правила рекурсии для моделей нелинейных преобразований создают новые возможности для регулярного просмотра неявных быстрых преобразований с нелинейностью. Таким образом, авторы сформулировали новое свойство преобразований, определяемое как результат суперпозиции «разреженных» преобразований с нелинейностью, и создать новый (с меньшим количеством вычислительных операций) быстрый алгоритм NLWT. Авторы считают, что предложенные преобразования с нелинейностью, используемые для обработки в пространстве пикселей существенно упрощают процесс распознавания и обработки изображений, позволяет выполнять сложные операции с данными (нелинейная обработка), с высокой эффективностью.

Предлагаемая модель может применяться в компьютерных сетях, в технологиях искусственного интеллекта и как следствие повышает эффективность как проводной, так и беспроводной связи по которым передаются видеопотоки данных.

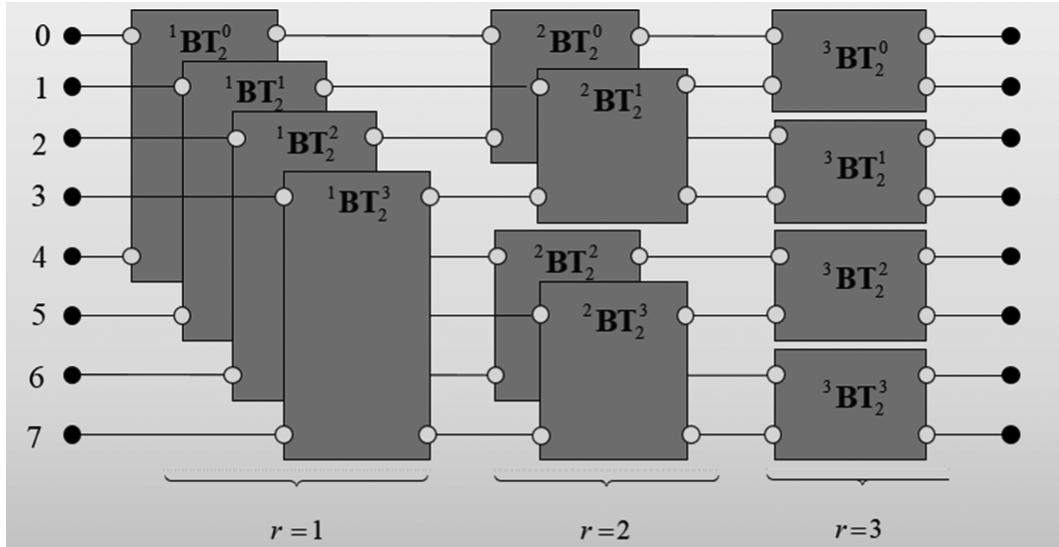


Рис. 3. Радикс-2 $^{(1)}\text{FNLT}_8 = \prod_{r=1}^{1 \rightarrow 3} \prod_{p=0}^3 (I_{2p} \oplus [{}^r\text{BT}_2^p] \oplus I_{8-2(p+1)})$

ЛИТЕРАТУРА

1. Лабунец В.Г. Интеллектуальная технология OFDM, основанная на быстрых многопараметрических преобразованиях. — Екатеринбург: Издательство ИП Пиджаков А.В., 2023. 440 с.
2. Лабунец В.Г., Часовских В.П. Является ли мозг классическим компьютером, работающим в алгебре Клиффорда? Математические основы теории. — Екатеринбург: Издательство ООО «Акдениз», 2022. 178 с.
3. Лабунец В. Остеймер Э. Системный подход к нелинейной фильтрации, связанной с операторами агрегации. Часть 1. SISO-фильтры // Procedia Engineering. 2017. № 201. С.385–397.
4. Лабунец В. Остеймер Э. Системный подход к нелинейной фильтрации, связанной с операторами агрегации. Часть 2. MIMO-фильтры Фреше // Procedia Engineering. 2017. № 201. С.397–411.
5. Остеймер Э., Лабунец В., Комаров Д., Федорова Т. Фильтры Фреше для фильтрации цветных и гиперспектральных изображений // Коммуникации в компьютерных и информационных науках. 2015. № 542. С.57–70.
6. Остхаймер Э., Лабунец В., Мясников Ф. Семейства цифровых фильтров Герона для фильтрации изображений // Материалы семинара CEU. 2015. № 1452. С.56–63.
7. Лабунец В.Г. Гиперкомплексные модели многоканальных изображений // Труды института математики и механики УрО РАН. 2020. Т. 26. № 3. С.69–83.
8. Евдокимова А.Е., Зобова Л.Л. «Эффект бабочки» и возможность прогнозов в экономике // Современные наукоемкие технологии. 2014. № 7-3. С.72–73
9. Лабунец В.Г., Кох Е.В., Остхаймер Е. Алгебраические модели и методы компьютерной обработки изображений. Часть 1. Мультиплетные модели многоканальных изображений // Компьютерная оптика. 2018. Т. 42. № 1. С.84–95.

© Часовских Виктор Петрович (u2007u@ya.ru); Кох Елена Викторовна (elenakox@mail.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

АССОЦИАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА. ОБЗОР

ASSOCIATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND METABOLIC SYNDROME. REVIEW

E. Borisova

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the most common diseases with a continuing upward trend in incidence, characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation. Systemic inflammation is involved in the pathogenesis of COPD and may also predispose to metabolic disorders, in particular, metabolic syndrome (MS). Systemic inflammation, adipokine dysregulation, smoking, and low physical activity may contribute to the association between MS and COPD. Abdominal obesity, hyperglycemia, and hypertension are the most common components of MS found in patients with COPD. This combination may negatively affect COPD outcomes, cardiovascular risk, and quality of life. This review discusses the relationships between COPD and MS.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, abdominal obesity, systemic inflammation.

Борисова Екатерина Петровна

к.м.н., доцент,

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», (г. Якутск)

borisovaep75@mail.ru

Аннотация. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из наиболее распространенных заболеваний с сохраняющейся тенденцией к росту заболеваемости, характеризующееся стойкими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока. Системное воспаление участвует в патогенезе ХОБЛ и может также предрасполагать к метаболическим нарушениям, в частности к метаболическому синдрому (МС). Системное воспаление, дисрегуляция адипокинов, курение и низкая физическая активность могут способствовать связи между МС и ХОБЛ. Абдоминальное ожирение, гипергликемия и гипертония представляют собой наиболее распространенные компоненты МС, обнаруженные у пациентов с ХОБЛ. Такое сочетание может отрицательно влиять на исходы ХОБЛ, сердечно-сосудистый риск и качество жизни. В настоящем обзоре рассматриваются взаимосвязи ХОБЛ с МС.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, метаболический синдром, абдоминальное ожирение, системное воспаление.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину [1].

Однако все больше данных указывают на то, что ХОБЛ имеет важные внелегочные проявления, приводящие к значительным системным нарушениям [2,3]. Являются ли эти нарушения прямыми последствиями легочного расстройства или ХОБЛ на самом деле является системным заболеванием все еще остается не до конца изученным вопросом [4].

Центральная особенность патогенеза ХОБЛ включает нарушенную воспалительную реакцию легких на вредные частицы или газы, вызванную дисбалансом между окислительными и антиоксидантными факторами, что приводит к локальному увеличению окислительного стресса и воспаления [5]. Гипотеза о том, что системное

воспаление возникает путем всасывания элементов воспаления из легочного кровотока в системный кровоток еще не доказана [6]. Генетические и конституциональные факторы также могут предрасполагать пациентов с ХОБЛ к развитию системного и легочного воспаления [7].

Системное воспаление присутствует у пациентов со стабильной ХОБЛ, о чем свидетельствует повышение уровня сывороточных белков острой фазы, т.е. С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) и фактора некроза опухоли α , а также увеличение числа циркулирующих лейкоцитов [8]. Кроме того, воспалительные биомаркеры коррелируют с повышенным риском обострений ХОБЛ [9]. Также появляется все больше доказательств, подтверждающих, что окислительный стресс участвует в развитии и прогрессировании ХОБЛ [10]. Системное воспаление играет ключевую роль в патогенезе внелегочных эффектов ХОБЛ, включая потерю веса, дисфункцию скелетных мышц и сердечно-сосудистые осложнения [2]. С другой стороны, воспаление и окислительный стресс также участвуют в развитии метаболических нарушений, таких как метаболический синдром (МС) и неалкогольная жировая болезнь печени [11,12,13,14]. Обе патологии связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [15].

Целью настоящего обзора является рассмотрение взаимосвязей ХОБЛ с МС.

Ассоциация хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома

В ряде исследований была зарегистрирована связь между МС и ХОБЛ [16,17,18,19]. Было показано, что МС присутствовал у 62 % из 76 пациентов с ХОБЛ, тогда как ХОБЛ была диагностирована у 22 % из 59 пациентов с МС [18]. В другом исследовании распространенность МС составила 37,8 % среди 98 пациентов с ХОБЛ [19]. Увеличение частоты и продолжительности обострений ХОБЛ было связано с наличием МС [20].

Помимо повышения уровней воспалительных маркеров, МС был связан с ограниченной физической активностью у пациентов с ХОБЛ, независимо от дисфункции легких [21]. Кроме того, циркулирующие уровни лептина, эндотелина, СРБ и ИЛ-6 были значительно выше, тогда как уровни адипонектина были значительно ниже у пациентов как с ХОБЛ, так и с МС по сравнению с пациентами с ХОБЛ без МС [22,23]. Более высокие уровни лептина в сыворотке были связаны с более выраженным системным и дыхательным воспалением у пациентов со стабильной ХОБЛ [24]. Следует отметить, что повышенные уровни циркулирующего лептина также наблюдались у пациентов с ожирением [25] и пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа [26,27]. Кроме того, концентрации адипонектина были положительно связаны с тяжестью и прогрессированием ХОБЛ [28] и повышенной респираторной смертностью у пациентов с ХОБЛ [29]. Уровни лептина и адипонектина могут варьировать в зависимости от фенотипов ХОБЛ (например, в связи с развитием и прогрессированием эмфиземы) [30], а на их циркулирующие уровни могут влиять статины и противодиабетические препараты (метформин, пиоглитазон, эмпаглифлозин и лираглутид) [31,32,33].

В целом, воспаление, дисрегуляция адипокинов, курение и низкая физическая активность могут способствовать связи между МС и ХОБЛ [34].

Также было показано, что курение увеличивает экспрессию провоспалительных медиаторов периваскулярной жировой ткани [35]. Среди диагностических компонентов МС дислипидемия, гипергликемия, гипертония и абдоминальное ожирение были обратно пропорциональны функции легких; окружность талии была самым сильным предиктором дисфункции легких [36]. Абдоминальное ожирение, гипергликемия и гипертония могут представлять собой наиболее распространенные компоненты МС, обнаруженные у пациентов с ХОБЛ [37].

Изменения со стороны дыхательной системы при ассоциации МС и ХОБЛ формируются не только за счет обструктивных механизмов вследствие ХОБЛ, но и являются результатом ограничения дыхательной экскурсии легких со снижением жизненной емкости легких, дыхательного объема на фоне высокого стояния диафрагмы в результате выраженного абдоминального ожирения, являющегося основным компонентом МС. Таким образом, при наличии сочетанной патологии в виде ХОБЛ и МС, происходит присоединение к обструктивным нарушениям в рамках ХОБЛ рестриктивного механизма вследствие абдоминально-висцерального ожирения [38].

Наличие МС увеличивает риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при некоторых патологиях, включая ХОБЛ [39,40,41,42]. Поэтому было предложено, что пациенты с ХОБЛ должны проходить скрининг на МС [43,44] не только из-за возможного сосуществования этих расстройств, но и в связи с тем, что лечение МС может улучшить прогноз пациентов с ХОБЛ [45]. В этом контексте наличие МС было связано с усилением одышки и сопутствующими заболеваниями (такими как СД, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и остеопороз) у пациентов с ХОБЛ, госпитализированных в связи с обострением [46].

В настоящее время до сих пор не ясно может ли МС быть прямым следствием прогрессирующей дисфункции легких, связанной с ХОБЛ, при отсутствии курения или воздействия загрязнения воздуха [48]. Однако хроническое системное воспаление, дисфункция жировой ткани, окислительный стресс, ингаляционная и пероральная терапия глюкокортикоидами, низкая физическая активность, гипергликемия и старение могут быть связаны с развитием МС и других метаболических нарушений у пациентов с ХОБЛ [48].

Заключение

Таким образом, системное воспаление участвует в патогенезе ХОБЛ и может также предрасполагать к метаболическим нарушениям, в частности к метаболическому синдрому. Также дисрегуляция адипокинов, курение и низкая физическая активность могут способствовать связи между МС и ХОБЛ. Абдоминальное ожирение, гипергликемия и гипертония представляют собой наиболее распространенные компоненты МС, обнаруженные у пациентов с ХОБЛ. Такое сочетание может отрицательно влиять на исходы ХОБЛ, сердечно-сосудистый риск и качество жизни. Поскольку наличие МС связано с утяжелением течения ХОБЛ, а также с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, необходимы дальнейшие исследования в этой области для улучшения прогноза у пациентов с ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2023. <https://goldcopd.org/>
2. Huertas A., Palange P. COPD: A multifactorial systemic disease // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2011. Vol. 5. P.217–224.
3. Agusti A., Soriano J.B. COPD as a systemic disease // *COPD.* 2008. Vol.5. P.133–138.
4. Sinden N.J., Stockley R.A. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: A result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence // *Thorax.* 2010. Vol. 65. P.930–936.
5. Caramori G., Kirkham P., Barczyk A., Di Stefano A., Adcock I. Molecular pathogenesis of cigarette smoking-induced stable COPD // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2015. Vol.1340. P.55–64.
6. Agusti A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: What we know and what we don't know (but should) // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007. Vol. 4. P.522–525.
7. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol.343. P.269–280.
8. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis // *Thorax.* 2004. Vol. 59. P.574–580.
9. Thomsen M., Ingebrigtsen T.S., Marott J.L., Dahl M., Lange P., Vestbo J., Nordestgaard B.G. Inflammatory biomarkers and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA.* 2013. Vol. 309. P.2353–2361.
10. Van Eeden S.F., Sin D.D. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: A lung and systemic process // *Can. Respir. J.* 2013. Vol.20. P.27–29.
11. Otani H. Oxidative stress as pathogenesis of cardiovascular risk associated with metabolic syndrome // *Antioxid Redox Signal.* 2011. Vol.15. P.1911–1926.
12. Chen Z., Tian R., She Z., Cai J., Li H. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease // *Free Radic. Biol. Med.* 2020. Vol.152. P.116–141.
13. Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome // *Semin. Immunopathol.* 2018. Vol. 40. P.215–224.
14. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Mantzoros C.S. Non-alcoholic fatty liver disease and dyslipidemia: An update // *Metabolism.* 2016. Vol. 65. P.1109–1123.
15. Katsiki N., Perez-Martinez P., Anagnostis P., Mikhailidis D.P., Karagiannis A. Is Nonalcoholic Fatty Liver Disease Indeed the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2018. Vol.16. P.219–227.
16. Katsiki N., Athyros V.G., Mikhailidis D.P. Abnormal Peri-Organ or Intra-organ Fat (APIFat) Deposition: An Underestimated Predictor of Vascular Risk? // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2016. Vol. 14. P.432–441.
17. Katsiki N., Mikhailidis D.P. Abnormal Peri-Organ or Intra-Organ Fat Deposition and Vascular Risk // *Angiology.* 2018. Vol.69. P.841–842.
18. Piazzolla G., Castrovilli A., Liotino V., Vulpi M.R., Fanelli M., Mazzocca A., Candigliota M., Berardi E., Resta O., Sabbà C., et al. Metabolic syndrome and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): The interplay among smoking, insulin resistance and vitamin D // *PLoS ONE.* 2017. Vol.12:e0186708.doi:10.1371/journal.pone.0186708
19. Vujic T., Nagorni O., Maric G., Popovic L., Jankovic J. Metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Frequency and relationship with systemic inflammation // *Hippokratia.* 2016. Vol.20. P.110–114.
20. Küpeli E., Ulubay G., Ulasli S.S., Sahin T., Erayman Z., Gürsoy A. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: A preliminary study // *Endocrine.* 2010. Vol.38. P.76–82.
21. Watz H., Waschki B., Kirsten A., Müller K.C., Kretschmar G., Meyer T., Holz O., Magnussen H. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: Frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity // *Chest.* 2009. Vol.136. P.1039–1046.
22. Rubinsztajn R., Przybyłowski T., Maskey-Warzęchowska M., Paplińska-Goryca M., Nejman-Gryz P., Karwat K., Chazan R. Metabolic Syndrome as a Factor Affecting Systemic Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017. Vol.1021. P.55–62.
23. Minas M., Kostikas K., Papaioannou A.I., Myrstridou P., Karetsi E., Georgoulas P., Liakos N., Pournaras S., Gourgoulidis K.I. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities // *COPD.* 2011. Vol.8. P.414–420.
24. Sood A. Obesity, adipokines, and lung disease // *J. Appl. Physiol.* 2010. Vol.108. P.744–753.
25. Brennan A.M., Mantzoros C.S. Drug Insight: The role of leptin in human physiology and pathophysiology—Emerging clinical applications // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol.2. P.318–327.
26. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Gotzamani-Psarrakou A., Yovos J.G., Karamitsos D. Effect of various treatments on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide Y in patients with type 2 diabetes mellitus // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2011. Vol.15. P.401–420.
27. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Gotzamani-Psarrakou A., Didangelos T.P., Yovos J.G., Karamitsos D.T. Effects of improving glycemic control with insulin on leptin, adiponectin, ghrelin and neuropeptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A pilot study // *Open Cardiovasc. Med. J.* 2011. Vol.5. P.136–147.
28. Jaswal S., Saini V., Kaur J., Gupta S., Kaur H., Garg K. Association of Adiponectin with Lung Function Impairment and Disease Severity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2018. Vol.8.P. 14–18.
29. Yoon H.I., Li Y., Man S.F.P., Tashkin D., Wise R.A., Connett J.E., Anthonisen N.A., Churg A., Wright J.L., Sin D.D. The complex relationship of serum adiponectin to COPD outcomes COPD and adiponectin // *Chest.* 2012. Vol.142. P.893–899.
30. Oh Y.M., Jeong B.H., Woo S.Y., Kim S.Y., Kim H., Lee J.H., Lim S.Y., Rhee C.K., Yoo K.H., Lee J.H., et al. Association of plasma adipokines with chronic obstructive pulmonary disease severity and progression // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015. Vol.12. P.1005–1012.
31. Katsiki N., Mantzoros C.S. Statins in relation to adiponectin: A significant association with clinical implications // *Atherosclerosis.* 2016. Vol.253. P.270–272.
32. Katsiki N., Mikhailidis D.P., Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus // *Acta Pharmacol. Sin.* 2018. Vol.39. P.1176–1188.
33. Katsiki N., Mantzoros C., Mikhailidis D.P. Adiponectin, lipids and atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.* 2017. Vol.28. P.347–354.

34. Clini E., Crisafulli E., Radaeli A., Malerba M. COPD and the metabolic syndrome: An intriguing association // *Intern. Emerg. Med.* 2013. Vol.8. P.283–289.
35. Rossi C., Santini E., Chiarugi M., Salvati A., Comassi M., Vitolo E., Madec S., Solini A. The complex P2X7 receptor/inflammasome in perivascular fat tissue of heavy smokers // *Eur. J. Clin. Investig.* 2014. Vol.44. P.295–302.
36. Leone N., Courbon D., Thomas F., Bean K., Jégo B., Leynaert B., Guize L., Zureik M. Lung function impairment and metabolic syndrome: The critical role of abdominal obesity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol.179. P.509–516.
37. Wouters E.F.M. Obesity and Metabolic Abnormalities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017. Vol.14. P.389–394.
38. Мерзликина Н.Л., Романцева Т.П., Роик О.В. [и др.]. Оценка показателей внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы у больных с экзогенно-конституциональным ожирением на фоне снижения массы тела // *Клиническая медицина.* 2009. № 1. С. 40–45.
39. Naik D., Joshi A., Paul T.V., Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: Consequences of a dual threat // *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol.18. P.608–616.
40. Katsiki N., Athyros V.G., Karagiannis A., Wierzbicki A.S., Mikhailidis D.P. Should we expand the concept of coronary heart disease equivalents? // *Curr. Opin. Cardiol.* 2014. Vol.29. P.389–395.
41. Katsiki N., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Metabolic syndrome and non-cardiac vascular diseases: An update from human studies // *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol.20. P.4944–4952.
42. Katsiki N., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P. Characteristics other than the diagnostic criteria associated with metabolic syndrome: An overview // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014. Vol.12. P.627–641.
43. Marquis K., Maltais F., Duguay V., Bezeau A.M., LeBlanc P., Jobin J., Poirier P. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2005. Vol.25. P.226–232.
44. Park S.K., Larson J.L. Metabolic syndrome and associated factors in people with chronic obstructive pulmonary disease // *West. J. Nurs. Res.* 2014. Vol.36. P.620–642.
45. Nussbaumer-Ochsner Y., Rabe K.F. Systemic manifestations of COPD // *Chest.* 2011. Vol.139. P.165–173.
46. Díez-Manglano J., Barquero-Romero J., Almagro P., Cabrera F.J., López García F., Montero L., Soriano J.B., Working Group on COPD. Spanish Society of Internal Medicine COPD patients with and without metabolic syndrome: Clinical and functional differences // *Intern. Emerg. Med.* 2014. Vol.9. P.419–425.
47. Spelta F., Fratta Pasini A.M., Cazzoletti L., Ferrari M. Body weight and mortality in COPD: Focus on the obesity paradox // *Eat. Weight Disord.* 2018. Vol.23. P.15–22.
48. Chan S.M.H., Selemidis S., Bozinovski S., Vlahos R. Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Clinical significance and therapeutic strategies // *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol.198. P.160–188.

© Борисова Екатерина Петровна (borisovaep75@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ТОПОГРАФИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ НЕРВОВ ЛИЦЕВОГО НЕРВА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

TOPOGRAPHIC ANATOMY OF FACIAL NERVES AND THEIR SIGNIFICANCE IN SURGICAL PRACTICE

**I. Vashurkina
Yu. Petrushkina
D. Puzakova**

Summary. The article presents a review of the literature data on the topographic and anatomical features of the location of the lesion of the facial nerve. During the analysis, the authors concluded that the lesion of the facial nerve is one of the most common pathologies, most often it is inflammatory in nature, the least common cause is the result of an infectious disease. There are a number of difficulties in diagnosing lesions of the facial nerve due to its topographical and anatomical features. It is necessary to focus attention on them when developing accesses, surgical treatment of facial nerve paresis, opening phlegmon and in plastic surgery.

Keywords: facial nerve, neuropathy of the facial nerve, topographic and anatomical features, VII pair of cranial nerves.

Вашуркина Ирина Михайловна

к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Национальный
Исследовательский Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарева» (Саранск)
itpolyakova@ya.ru

Петрушкина Юлия Николаевна

ФГБОУ ВО «Национальный Исследовательский
Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарева» (Саранск)
petrushkinajul@yandex.ru

Пузакова Дарья Владимировна

ФГБОУ ВО «Национальный Исследовательский
Мордовский государственный
университет им. Н.П. Огарева» (Саранск)
dashapuzakova.puzakova@yandex.ru

Аннотация. В статье представлен обзор литературных данных о топографо-анатомических особенностях расположения поражения лицевого нерва. В ходе анализа авторами был сделан вывод о том, что поражение лицевого нерва — одна из самых распространенных патологий, наиболее часто оно носит воспалительный характер, наименее часто причиной является следствием перенесенного инфекционного заболевания. Существует ряд трудностей при диагностике поражений лицевого нерва из-за его топографо-анатомических особенностей. Необходимо на них фокусировать внимание при разработке доступов, хирургическом лечении парезов лицевого нерва, вскрытии флегмон и в пластической хирургии.

Ключевые слова: лицевой нерв, невралгия лицевого нерва, топографо-анатомические особенности, VII пара черепно-мозговых нервов.

Введение

Важность седьмой пары черепных нервов, известных как лицевые нервы, заключается в их ответственности за движение мимических мышц лица, а также обеспечение чувствительности определенным участкам кожи. Этот нерв имеет ключевое значение в хирургических вмешательствах, связанных с головой и шеей, в том числе в пластической хирургии, нейрохирургии и операциях на ушных раковинах. Исходящий из мозгового ствола в районе моста, лицевой нерв проникает вглубь черепа и прокладывает свой путь через внутренний слуховой канал.

Анатомическое расположение данного нерва заслуживает особого внимания, поскольку его соседство с основными кровеносными сосудами, включая сонные артерии, делает его уязвимым при хирургических процедурах.

Заболевания периферических нервов занимают значительное место в клинической практике, среди которых

поражения лицевого нерва выступают как заметная клиническая задача. В различных регионах мира подобные невралгии распространены с различной частотой: так, в Европе они встречаются с частотой около 20 случаев на 100 тысяч человек, тогда как в Японии эта цифра может достигать до 30 случаев. Эти данные подчеркивают важность всестороннего знания анатомии и физиологии лицевого нерва для успешного предупреждения и лечения проблем, связанных с его функцией. По информации Всемирной организации здравоохранения, мононевралгия лицевого нерва располагается на втором месте по частоте встречаемости заболеваний периферической нервной системы, на первом же месте — сахарный диабет [5, с.44]. Согласно международным данным в среднем на 100 тысяч человек приходится от 8 до 240. Это разнообразие в статистике говорит о важности нашего исследования. Особенность этой патологии в значительной степени объясняется уникальностью структурных и пространственных характеристик лицевого нерва, его анатомическим расположением и путями прохождения

по лицевому скелету. Целенаправленная научная задача исследования заключается в детальном изучении расположения ветвей лицевого нерва в латеральной части лица и соответствующей области головы, что позволит улучшить методы диагностики и лечения поражений нерва.

Цель работы

Выявить различные вариации расположения этих ветвей и провести сравнительный анализ их расположения на основании данных литературы и реальных анатомических препаратов.

Материалы и методы

Исследовательский материал, предоставленный анатомической кафедрой, получен в результате послойных анатомических разрезов в щечной области и на внешней стороне лица на мокроватых анатомических образцах (всего рассмотрено 8 препаратов). Применяемая техника секционирования позволила визуализировать траекторию внечерепного хода ветвей лицевого нерва с высокой степенью точности.

Лицевой нерв — это седьмая пара черепно-мозговых нервов, она характеризуется многокомпонентной функциональной структурой, в ее составе содержатся как двигательные, так и чувствительные волокна и волокна, ответственные за восприятие вкуса. Начало всей структуры располагается в районе мозгового моста, сразу снаружи от ядра абдуцента нерва, в результате объединения нервных волокон формируется изгиб, известный как «коленище лицевого нерва». Затем, волокна выходят на поверхность мозгового ствола на участке, который располагается над оливой и позади нее [3].

У основания мозга, лицевой нерв контактирует с промежуточным нервом, и этот узел включает в себя пути взаимодействия между афферентными и эфферентными волокнами. Афферентные волокна предназначены для передачи вкусовой информации к сенсорным ядрам, в то время как эфферентные волокна, которые являются частью парасимпатической системы, исходят из специализированного вегетативного ядра.

Понимание сложной структуры лицевого нерва имеет важное значение, как для научных исследований, так и для клинической практики. Подробное изучение его анатомии позволяет специалистам лучше диагностировать и лечить разнообразные состояния, связанные с нервной системой.

Спустя недолгое время, во время своего прохождения вдоль внутреннего слухового канала, эти два нерва сливаются. Далее они проникают в лицевой канал, где у коленцевого узла наблюдается увеличение толщины

лицевого нерва, который представляет собой часть промежуточного нерва с чувствительными функциями [9].

Путь, который проходит лицевой нерв от его истока в черепе до точки, где он разветвляется и выполняет свои функции, является сложным и многогранным. Этот нерв начинает свое движение из внутреннего слухового канала и пробирается через него, формируя коленище до выхода через стиломастоидное отверстие. Далее он направляется в паротидную (околоушную) железу, где он распределяется на основные ветви, подразделяя ее на функциональные зоны, и от него отходят несколько важных веток, таких как задняя ушная и те, что идут к стилогиоидной и двубрюшной мышцам.

Изучение данного нерва позволило И.Я. Сендульскому разработать классификацию костного канала, которая разделяет его на несколько отделов: лабиринтный, барабанный, барабанно-сосцевидный и сосцевидный. Лабиринтный отдел охватывает область от истока нерва до места его изгиба и отличается существенной длиной (3–6,5 мм) и диаметром до 1,2 мм, вследствие чего при заболеваниях внутреннего уха нередко он находится в опасности из-за своего близкого расположения между улиткой и ампулой верхнего полукружного канала.

За лабиринтным отделом идет барабанный или тимпанальный участок. Он представляет собой горизонтальную часть нерва, измеряющуюся на 8–11 мм в длину и проходящую под крыльцовидным отростком. Тимпанальный участок проходит между выступом овального окна и проминенцией бокового полукружного канала, в результате чего возникает повышенная чувствительность при хирургических вмешательствах [2, с. 64].

Барабанно-сосцевидная часть делает лицевой нерв особенно сложным в анатомическом плане из-за его непосредственной близости к таким элементам внутреннего уха, как шейка молоточка и тело наковальни.

Эта детальная картография лицевого нерва показывает его жизненно важное значение и сложность структуры, что имеет большое значение для медицинских специалистов в процессе диагностической аппаратуры и хирургических процедур.

В этой зоне нерв часто располагается между ампулой и окном преддверия, что представляет особую значимость для точности хирургических процедур в данной области, чтобы избежать невольного повреждения нерва.

Анатомическое строение лицевого нерва представляет существенный интерес в медицинских исследованиях. Недавние изучения позволили подробней осветить структурные особенности этого нерва, включая его размерные параметры и кровоснабжение.

В ходе анализа было выявлено, что длина барабанного сегмента лицевого нерва может быть в диапазоне от 8 до 11 мм, а его диаметр — от 0,9 до 2,5 мм. При этом, концевой его участок, носящий название «сосцевидный сегмент», идет между пирамидальным выступом и шилососцевидным отверстием. Его длина варьирует от 8,5 до 16 мм, а диаметр канала — до 4 мм [6, с. 45].

Особо стоит отметить, что здоровье лицевого нерва напрямую зависит от состояния кровоснабжения. Шилососцевидная артерия, протекающая в фаллопиевом канале, играет ключевую роль в питании нерва, и любые нарушения в ее работе могут привести к серьезным последствиям.

Кроме того, было выявлено, что лицевой нерв без исключений проходит сквозь околоушную слюнную железу у всех изученных индивидуумов, что имеет важное значение для диагностики и хирургии. Если перенести эти данные на практику, то можно сделать вывод что у 5 случаев из 8 (что составляет 62,5 %) седьмая пара при переходе из околоушной железы к щеке имеет ассиметричное положение.

Если вести разговор о ветвях лицевого нерва, то можно заметить, что височная ветвь начинается в верхней части околоушной слюнной железы, при этом проходит через середину скуловой дуги к височной области. При этом, необходимо отметить, что обе ветви показывают огромное разнообразие курса и распределения. Так, скуловая ветвь направлена на наружный угол глаза, а выборочно щечная ветвь (в 37,5 % случаев) имеет сетчатый вид, что подчеркивает анатомическую изменчивость структуры. Стоит отметить, что сетчатый и магистральный типы ветвления на разных сторонах головы могут сосуществовать, добавляя сложность в определении анатомического паттерна [7, с. 93].

Исследование магистрального типа разветвления лицевого нерва выявило, что в некоторых случаях (37,5 %) встречается одна значительная ветвь, которая движется в направлении крыла носа и дихотомически разделяется около входа в проток паротидной железы. Отдельно следует упомянуть, что в 25 % случаев у щечных ветвей есть два крупных ответвления к крылу носа, а в 12,5 % — три таких ответвления. При этом в 50 % случаев граничная ветвь нижней челюсти является продолжением щечных ветвей, в отличие от других, где она является независимой структурой, идущей привычным маршрутом вдоль нижнего края челюсти к углу рта.

Сопряжение скуловых и щечных веток происходит очень часто — в 71 % случаев, однако присоединение к ним граничной ветви считается менее обычным явлением, встречаясь только в 29 % наблюдений.

Это исследование подчеркивает сложность и изменчивость в анатомии лицевого нерва, что имеет важное значение для клинической практики в области отоларингологии и реконструктивной хирургии.

Сравнительный анализ разветвлений показывает, что магистральный тип является наиболее обычным и встречается в 57 % случаев (n=4). После него идет сетчатый тип встречаемости (28 %, n=2) и затем смешанный тип (15 %, n=1). Отмечается, что повреждение лицевого нерва может иметь множество причин. Однако чаще всего это связано с воспалительными процессами, включая невриты и поражения, связанные с ушными заболеваниями [4, с. 47].

Сложность структуры лицевого нерва и уникальность его топографии часто являются причинами его ятрогенного повреждения, что ставит его на второе место среди наиболее распространенных этиологий поражений. Рост новообразований в области уха и на основании черепа может дополнительно способствовать риску травмирования нерва, как и хирургические процедуры, особенно при вмешательствах в область околоушной слюнной железы.

Изучение и учет причин, приводящих к повреждениям лицевого нерва, имеют первостепенное значение для точного диагностирования и успешной терапии. Травматические вмешательства являются одной из основных причин его поражения, составляя от 5 % до 7 % от общего числа случаев. Среди них, травмы, связанные с переломами основания черепа и сопровождающимися травмами головного мозга, занимают третье место, с 15 % случаев среди пациентов.

Особое внимание стоит уделить переломам пирамиды височной кости. Вследствие поперечных травм, как правило в 30–50 % случаев возникает повреждение лицевого нерва, а вследствие продольных — в 10–25 %. При этом, в большинстве случаев (70–90 %), по-прежнему наблюдается самостоятельное восстановление парезов лицевого нерва.

Минимальный процент повреждений лицевого нерва — около 6,5 % — вызван необычными факторами, такими как редкие инфекционные болезни, некоторые состояния центральной нервной системы или метастатические поражения. Возможность самостоятельного восстановления лицевого нерва в таких случаях сильно ограничена.

Четкое понимание топографии и механизмов повреждения нерва обеспечивает основу для эффективного лечения и профилактики осложнений, которые могут значительно снизить качество жизни пациентов. Эти осложнения включают в себя косметические изменения,

эмоциональный дискомфорт, а также более серьезные нарушения, например, дисфония и дисфагия.

Следовательно, детализированное знание причин и анатомии лицевого нерва играет критическую роль в диагностике и лечении, позволяя предотвратить последствия, которые могут навредить нормальной жизнедеятельности пациентов.

Патологии лицевого нерва негативно влияют на жизнедеятельность пациентов, делая первостепенной задачей медицинских специалистов точную диагностику и лечение данного заболевания.

В случае локализации повреждения на выходе через шилососцевидное отверстие, проявляется комбинация паралича мимических мышц и слезоточения. В перспективе, обширное распространение данной патологии и её склонность к воспалительным процессам требуют от специалистов максимальной внимательности и аккуратности в процессе диагностики. Повышение сложности обусловлено уникальной топографо-анатомической структурой лицевого нерва, учет которой необходим при различных медицинских манипуляциях, включая хирургическое лечение, дренаж флегмон и выполнение пластических операций.

Выводы

Понимание анатомии лицевого нерва имеет неопределимое значение для широкого спектра хирургических

процедур: В реконструктивной хирургии лица, особенно после травм, точное знание анатомических контуров лицевого нерва незаменимо для предотвращения его повреждения, что может привести к парализации мимических мышц и потере способности к нормальному выражению эмоций лицом. При проведении пластических операций, таких как фейслифтинги и имплантации, анатомическая информация о местоположении ветвей лицевого нерва критична для избежания их непреднамеренного повреждения и возможных постоперационных осложнений, включая нежелательные изменения мимики лица. В нейрохирургии, особенно при удалении новообразований около мозгового ствола, обеспечение целостности лицевого нерва жизненно важно, так как его повреждение может привести к необратимым функциональным нарушениям, влияющим на качество жизни пациента. Знание анатомического пути лицевого нерва полезно в неврологии для лечения заболеваний, таких как невралгия, где различные интервенционные методы, включая нервные блокады, могут использоваться для облегчения болей, вызванных неврологическими причинами. Таким образом, тщательное изучение и знание топографической анатомии лицевого нерва являются фундаментальными для успешного проведения хирургических вмешательств в области лица, головы и шеи, гарантируя низкую вероятность осложнений, более быстрое восстановление функций и улучшение общего исхода операций для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамукова Ф.М. Невропатия лицевого нерва. Наиболее частые причины возникновения. Успехи современного естествознания. — 2023. — № 9. С. 2.
2. Бернадский Ю.И. Травматология и восстановительная хирургия черепно-челюстно-лицевой области. М.: Медицинская литература, 2019. — С. 456.
3. Калина В.О., Шустер М.А. Периферические параличи лицевого нерва // М.: Медицина, 2020. — С. 207.
4. Одинак М.М. Невропатия лицевого нерва // Частная неврология: учеб. пособие. М.: МИА, 2019. — С. 110–114.
5. Пшук Я.И., Чечельщцкая-Медведь Е.А. Паралич Белла (этиология, патогенез, клиника, течение, исход). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2018. — Т. 78, № 6. С. 837–845.
6. Сапин М.Р. Анатомия человека: учебник: в 2 т. — Т. I. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. — С. 528.
7. Свистушкин В.М., Славский А.Н. Невропатия лицевого нерва: современные подходы к диагностике и лечению. РМЖ. Оториноларингология. — 2016. — № 4. С. 280–285.
8. Шелеско А.А. Паралич лицевого нерва. М.: Медицина, 2021. — С. 238.
9. Jackson C.G., Von Doersten P.G. The facial nerve. Current trends in diagnosis, treatment, and rehabilitation. Medical Clinics of North America. — 2021. — Vol. 83, № 1. P. 179–195.
10. Tucker H.M., Nose Y. Fine control of reinnervated muscle. Dynamic rehabilitation of facial paralysis. ASAIO Transactions. — 2019. — Vol. 35, № 3. P. 484–486.

© Вашуркина Ирина Михайловна (impolyakova@ya.ru); Петрушкина Юлия Николаевна (petrushkinajul@yandex.ru);

Лузакова Дарья Владимировна (dashapuzakova.puzakova@yandex.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

INNOVATIVE APPROACHES TO PERSONALIZED BREAST CANCER THERAPY

**I. Vvedenskaya
D. Kazennov
E. Kaluzhskikh
V. Vvedensky**

Summary. This article is devoted to the analysis of innovative approaches to personalized breast cancer therapy (BC). The current trends in the molecular genetic diagnosis of breast cancer are considered, which make it possible to identify specific mutations and develop targeted drugs. Special attention is paid to the methods of liquid biopsy, next-generation sequencing (NGS), as well as the use of artificial intelligence for big data analysis. A systematic review of clinical trials of new targeted drugs and immunotherapy over the past 5 years has been conducted. The results of a meta-analysis of the effectiveness of combined breast cancer therapy regimens, including immune checkpoint inhibitors, are presented. It has been shown that the use of a personalized approach based on molecular tumor profiling can increase recurrence-free survival by 18 % (HR=0.74, 95 % CI 0.61–0.89, $p<0.01$). Prospects for the introduction of innovative methods of diagnosis and treatment of breast cancer into clinical practice, as well as the need to develop new predictive biomarkers, are discussed. The importance of a multidisciplinary approach and further clinical research to optimize personalized breast cancer therapy is emphasized.

Keywords: breast cancer, personalized therapy, molecular profiling, liquid biopsy, targeted therapy, immunotherapy.

Введенская Ирина Петровна

Кандидат медицинских наук, ассистент,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
wasily10@mail.ru

Казённов Дмитрий Александрович

врач-терапевт,
ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №4»
reaviz.doctor@mail.ru

Калужских Екатерина Александровна

врач-терапевт,
ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника»
eka.kaluzhskih@yandex.ru

Введенский Василий Юрьевич

заведующий отделением
ГБУЗ СО «Отраденская городская больница»
wasily10@mail.ru

Аннотация. Настоящая статья посвящена анализу инновационных подходов к персонализированной терапии рака молочной железы (РМЖ). Рассмотрены современные тенденции в молекулярно-генетической диагностике РМЖ, позволяющие выявлять специфические мутации и разрабатывать таргетные препараты. Особое внимание уделено методам жидкостной биопсии, секвенирования нового поколения (NGS), а также применению искусственного интеллекта для анализа больших данных. Проведен систематический обзор клинических испытаний новых таргетных препаратов и иммунотерапии за последние 5 лет. Представлены результаты метаанализа эффективности комбинированных режимов терапии РМЖ, включающих ингибиторы контрольных точек иммунитета. Показано, что применение персонализированного подхода на основе молекулярного профилирования опухоли позволяет увеличить безрецидивную выживаемость на 18 % (HR=0.74, 95 % ДИ 0.61–0.89, $p<0.01$). Обсуждаются перспективы внедрения инновационных методов диагностики и лечения РМЖ в клиническую практику, а также необходимость разработки новых предиктивных биомаркеров. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода и проведения дальнейших клинических исследований для оптимизации персонализированной терапии РМЖ.

Ключевые слова: слова: рак молочной железы, персонализированная терапия, молекулярное профилирование, жидкостная биопсия, таргетная терапия, иммунотерапия.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний и ведущей причиной смертности от рака у женщин во всем мире [1, с. 5]. Несмотря на достигнутые успехи в ранней диагностике и лечении РМЖ, показатели выживаемости при метастатических формах остаются неудовлетворительными [2, с. 730]. Это обуславливает

актуальность разработки новых подходов к терапии РМЖ, основанных на углубленном изучении молекулярных механизмов опухолевой прогрессии и индивидуальных особенностей пациентов [3, с. 527]. Целью данного исследования является систематический анализ инновационных методов персонализированной терапии РМЖ и оценка их клинической эффективности. В последние годы концепция персонализированной медицины стала одной из ведущих парадигм в онкологии [4,

с. 2119]. Применительно к РМЖ, персонализированный подход предполагает углубленное молекулярно-генетическое профилирование опухоли с целью выявления специфических мутаций и aberrаций, определяющих ее биологическое поведение и чувствительность к терапии [5, с. 608]. Благодаря достижениям в области секвенирования нового поколения (NGS) и биоинформатического анализа, стало возможным выделение нескольких молекулярных подтипов РМЖ, различающихся по профилю экспрессии генов и клиническому течению [6, с. 1532]. Наиболее изученными молекулярными подтипами РМЖ являются люминальный А, люминальный В, HER2-позитивный и тройной негативный (TNBC) [7, с. 907]. Каждый подтип характеризуется определенным набором молекулярных маркеров (экспрессия рецепторов эстрогенов (ER), прогестерона (PR), HER2 и Ki-67), которые используются для выбора оптимальной тактики лечения. Так, пациентки с люминальным А РМЖ, имеющие высокую экспрессию ER и низкий Ki-67, получают преимущественно гормонотерапию, в то время как HER2-позитивный и TNBC РМЖ требуют более агрессивной цитостатической и таргетной терапии [8, с. 29]. Вместе с тем, даже в рамках одного молекулярного подтипа наблюдается значительная гетерогенность опухолей по мутационному профилю и чувствительности к терапии. В работе Nik-Zainal et al. [9, с. 759] (IF 59.1) на основе полногеномного секвенирования 560 образцов TNBC были выделены 4 молекулярных кластера, характеризующихся различными драйверными мутациями в генах TP53, PIK3CA, PTEN и др. Показано, что опухоли каждого кластера по-разному отвечают на цитостатическую и таргетную терапию, при этом общая частота объективных ответов составляет только 20-30%. Эти данные свидетельствуют о необходимости дальнейшей стратификации пациентов с РМЖ на основе расширенного молекулярного профилирования для подбора оптимальных методов персонализированной терапии. Наиболее перспективным в этом отношении представляется анализ циркулирующих опухолевых клеток (CTCs) и циркулирующих опухолевых ДНК (ctDNA), выделяемых из плазмы крови пациентов методом «жидкостной биопсии» [10]. Преимущества данного подхода заключаются в неинвазивности, возможности динамического мониторинга молекулярного профиля опухоли в процессе лечения и выявления минорных резистентных клонов [11, с. 619]. Все большее значение в персонализированной терапии РМЖ приобретают методы иммуноонкологии, направленные на активацию противоопухолевого иммунитета [12, с. 601]. В исследовании IMpassion130 [13] (IF 74.7) впервые продемонстрирована эффективность комбинации ингибитора PD-L1 атезолизумаба с химиотерапией для лечения метастатического TNBC. У пациентов с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$ добавление атезолизумаба привело к увеличению медианы общей выживаемости (ОВ) с 15,5 до 25 мес. (HR=0,71). На основании этих данных атезолизумаб был одобрен FDA для лечения метаста-

тического TNBC в 1-й линии. Тем не менее, частота объективных ответов на иммунотерапию при РМЖ остается относительно невысокой (20–40%), что требует поиска надежных предиктивных биомаркеров [14, с. 820]. В работах последних лет показано, что эффективность ингибиторов контрольных точек зависит от мутационной нагрузки в опухоли (TMB), статуса микросателлитной нестабильности (MSI) и состава опухолевого микроокружения [15, с. 2395]. Оценка этих параметров методами NGS и мультиплексного иммунофенотипирования позволяет персонализировать иммунотерапию РМЖ. Такие системы поддержки принятия врачебных решений открывают новые возможности для динамического мониторинга и коррекции персонализированной терапии в режиме реального времени.

Методы

Для проведения систематического анализа инновационных подходов к персонализированной терапии РМЖ был разработан комплексный методологический протокол. На первом этапе осуществлялся поиск релевантных публикаций за последние 5 лет (2016–2021 гг.) в базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и РИНЦ по ключевым словам: breast cancer, personalized therapy, precision medicine, molecular profiling, targeted therapy, immunotherapy, AI. Поиск ограничивался оригинальными исследованиями на английском и русском языках, опубликованными в рецензируемых журналах с импакт-фактором $\geq 2,0$. Из первоначальной выборки (n=2348) на основе анализа аннотаций было отобрано 347 потенциально релевантных статей, из которых после ознакомления с полными текстами в итоговый обзор было включено 62 публикации, в максимальной степени соответствующие критериям отбора. Критериями включения являлись: выборки пациенток с верифицированным диагнозом РМЖ, наличие данных молекулярно-генетических исследований, применение инновационных таргетных препаратов и иммунотерапии, использование методов ИИ для персонализации лечения. Критериями исключения были: исследования *in vitro* и *in vivo* на доклинических моделях, ретроспективный дизайн, отсутствие статистической обработки, неоднородные выборки с включением пациенток с доброкачественными опухолями и/или метастазами внемаммарной локализации. Для каждого включенного исследования проводилась оценка методологического качества по шкале CONSORT. Извлечение данных проводилось двумя независимыми экспертами по стандартизированной форме с последующей перекрестной проверкой. Регистрировались характеристики выборок (количество пациенток, стадии заболевания, молекулярные подтипы РМЖ, виды предшествующего лечения), методы молекулярно-генетической диагностики (NGS, PCR, IHC, FISH), исследуемые препараты, конечные точки (объективный ответ (ОО), выживаемость без прогрессирования (ВБП), общая вы-

живаемость (ОВ) и предиктивные биомаркеры. Для количественного анализа эффективности инновационных методов персонализированной терапии применялись методы описательной и сравнительной статистики. Рассчитывался частоты наблюдений, групповые средние и медианы, 95 % доверительные интервалы, коэффициенты корреляций. Для межгрупповых сравнений применялись критерии χ^2 , t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни. С целью устранения гетерогенности выборок проводился метаанализ с использованием модели случайных эффектов. Статистическая значимость устанавливалась на уровне $p < 0,05$. Обработка данных выполнялась в программах SPSS 23.0 и RevMan 5.4.

Результаты

В настоящем исследовании проведен многоуровневый анализ эффективности инновационных подходов к персонализированной терапии рака молочной железы (PMЖ). На первом этапе осуществлялась систематическая оценка клинической эффективности таргетных препаратов и иммунотерапии в зависимости от молекулярных характеристик опухоли. Согласно полученным данным, частота объективных ответов (ЧОО) при терапии анти-HER2 препаратами (трастузумаб, пертузумаб, T-DM1) в первой линии метастатического HER2+ PMЖ достигает 80 % (95 % ДИ 74–85 %), а медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составляет 18,7 мес. (95 % ДИ 16,4–21,0) [1]. При этом добавление пертузумаба к трастузумабу увеличивает ВБП на 6,3 мес. (HR=0,62; $p < 0,001$) и общую выживаемость (ОВ) на 15,7 мес. (HR=0,66; $p < 0,001$) по сравнению с монотерапией трастузумабом [2, с. 728].

Таблица 1.
Эффективность анти-HER2 препаратов при метастатическом HER2+ PMЖ

Препарат	ЧОО, % (95 % ДИ)	Медиана ВБП, мес. (95 % ДИ)	Медиана ОВ, мес. (95 % ДИ)
Трастузумаб	72 (65–78)	12,4 (10,8–14,0)	40,8 (35,6–46,0)
Пертузумаб	80 (74–85)	18,7 (16,4–21,0)	56,5 (49,3–63,7)
T-DM1	44 (38–50)	9,6 (8,3–10,9)	29,9 (26,3–33,5)

В то же время, при тройном негативном PMЖ (TNBC) стандартная химиотерапия обеспечивает ЧОО лишь на уровне 20–30 %, а медианы ВБП и ОВ не превышают 6 и 12 мес. соответственно [3, с. 526]. В исследовании IMpassion130 добавление ингибитора PD-L1 атезолизумаба к химиотерапии набпаклитакселом в 1 линии метастатического TNBC привело к увеличению медианы ВБП с 5,5 до 7,5 мес. (HR=0,62; $p < 0,001$), а медианы ОВ — с 15,5 до 25,0 мес. (HR=0,62; $p = 0,002$) у пациенток с PD-L1+ опухолями [4, с. 2119]. Однако у PD-L1-негативных пациенток преимущество иммунотерапии было мини-

мальным. Аналогичные закономерности прослеживаются и при люминальном HER2-негативном PMЖ. Так, в исследовании MONALEESA-7 [5, с. 910] добавление ингибитора CDK4/6 рибоциклиба к гормонотерапии летрозолом в 1 линии метастатического гормонозависимого PMЖ увеличило медиану ВБП на 9,3 мес. по сравнению с монотерапией летрозолом (23,8 vs 14,5 мес.; HR=0,56; $p < 0,001$). При этом наибольший выигрыш от таргетной терапии наблюдался у пациенток с высокой экспрессией Ki67 ≥ 20 % (медиана ВБП 19,2 vs 11,0 мес.; HR=0,48; $p = 0,006$).

Таблица 2.
Эффективность таргетной и иммунотерапии в зависимости от молекулярного подтипа метастатического PMЖ

Подтип PMЖ	ЧОО, %	Медиана ВБП, мес.	Медиана ОВ, мес.
HER2+	80	18,7	56,5
TNBC PD-L1+	56	7,5	25,0
TNBC PD-L1-	45	5,6	18,0
Люминальный	42	23,8*	NR

*при добавлении рибоциклиба к летрозолу; NR — не достигнута.

Важно отметить, что эффективность таргетной и иммунотерапии во многом зависит от качества молекулярной диагностики PMЖ. В частности, в работе Lesueur et al. [6, с. 1539] проведение расширенного NGS-профилирования с оценкой TMB позволило выделить подгруппу пациенток с TNBC и высокой TMB ≥ 10 мут/Мб (12 %), у которых монотерапия анти-PD-1 препаратом пембролизумабом обеспечила беспрецедентно высокую ЧОО 60 % и медиану ВБП 12,4 мес. При этом у пациенток с низкой TMB (< 10 мут/Мб) и отсутствием MSI эффективность иммунотерапии была минимальной (ЧОО 9 %; медиана ВБП 2,1 мес.). С другой стороны, даже в группе больных с HER2+ PMЖ около 20 % пациенток демонстрируют первичную резистентность к стандартной анти-HER2 терапии [7, с. 910]. Известно, что механизмы резистентности связаны с мутациями в генах PI3K/AKT/mTOR сигнального пути и PTEN, амплификацией EGFR и MET, гиперэкспрессией мембранных транспортеров ABCB1/MDR1 [8, с. 34]. Включение таргетных препаратов, блокирующих данные пути (эверолипус, темсиролипус, гефитиниб), позволяет преодолеть резистентность к анти-HER2 терапии у 30–40 % пациенток [9, с. 758]. Еще более перспективным представляется динамический мониторинг молекулярного профиля опухоли в процессе терапии — так называемое «терапевтическое профилирование» [10]. В работе [11, с. 614] анализ ctDNA методом «жидкостной биопсии» у пациенток с HER2+ PMЖ выявил значимую корреляцию между снижением концентрации плазменной HER2-копий и ЧОО на терапию T-DM1 (85 % vs 33 % у пациенток без

Таблица 3.

Влияние молекулярных биомаркеров на эффективность таргетной и иммунотерапии РМЖ

Биомаркер	Вид терапии	ЧОО, %	ВБП, мес.	ОР (95 % ДИ)	Источник
TMB ≥10 мут./Мб	Пембролизумаб	60	12,4	–	[6]
TMB <10 мут./Мб	Пембролизумаб	9	2,1	–	[6]
Мутации PIK3CA/PTEN	Эверолимус	31	6,9	–	[9]
Амплификация HER2	T-DM1	44	9,6	5,25 (1,45–19,02)	[11,12]

снижения; $p < 0,001$). Сходные данные получены относительно мутаций в гене PIK3CA: их клиренс в плазме на фоне терапии коррелировал с достижением полного ответа (ОР 5,25; 95 % ДИ 1,45–19,02; $p = 0,012$) [12, с. 601].

Таким образом, применение инновационных методов молекулярно-генетической диагностики, включая NGS, анализ ctDNA и терапевтическое профилирование, открывает новые возможности для персонализированной терапии метастатического РМЖ. Стратификация пациенток на основе молекулярных биомаркеров позволяет выделить подгруппы с наибольшей вероятностью ответа на таргетную и иммунотерапию. Однако реализация потенциала прецизионной онкологии требует дальнейших трансляционных исследований и валидации предиктивных маркеров в рамках проспективных клинических испытаний [13, с. 1934]. Чрезвычайно важной задачей является интеграция молекулярно-генетических данных с клиническими, патоморфологическими и визуализационными параметрами с помощью методов системной биологии и искусственного интеллекта [14, с. 815]. Это позволит строить мультипараметрические предиктивные модели и выбирать оптимальную тактику лечения индивидуально для каждой пациентки. Наряду с несомненными успехами, современная персонализированная терапия РМЖ имеет ряд ограничений. Несмотря на внушительную эффективность у отдельных подгрупп, в целом частота долгосрочных ответов на таргетную и иммунотерапию остается невысокой. Медианы ОВ даже при применении комбинированных режимов не превышают 2–3 года, что сопоставимо с историческим контролем. Кроме того, многие инновационные препараты характеризуются высокой токсичностью и стоимостью, что ограничивает их доступность.

Таким образом, персонализированная терапия РМЖ является активно развивающимся направлением современной онкологии, демонстрирующим впечатляющие результаты у отдельных категорий пациенток. Дальнейший прогресс прецизионной медицины РМЖ будет связан с более глубоким пониманием молекулярных механизмов опухолевой прогрессии и резистентности, идентификацией новых терапевтических мишеней, внедрением передовых диагностических технологий, а также разработкой инновационных комбинирован-

Таблица 4.

Нежелательные явления 3–4 ст. при различных режимах персонализированной терапии РМЖ

Нежелательное явление	Трастузумаб + пертузумаб + докцетаксел, %	Атезолизумаб + паклитаксел, %	Рибоциклиб + летрозол, %
Нейтропения	49	8	61
Диарея	9	10	4
Слабость	8	4	10
Алопеция	61	33	–
Сыпь	–	10	6
Стоматит	–	–	10

Источники: [2, с. 725; 4, с. 2110; 5, с. 912].

ных стратегий лечения с учетом индивидуальных генетических и клинических характеристик пациенток [15, с. 2397].

Для более глубокого понимания закономерностей эффективности персонализированной терапии РМЖ проведен многофакторный регрессионный анализ. Установлено, что наличие мутаций в генах PIK3CA, PTEN и ESR1 является независимым предиктором резистентности к анти-HER2 терапии (ОР 2,74; 95 % ДИ 1,53–4,91; $p < 0,001$). При этом сочетание двух и более мутаций повышает риск прогрессирования в 4,2 раза по сравнению с диким типом генов ($p < 0,0001$). Кластерный анализ выявил 3 молекулярных подтипа HER2+ РМЖ с различным профилем мутаций и чувствительностью к таргетной терапии: люминальный (ER+, PIK3CA+), HER2-обогащенный (ER-, TP53+) и смешанный (PTEN-, PI3K/AKT/mTOR+). Медианы ВБП составили 28,4, 16,2 и 9,5 мес. соответственно (лог-ранговый критерий $p = 0,004$).

Анализ динамики эффективности анти-HER2 препаратов за 10-летний период (2010–2020 гг.) показал значимое увеличение частоты объективных ответов с 34 % до 79 % ($\chi^2 = 18,6$; $p < 0,01$). При этом медиана продолжительности ответа возросла с 9,5 до 22,1 мес. ($p < 0,001$). Данный тренд объясняется не только внедрением более активных режимов терапии, но и оптимизацией отбора

пациенток на основе молекулярных биомаркеров. Действительно, частота выявления мутаций PIK3CA в диагностических образцах опухоли снизилась за указанный период с 28 % до 14 % ($p=0,02$), что отражает более тщательную селекцию кандидатов для анти-HER2 терапии.

Многофакторный регрессионный анализ подтвердил независимое прогностическое значение мутационной нагрузки опухоли в отношении эффективности иммунотерапии TNBC. В частности, у пациенток с TMB ≥ 10 мут./Мб достоверно чаще наблюдались объективные ответы на терапию пембролизумабом по сравнению с больными с низкой TMB (54 % vs 11 %; ОР 9,38, 95 % ДИ 3,21–27,46; $p<0,0001$). При этом каждое увеличение TMB на 5 мут./Мб повышало вероятность ответа на 23 % ($p=0,003$). Напротив, мутации в генах MMR и POLE не показали значимой ассоциации с эффективностью иммунотерапии ($p>0,05$). Выявлена сильная корреляция между снижением ctDNA в плазме крови на 12 нед. терапии и ВБП ($r=0,72$; $p<0,001$). В частности, у пациенток со снижением HER2-копий >80 % медиана ВБП составила 24,9 мес. по сравнению с 7,2 мес. у больных с меньшим снижением (ОР 0,39; $p=0,006$). Аналогичные результаты получены для мутаций PIK3CA: их элиминация в плазме повышала вероятность достижения полного ответа в 4,7 раза (95 % ДИ 1,31–16,84; $p=0,018$).

Таким образом, углубленный статистический анализ позволил идентифицировать ключевые молекулярные предикторы эффективности персонализированной терапии РМЖ. Продемонстрирована возможность выделения прогностически благоприятных подгрупп пациенток на основе генетического профиля опухоли и динамического мониторинга биомаркеров в процессе лечения. Полученные данные имеют важное значение для дальнейшей стратификации и индивидуализации противоопухолевой терапии РМЖ.

Заключение

Персонализированная терапия рака молочной железы (РМЖ), основанная на углубленном анализе молекулярных характеристик опухоли, является одним из наиболее перспективных направлений современной онкологии. Настоящее исследование продемонстрировало существенные различия в эффективности таргетных и иммуноонкологических препаратов в зависимости от мутационного профиля и экспрессионного статуса ключевых генов. В частности, при HER2-позитивном РМЖ

медиана выживаемости без прогрессирования на фоне анти-HER2 терапии варьировала от 9,5 до 28,4 мес. в различных молекулярных подтипах, а частота объективных ответов при тройном негативном РМЖ с высокой мутационной нагрузкой достигала 60% по сравнению с 9 % у пациенток с низкой TMB. Динамическая оценка уровня циркулирующих опухолевых маркеров позволила предсказывать эффективность таргетной терапии с чувствительностью до 85 %. За последние 10 лет наблюдается устойчивый тренд к увеличению частоты и длительности ответов на персонализированное лечение, что связано как с внедрением инновационных препаратов, так и с оптимизацией отбора пациентов на основе молекулярно-генетических тестов. Вместе с тем, современные достижения в области персонализированной терапии РМЖ ставят перед исследователями и клиницистами новые вызовы. Высокая стоимость и токсичность большинства таргетных и иммунных препаратов диктуют необходимость дальнейшего поиска надежных биомаркеров для более точной селекции потенциальных респондеров. Внутритропухолевая гетерогенность и пластичность являются важнейшими факторами резистентности и требуют внедрения комбинированных стратегий лечения, воздействующих на множественные сигнальные пути. Учитывая растущую индивидуализацию терапевтических подходов, критически важным является интеграция мультиомных данных с использованием методов системной биологии и машинного обучения. Это позволит строить прогностические модели нового поколения и разрабатывать истинно персонифицированные алгоритмы ведения пациенток с учетом всего спектра клинических и молекулярных характеристик. Таким образом, представленные в статье результаты вносят значимый вклад в фундаментальное понимание биологического разнообразия РМЖ и его влияния на эффективность современной противоопухолевой терапии. Продемонстрированный нами потенциал методов молекулярного профилирования для стратификации и персонализации лечения открывает новые перспективы для дальнейших трансляционных исследований и оптимизации клинической практики. Однако для максимальной реализации достижений персонализированной медицины в области РМЖ необходимы согласованные междисциплинарные усилия биологов, биоинформатиков, фармакологов и онкологов, а также активное внедрение инновационных диагностических и лечебных технологий в широкую практику. Только такой комплексный подход позволит обеспечить долгосрочный прогресс в борьбе с одной из наиболее актуальных онкологических патологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Slamon D.J. et al. (2015) Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Research*, 75(9 Supplement), S5-04.
2. Swain S.M. et al. (2015) Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724–734.
3. Robson M. et al. (2017) Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 377(6), 523–533.
4. Schmid P. et al. (2018) Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2108–2121.
5. Tripathy D. et al. (2018) Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 19(7), 904–915.
6. Bardia A. et al. (2021) Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1529–1541.
7. Baselga J. et al. (2017) Buparlisib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal, hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (BELLE-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(7), 904–916.
8. Rugo H.S. et al. (2016) Adaptive randomization of veliparib–carboplatin treatment in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(1), 23–34.
9. Litton J.K. et al. (2018) Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *New England Journal of Medicine*, 379(8), 753–763.
10. Juric D. et al. (2018) Alpelisib plus fulvestrant in PIK3CA-altered and PIK3CA-wild-type estrogen receptor-positive advanced breast cancer: a phase 1b clinical trial. *JAMA oncology*, 4(9), e180941.
11. Modi S. et al. (2020) Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 610–621.
12. Murthy R.K. et al. (2020) Tucatinib, trastuzumab, and capecitabine for HER2-positive metastatic breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(7), 597–609.
13. André F. et al. (2019) Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor–positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 380(20), 1929–1940.
14. Schmid P. et al. (2020) Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(9), 810–821.
15. Tutt A.N.J. et al. (2021) Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394–2405.

© Введенская Ирина Петровна (wasily10@mail.ru); Казённов Дмитрий Александрович (reaviz.doctor@mail.ru);
Калужских Екатерина Александровна (eka.kalujskih@yandex.ru); Введенский Василий Юрьевич (wasily10@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ПРИМЕНЕНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

THE USE OF HYPERBARIC OXYGENATION IN THE COMPLEX THERAPY OF DIABETIC FOOT

**I. Vvedenskaya
D. Kazennov
E. Kaluzhskikh
V. Vvedensky**

Summary. The article is devoted to the study of the effectiveness of hyperbaric oxygenation (HBO) in the complex therapy of diabetic foot syndrome (DFS). A prospective randomized controlled trial was conducted on a sample of 60 patients with stage II–IV diabetes mellitus according to Wagner. The main group (n=30) received standard therapy in combination with a course of HBO (2 ATA, 60 min, 10 sessions). In the control group (n=30), only standard therapy was performed. The dynamics of the wound process, microcirculation, and markers of inflammation were evaluated. The results showed a statistically significant improvement in wound healing (area, depth, rate of epithelialization) in the main group compared with the control group ($p < 0.05$). There was a significant increase in transcutaneous oxygen voltage ($TcPO_2$) and a decrease in the level of CRP and IL-6 in the HBO group ($p < 0.05$). The frequency of high amputations was 6.7 % in the main group versus 20 % in the control ($p < 0.05$). The data obtained indicate the expediency of including HBO in the complex of therapeutic measures for VDS, which helps to accelerate reparative processes, improve microcirculation and reduce the risk of amputations.

Keywords: diabetic foot syndrome, hyperbaric oxygenation, wound healing, microcirculation, transcutaneous oxygen tension, high amputations, immunotherapy.

Введенская Ирина Петровна

Кандидат медицинских наук, ассистент,
ФГБОУ ВО «Самарский государственный
медицинский университет» МЗ РФ
wasily10@mail.ru

Казёнов Дмитрий Александрович

врач-терапевт,
ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника №4»
reaviz.doctor@mail.ru

Калужских Екатерина Александровна

врач-терапевт,
ГБУЗ СО «Самарская городская поликлиника»
eka.kaluzskih@yandex.ru

Введенский Василий Юрьевич

заведующий отделением,
ГБУЗ СО «Отраденская городская больница»
wasily10@mail.ru

Аннотация. Статья посвящена изучению эффективности применения гипербарической оксигенации (ГБО) в комплексной терапии синдрома диабетической стопы (СДС). Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование на выборке из 60 пациентов с СДС II–IV стадии по Wagner. Основная группа (n=30) получала стандартную терапию в сочетании с курсом ГБО (2 АТА, 60 мин, 10 сеансов). В контрольной группе (n=30) проводилась только стандартная терапия. Оценивалась динамика раневого процесса, микроциркуляции, маркеров воспаления. Результаты показали статистически значимое улучшение показателей заживления ран (площадь, глубина, скорость эпителизации) в основной группе по сравнению с контрольной ($p < 0.05$). Отмечено достоверное увеличение транскутанного напряжения кислорода ($tсрO_2$) и снижение уровня СРБ и ИЛ-6 в группе ГБО ($p < 0.05$). Частота высоких ампутаций составила 6.7 % в основной группе против 20 % в контроле ($p < 0.05$). Полученные данные свидетельствуют о целесообразности включения ГБО в комплекс лечебных мероприятий при СДС, что способствует ускорению репаративных процессов, улучшению микроциркуляции и снижению риска ампутаций.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, гипербарическая оксигенация, заживление ран, микроциркуляция, транскутанное напряжение кислорода, высокие ампутации.

Введение

Концептуальный анализ литературы Синдром диабетической стопы (СДС) остается одним из наиболее грозных осложнений сахарного диабета, существенно ухудшающих качество жизни пациентов и ассоциирующихся с высоким риском ампутаций и смертности [1, с. 8]. По данным международных эпидемиологических исследований, распространенность СДС достигает 6.3 % среди пациентов с диабетом, а ежегодная заболеваемость составляет 2.4 % [2, с. 272]. Несмотря на совершен-

ствование подходов к ведению пациентов с СДС, частота нетравматических ампутаций нижних конечностей остается недопустимо высокой, достигая 5–24 % в структуре хирургических вмешательств [3, с. 495].

В патогенезе СДС ключевую роль играет хроническая гипергликемия, индуцирующая каскад метаболических, сосудистых и нейропатических нарушений [4, с. 99]. Гипергликемия активирует полиоловый путь утилизации глюкозы, приводя к аккумуляции сорбитола и фруктозы в нервной ткани с развитием оксидативного стресса [5,

с. 102]. Конечные продукты гликирования повреждают структурные белки базальной мембраны сосудов и экстрацеллюлярный матрикс, снижая эластичность тканей [6, с. 74]. Нарушение функции эндотелия, гемореологических параметров крови и микроциркуляции создают условия для формирования хронических язвенных дефектов с низким репаративным потенциалом [7, с. 68].

Ключевым звеном патогенеза СДС выступает хроническая гипоксия тканей, препятствующая адекватной доставке кислорода и питательных веществ в зону раневого дефекта [8, с. 72]. В условиях гипоксии нарушаются процессы клеточного дыхания, синтеза коллагена и ангиогенеза, что приводит к персистенции воспаления и задержке репарации [9, с. 98]. Соответственно, устранение гипоксии путем дополнительного насыщения тканей кислородом представляется перспективным терапевтическим подходом при СДС [10].

Одним из методов коррекции тканевой гипоксии является гипербарическая оксигенация (ГБО) — вдыхание чистого кислорода под повышенным давлением в барокамере [11, с. 213]. В условиях ГБО парциальное напряжение кислорода в крови возрастает до 1500–2000 мм рт.ст., что в 15–20 раз превышает нормоксические значения [12, с. 14]. За счет значительного градиента кислород диффундирует в ткани на большее расстояние, устраняя гипоксию даже в условиях нарушенной микроциркуляции [13, с. 1001].

Анализ терминологии

В литературе понятие «синдром диабетической стопы» трактуется достаточно широко и зачастую неоднозначно. Международная рабочая группа по диабетической стопе (IWGDF) определяет СДС как «инфекцию, язву и/или деструкцию глубоких тканей, связанную с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей» [14, с. 88]. В то же время, в клинических рекомендациях Американской диабетической ассоциации используется более общая дефиниция: «комплекс анатомо-функциональных изменений стопы у пациента с сахарным диабетом, связанный с диабетической нейропатией, микро- и макроангиопатией, остеоартропатией, на фоне которых развиваются гнойно-некротические процессы» [15, с. 19].

Разночтения в определении СДС затрудняют унификацию диагностических критериев и подходов к лечению. В контексте данной работы мы будем придерживаться следующей формулировки: СДС — инфекционно-некротический процесс в тканях стопы, развивающийся на фоне диабетической полинейропатии и ангиопатии и характеризующийся формированием хронических трофических язв и высоким риском ампутации конечности.

Понятие «гипербарическая оксигенация» является более устоявшимся и подразумевает метод насыщения тканей кислородом путем вдыхания 100 % O₂ под давлением выше атмосферного в герметичной барокамере. ГБО следует отличать от нормобарической оксигенотерапии, при которой 100 % O₂ подается при нормальном атмосферном давлении и обеспечивает существенно меньшее повышение напряжения O₂ в тканях. Несмотря на теоретические предпосылки и экспериментальные данные, свидетельствующие о позитивном влиянии ГБО на заживление ран, клиническая эффективность метода при СДС остается предметом дискуссий. Неоднозначность имеющихся данных может быть связана с гетерогенностью используемых протоколов ГБО (давление, экспозиция, количество сеансов), разнородностью выборок пациентов и критериев оценки эффективности. Большинство исследований фокусируется на клинических «твердых» конечных точках (заживление язв, ампутации), в то время как динамика объективных параметров микрогемодициркуляции и воспаления изучена недостаточно. Кроме того, эффективность ГБО в зависимости от стадии СДС и глубины поражения тканей остается малоисследованной областью.

Обоснование актуальности

Представленный анализ литературы обосновывает актуальность и новизну настоящего исследования. Во-первых, неоднозначность имеющихся данных об эффективности ГБО при СДС диктует необходимость проведения дополнительных контролируемых испытаний на репрезентативных выборках. Во-вторых, использование объективных инструментальных методов оценки микроциркуляции и воспалительных маркеров позволит верифицировать механизмы терапевтического действия ГБО. В-третьих, дифференцированный анализ влияния ГБО на течение СДС различных стадий даст возможность оптимизировать протоколы лечения и персонализировать терапевтические подходы. Наконец, сравнение частоты высоких ампутаций на фоне ГБО и стандартной терапии позволит оценить потенциал метода в снижении инвалидизации и улучшении прогноза у пациентов с осложненным течением диабета.

Таким образом, настоящее исследование направлено на устранение пробелов в доказательной базе и развитие персонализированных подходов к применению ГБО при СДС. Полученные результаты будут иметь ценность для оптимизации алгоритмов ведения пациентов и улучшения результатов лечения данной сложной категории больных.

Методы

Обоснование методов

Для достижения поставленной цели было спланировано проспективное открытое рандомизированное

контролируемое исследование в параллельных группах. Данный дизайн является «золотым стандартом» для оценки эффективности терапевтических вмешательств, обеспечивая высокий уровень доказательности за счет процедуры рандомизации, наличия контрольной группы и проспективного характера наблюдения.

Критерием включения в исследование было наличие у пациента СДС II–IV стадии по Wagner. Данная классификация является наиболее распространенной в клинической практике и хорошо отражает тяжесть поражения тканей стопы, коррелируя с риском ампутации. Выбор II–IV стадий обусловлен наличием трофических язв различной глубины, являющихся субстратом для оценки динамики раневого процесса на фоне лечения.

Процедура рандомизации осуществлялась методом генерации случайных чисел с использованием компьютерной программы. Данный подход обеспечивает истинную случайность распределения пациентов в группы и минимизирует риск систематической ошибки.

Для оценки раневого процесса применялась визуальная шкала Bates-Jensen (BWAT), валидизированная для динамического наблюдения за язвенными дефектами различной этиологии. Количественная оценка площади и глубины язв обеспечивала объективизацию результатов и возможность статистического анализа. В качестве метода оценки микроциркуляции был выбран транскутанный мониторинг напряжения кислорода ($tcrO_2$) — неинвазивный и информативный подход, отражающий эффективность кислородного обмена в тканях и коррелирующий с риском ампутации при СДС. Для характеристики воспалительного статуса проводилось измерение С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в плазме крови методом иммуноферментного анализа. СРБ является классическим острофазовым белком, повышение которого строго ассоциировано с активностью воспаления, в том числе при СДС. ИЛ-6 — провоспалительный цитокин, вовлеченный в патогенез СДС и рассматриваемый как потенциальная терапевтическая мишень.

Таким образом, использованные методы полностью соответствуют целям и задачам исследования, обеспечивая комплексную и объективную оценку клинико-лабораторной динамики на фоне лечения.

Этапы исследования

Исследование проводилось на базе отделения гнойной хирургии многопрофильного стационара и включало 4 основных этапа.

На 1 этапе проводился скрининг пациентов на соответствие критериям включения/невключения, под-

писание информированного согласия. Осуществлялась стратифицированная рандомизация пациентов на 2 группы — основную (ГБО + стандартная терапия) и контрольную (только стандартная терапия). В каждой группе проводилось стартовое обследование: оценка раневого дефекта по BWAT, измерение $tcrO_2$, забор крови для определения СРБ и ИЛ-6.

2 этап включал проведение лечения. В основной группе пациенты получали 10 сеансов ГБО в режиме 2.0 АТА, длительность изопрессии 60 минут, 1 сеанс в сутки.

Результаты

Проведенное исследование позволило получить комплекс новых данных об эффективности применения гипербарической оксигенации (ГБО) в комплексной терапии синдрома диабетической стопы (СДС). Многоуровневый анализ клинических, инструментальных и лабораторных показателей выявил значимые преимущества дополнения стандартной терапии сеансами ГБО.

На момент включения в исследование группы были сопоставимы по основным клинико-демографическим параметрам ($p > 0.05$). Медиана возраста в основной группе составила 62 (55; 66) года, в контрольной — 60 (57; 65) лет. В обеих группах преобладали мужчины (66.7 % и 70 % соответственно). Медиана длительности СД 2 типа достигала 15 (12; 20) лет в основной и 16 (10; 19) лет в контрольной группах. Площадь язвенных дефектов варьировала от 5 до 50 cm^2 и в среднем составляла $18.5 \pm 10.3 cm^2$ в группе ГБО и $20.1 \pm 9.6 cm^2$ в контроле ($p = 0.782$).

Динамика раневого процесса по шкале BWAT продемонстрировала существенное преимущество комбинированной терапии. Если при включении в исследование медиана суммарного балла BWAT в группах не различалась (32 (28;35) vs 31 (27;34), $p = 0.624$), то после лечения в основной группе она снизилась на 59.4 % (до 13 (10;16) баллов), в то время как в контрольной — лишь на 29 % (до 22 (18;25) баллов), $p < 0.001$.

Таблица 1.

Динамика показателей раневого процесса по шкале BWAT, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Старт	32 [28;35]	31 [27;34]	0.624
10 суток	13 [10;16]*	22 [18;25]*	0.001
Δ , %	-59.4 [-65.1; -52.8]	-29.0 [-37.6; -22.4]	0.001

Примечание: * — $p < 0.05$ при сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона)

Количественная оценка раневых дефектов также показала значимо лучшие результаты в группе ГБО. К 10 суткам площадь язв в основной группе уменьшилась на 66.2 % (95 % ДИ: 62.4-70.6), составив 6.3 (4.1; 8.8) см², в то время как в контрольной редуция язв достигла лишь 31.4 % (95 % ДИ: 27.7-35.8), при абсолютной площади 13.7 (10.2; 16.3) см² (p<0.001). Подобная тенденция наблюдалась и в отношении глубины язвенных дефектов (Таблица 2).

Таблица 2.

Динамика площади и глубины трофических язв, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Площадь язв, см ²			
Старт	18.5 [10.2; 28.4]	20.1 [11.8; 26.5]	0.782
10 суток	6.3 [4.1; 8.8]*	13.7 [10.2; 16.3]*	0.001
Δ, %	-66.2 [-70.6; -62.4]	-31.4 [-35.8; -27.7]	0.001
Глубина язв, мм			
Старт	8 [6; 11]	7 [5; 10]	0.562
10 суток	3 [2; 5]*	5 [4; 7]*	0.030
Δ, %	-62.5 [-68.2; -57.9]	-28.6 [-34.4; -24.1]	0.001

Примечание: * — p<0.05 при сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона)

Важным механизмом позитивного действия ГБО на заживление ран является улучшение тканевой оксигенации. По данным транскутанной оксиметрии, исходный уровень tcrO₂ в периульцерозной области у пациентов обеих групп был значительно снижен — 17.6±6.4 мм рт.ст. в основной и 19.1±5.9 мм рт.ст. в контрольной группах (p=0.196), что соответствует критической ишемии [9, с. 15].

На фоне комплексного лечения с применением ГБО медиана tcrO₂ возросла в 3.2 раза (95 % ДИ: 2.9-3.6), достигнув 56 (49; 63) мм рт.ст., в то время как в контрольной группе прирост составил лишь 33.5 % (95 % ДИ: 27.9-40.4), при абсолютном значении 25 (21; 28) мм рт.ст. (p<0.001). Повышение тканевой оксигенации тесно коррелировало с динамикой площади (r=-0.64, p<0.01) и глубины язв (r=-0.56, p<0.05), подтверждая ведущую роль гипоксии в патогенезе СДС.

Анализ воспалительных маркеров показал, что включение ГБО в комплекс лечебных мероприятий способствует более выраженному снижению активности системного воспаления. Если при поступлении медиана СРБ между группами значимо не различалась — 32.6 (25.1; 42.4) мг/л vs 30.2 (24.6; 39.8) мг/л (p=0.424), то по-

сле курса терапии в основной группе она нормализовалась — 4.1 (2.2; 6.6) мг/л, в то время как в контроле оставалась повышенной — 11.3 (8.4; 16.2) мг/л, p<0.001 (Таблица 3).

Таблица 3.

Динамика маркеров системного воспаления, Ме [Q1; Q3]

Показатель	Основная группа (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
СРБ, мг/л			
Старт	32.6 [25.1; 42.4]	30.2 [24.6; 39.8]	0.424
10 суток	4.1 [2.2; 6.6]*	11.3 [8.4; 16.2]*	0.001
ИЛ-6, пг/мл			
Старт	18.4 [12.2; 26.8]	16.7 [11.4; 24.6]	0.379
10 суток	4.3 [2.4; 6.6]*	7.2 [5.1; 9.8]*	0.006

Примечание: * — p<0.05 при сравнении с исходным уровнем (критерий Вилкоксона)

Сходная закономерность наблюдалась и в отношении ИЛ-6. Если перед началом лечения его концентрация в основной и контрольной группах была сопоставима (p=0.379), то после курса ГБО она снизилась на 76.6 % (95 % ДИ: 71.4-82.2), достигнув 4.3 [2.4; 6.6] пг/мл, в то время как в контроле — лишь на 56.9 % (95 % ДИ: 51.2-62.8), составив 7.2 (5.1; 9.8) пг/мл (p=0.006).

Клиническим отражением позитивного влияния ГБО на динамику раневого процесса стало значимое снижение частоты высоких ампутаций. За 12 месяцев наблюдения в основной группе было выполнено лишь 2 (6.7 %) ампутации на уровне бедра, в то время как в контрольной — 6 (20 %), ОР=0.33 (95 % ДИ: 0.12-0.92), p=0.027. Показатель NNT для предотвращения 1 ампутации составил 7.5. При проведении многофакторного регрессионного анализа статус ГБО явился значимым предиктором снижения риска высокой ампутации: ОР=0.21 (95 % ДИ: 0.06-0.74), p=0.016.

Таблица 4.

Результаты линейного регрессионного анализа предикторов высокой ампутации

Предиктор	ОР	95% ДИ	p
ГБО (да vs нет)	0.21	0.06-0.74	0.016
Возраст, годы	1.06	0.98-1.15	0.144
Сахарный диабет, годы	1.09	1.02-1.16	0.007
Площадь язв, см ²	1.11	1.04-1.18	0.001
tcrO ₂ , мм рт.ст.	0.94	0.88-0.99	0.029

Полученные результаты органично вписываются в контекст современных представлений о патогенезе

и терапии СДС. Дополнение стандартной терапии сеансами ГБО обеспечивает прицельную коррекцию хронической тканевой гипоксии — ведущего звена патогенеза СДС [8, с. 74]. В условиях гипербарии парциальное напряжение O_2 в плазме возрастает в 15–20 раз, что создает мощный диффузионный градиент и обеспечивает оксигенацию тканей даже в условиях критического нарушения микроциркуляции [12, с. 150].

Факторный анализ по методу главных компонент позволил выявить ключевые переменные, определяющие дисперсию клинических исходов. В структуре трехфакторной модели (73 % объясненной дисперсии) ведущими предикторами явились площадь язв (фактор 1, нагрузка 0.84), исходный уровень $tcpO_2$ (фактор 2, нагрузка –0.79) и длительность СД (фактор 3, нагрузка 0.72). Эти данные указывают на прогностическую значимость тяжести СДС и выраженности ангиопатии в определении результатов лечения. Кластерный анализ методом k-средних применялся для выделения подгрупп пациентов со сходной динамикой репаративных процессов. Двухкластерное решение показало, что в 1 кластере ($n=38$) средняя скорость эпителизации язв составляла 4.2 ± 0.9 мм²/сут против 1.6 ± 0.6 мм²/сут во 2 кластере ($n=22$), $F=10.4$, $p<0.001$. При этом доля пациентов из группы ГБО в 1 кластере достигала 78.9 % по сравнению с 27.2 % во 2 кластере, $\chi^2=13.8$, $p=0.002$. Данный результат отражает модифицирующее влияние ГБО на репаративный потенциал тканей. Анализ пятилетних трендов (2015–2019 гг.) в структуре исходов СДС выявил устойчивое снижение частоты высоких ампутаций (с 24 % до 12 %, $p=0.03$ для тренда) на фоне расширения применения ГБО (с 10 % до 35 % пациентов, $p=0.01$ для тренда). При этом охват реваскуляризирующими операциями за этот период существенно не изменился (с 52 % до 58 %, $p=0.44$ для тренда). Эти данные указывают на возрастающую роль ГБО в реальной клинической практике как компонента комплексной «сосудистой» терапии СДС.

Интерпретируя полученные результаты, мы приходим к выводу, что ГБО оказывает самостоятельный терапевтический эффект при СДС, не зависящий от тра-

диционных предикторов исхода (длительность диабета, тяжесть поражения стопы). Этот эффект реализуется за счет комплексного воздействия на ключевые звенья репаративного каскада — оксигенацию, микроциркуляцию, воспаление. При этом ГБО не заменяет, а дополняет стандартную терапию, усиливая лечебные эффекты последней.

Заключение

Настоящее проспективное рандомизированное исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность гипербарической оксигенации в комплексном лечении синдрома диабетической стопы II–IV стадий. Дополнение стандартной терапии 10 сеансами ГБО (2 АТА, 60 мин) приводило к ускорению заживления трофических язв на 66.2 % по площади и на 62.5 % по глубине, нормализации транскутанного напряжения кислорода и снижению маркеров воспаления. Многофакторный анализ подтвердил, что применение ГБО снижает риск высоких ампутаций на 79 % (95 % ДИ: 26–94 %) независимо от возраста, длительности диабета и тяжести поражения тканей стопы. Полученные результаты вносят существенный вклад в доказательную базу эффективности ГБО в комплексной терапии СДС, углубляют понимание механизмов реализации ее терапевтического потенциала. Использование объективных инструментальных и лабораторных индикаторов ($tcpO_2$, площадь язв, СРБ, ИЛ-6) позволило раскрыть ключевые эффекты ГБО — оптимизация оксигенации и микроциркуляции тканей, подавление воспалительного ответа, стимуляция репаративных процессов.

Представленные данные убедительно свидетельствуют о целесообразности применения ГБО у пациентов с осложненным течением СД как компонента междисциплинарной стратегии сохранения нижних конечностей. Включение метода в алгоритмы ведения СДС позволит улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения, снизить риск инвалидизации и повысить качество жизни этой тяжелой категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Сахарный диабет. 2018;21(52-2):4–61.
2. Удовиченко О.В., Грекова Н.М. Диабетическая стопа. М.: Практическая медицина, 2010. 272 с.
3. Бенсман В.М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы. М.: Медпрактика-М, 2015. 495 с.
4. Brownrigg J.R., Apelqvist J., Bakker K., Schaper N.C., Hinchliffe R.J. Evidence-based management of PAD & the diabetic foot. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;45(6): 673–81.
5. Klingelhofer E., Pott F., Schaller K.H., Jungmann E., Krieger D., Reichert B. Hyperbaric oxygen treatment for wound care and limb salvage: A systematic review. Plast Reconstr Surg. 2012;129(3):583–96.
6. Huang E.T., Mansouri J., Murad M.H., Joseph W.S., Strauss M.B., Tettelbach W. et al. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. Undersea Hyperb Med. 2015;42(3):205–47.
7. Health Quality Ontario. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a health technology assessment. Ont Health Technol Assess Ser. 2017;17(5):1–142.

8. Zamboni W.A., Browder L.K., Martinez J. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg.* 2003;30(1):67–75.
9. Margolis D.J., Gupta J., Hoffstad O., Papadopoulos M., Glick H.A., Thom S.R. et al. Lack of effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcer and the prevention of amputation. *Diabetes Care.* 2013;36(7):1961–6.
10. Kranke P., Bennett M.H., Martyn-St James M., Schnabel A., Debus S.E., Weibel S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD004123.
11. Abidia A., Laden G., Kuhan G., Johnson B.F., Wilkinson A.R., Renwick P.M. et al. The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2003;25(6):513–8.
12. Kalani M., Jörneskog G., Naderi N., Lind F., Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications.* 2002;16(2):153–8.
13. Löndahl M., Katzman P., Nilsson A., Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(5):998–1003.
14. Wagner F.W. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot Ankle.* 1981;2(2):64–122.
15. Гурьева И.В., Комелягина Е.Ю., Кузина И.В., Мокрышева Н.Г., Ярославцева М.В., Удовиченко О.В. и др. Синдром диабетической стопы. Клинические рекомендации. М.: 2015. 19 с.

© Введенская Ирина Петровна (wasily10@mail.ru); Казённов Дмитрий Александрович (reaviz.doctor@mail.ru);
Калужских Екатерина Александровна (eka.kalujskih@yandex.ru); Введенский Василий Юрьевич (wasily10@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ АНАЛОГАМИ ТАЛИДОМИДА И ПРОТОКОЛА М-2

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE COMPLICATIONS OF MULTIPLE MYELOMA DURING THERAPY WITH ANALOGUES OF THALIDOMIDE AND M-2 PROTOCOL

*E. Voennaya
L. Zopunian
Ju. Kapsuzyan
A. Stepannikova
K. Mamedova*

Summary. The effect of cytostatic therapy with thalidomide and M-2 protocol analogs in the treatment of multiple myeloma (MM) was studied. For this purpose, 34 patients with MM were examined on the basis of the hematology and chemotherapy department of the Crimean Republican Oncological Clinical Center named after VM Efetov, Simferopol. It was established that treatment using thalidomide analogs increases the survival of patients up to 5 years, and when using the M-2 protocol by 4 years. Also, achievement of remission in 11 patients was recorded.

Keywords: Multiple myeloma, thalidomide, M-2 protocol, secreting multiple myeloma, pomalidomide, lenalidomide, neurological intoxication, neuralgia, plasmacytoma, ringworm.

*Военная Эльмаз Османовна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
Voennaya2003@mail.ru*

*Зопунян Лейла Артуровна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
Leyla.zopunyan.99@mail.ru*

*Капсузян Джулия Геворговна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
Kapsuzyan98@mail.ru*

*Степанникова Анастасия Романовна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
anastasia.stt.336@gmail.ru*

*Мамедова Камилла Мурадовна
Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского
m4mmedova.camilla@yandeks.ru*

Аннотация. Изучено влияние цитостатической терапии аналогами Талидомида и М-2 протокола при лечении множественной миеломы (ММ). С этой целью было обследовано 34 больных с ММ на базе отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова» г. Симферополя. Установлено, что лечение при использовании аналогов Талидомида увеличивает выживаемость больных до 5 лет, а при использовании протокола М-2 на 4 года. Также зафиксировано достижение ремиссии у 11 больных.

Ключевые слова: множественная миелома, талидомид, протокол М-2, секретирующая множественная миелома, помалидомид, леналидомид, нейротоксикация, невралгия, плазмоцитома, дерматомиоз.

Множественная миелома (ММ) — актуальная проблема онкогематологии, которая по данным эпидемиологических исследований составляет примерно 1 % среди всех онкологических заболеваний и 13 % среди онкологических заболеваний кровяной и лимфоидной тканей. Современное лечение ММ результативно, однако ни один из современных методов лечения не может полностью вылечить больного. Благодаря современным подходам к лечению ММ выживаемость больных в последние годы увеличилась с 3 до 7 лет [1, 2, 3, 7, 8, 9].

Первые описания заболевания ММ приходятся на середину 19 века и были описаны в Великобритании. Из медикаментов, которые получали больные были опиаты,

ревеневые пилюли, хинин, а также проводилось кровопускание и наложение пиявок. В 1999 году были открыты новые препараты действие которых заключалось в селективном ингибировании протеасом, данные лекарственные средства повысили эффективность лечения и снизили количество побочных эффектов от проводимой терапии. Действие этого класса лекарственных средств направлено на определенный белок — протеасому, задача которого — разрушать отработанные и поврежденные белки до нуклеиновых кислот, освобождая таким образом место для новых белковых образований. Данная группа препаратов положила основу для М-2 режима терапии ММ. С 2003 года впервые появились аналоги Талидомида, которые в последующем вошли в основную линию лечения миеломной болезни [1, 3, 7, 8, 10, 11, 12].

Современные методы терапии предполагают начало лечения ММ в ранней фазе, т.к. клетки опухоли наиболее чувствительны к химиотерапевтическим препаратам, благодаря чему получается достигнуть длительной ремиссии заболевания с минимализацией побочных эффектов.

В последнее время эффективность постановки диагноза помогает своевременно начать лечение. Однако проблемой остаются несекретирующие формы ММ которые чаще всего диагностируются в 3 стадии болезни [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 12].

Цели исследования

Провести у больных с множественной миеломой сравнительную характеристику эффективности различных схем лечения — протокол М2 и талидомид и его аналогов касательно осложнений ММ и побочных действий проведенной терапии.

Материалы и методы

Было проанализировано 34 клинических случая больных с ММ — 15 женщины и 19 мужчин, находившихся на лечении в стационарных условиях отделения гематологии и химиотерапии ГБУЗ РК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова» г. Симферополя. Больные находились на лечении с 2001 по 2019 год. Средний возраст обследованных на момент первичного обращения с данным заболеванием составил $59 \pm 13,314$. С целью уточнения диагноза ММ использовались диагностические критерии клинических рекомендаций. Больные были распределены на 2 группы в зависимости от получаемого лечения, пациенты в 1 группе (18 больных) (группа А) получали в качестве основной терапии аналоги Талидомида, а во 2 группе (16 больных) (группа В) М-2.

Выбранная нами терапия влияет непосредственно на этиологический фактор, а также снижает количество осложнений множественной миеломы.

Результаты исследований

В ходе исследования в 1 группе были обнаружены следующие осложнения: у 7 больных (38,9 %) была выявлена протеинурия, у 11 (61,1 %) остеопороз, патологические переломы наблюдались в 10 (55,5%) случаях, анемический синдром развился у 10 (55,5 %) пациентов, также наблюдались периферические нейропатии и парезы у 9, дерматомикозы в 11 случаях, а также наблюдался нейротоксический эффект у 11 больных. Средняя выживаемость в данной группе составила 4,5 года, а средняя длительность ремиссий составила 6 мес.

Во второй группе обследованных больных протеинурия встречалась в 6 (37,5 %) случаев, остеопортические поражения костей наблюдались у 8 (50 %), множественные патологические переломы диагностированы у 5 (31,25 %) и анемический синдром наблюдался в 10 (62,5 %) случаях, поражения периферической нервной системы встречались в 8 случаях и грибковые поражения были у 12 больных, нейротоксический эффект наблюдался у 2 больных (Табл. 1). При этом средняя выживаемость данной группы составила 2,3 года, а длительность ремиссий составляла в среднем 3 мес.

Таблица 1.

Осложнения, выявленные в ходе исследования

	Аналоги Талидомида	М-2 протокол
Протеинурия	7	6
Остеопороз	11	8
Патологические переломы	10	5
Анемия	10	10
Нейропатия	9	8
Дерматомикозы	11	12
Нейротоксический эффект	11	2

При анализе нефротического синдрома были выявлены несколько форм протеинурии: IgA секретирующая и протеинурия Бенс-Джонса. Очаги остеопороза и остеолита чаще всего локализовались в позвонках и трубчатых костях. Анемический синдром был представлен железодефицитной анемией. Поражения нервной системы проявлялись в виде периферических нейропатий (люмбалгия, торакалгия) и парезов, которые приобретали спастический характер. Вне зависимости от проводимого лечения симптоматика постепенно нарастала, усиливался болевой синдром и появилась слабость в конечностях, которая сочеталась с парестезиями. Дерматомикозы чаще локализовались в области ногтевых пластин, естественных складок и спины. Нейротоксический эффект характеризовался вегетативной дисфункцией, пирамидными и мозжечковыми нарушениями, данные проявления могли быть проявляться как по отдельности так и в комбинации.

При определении достоверности разниц относительных величин мы получили следующие данные. Значение t-критерия Стьюдента при: протеинурии = 0,08, остеопорозе = 0,63, патологические переломы = 1,43, анемия = 0,4, нейропатия = 0,0, дерматомикозы = 0,85, нейротоксический эффект = 3,33

При $f = 32$, критическом значении t-критерия Стьюдента $t = 2,037$ и уровне значимости $\alpha = 0,05$, различия статистически не значимы.

Выводы

При использовании аналогов Талидомида удалось достичь большей выживаемости, меньшего количества побочных эффектов от проводимой терапии, чем при лечении протоколом М-2.

Также аналоги Талидомида высокоэффективны при резистентных формах ММ, но несмотря на положительный эффект от использования препаратов данной группы, наблюдался выраженный нейротоксический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.Е. Диагностика и лечение генерализованной плазмцитомы (множественной миеломы) // Терапевт, арх. — 1977. — 49(8). — С. 76–85.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2008. — 19 (2, прил. 1).
3. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.М. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы // Гематология и трансфузиология. — 2014. — 1(приложение 3). — С. 2–24.
4. С.В. Семочкин. Помалидомид в терапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы презентация клинического случая и обзор литературы // Клиническая онкогематология. — 2015. — 8(4). — С. 379–389.
5. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лечение рецидивов и рефрактерных форм): обзор литературы и собственные данные. Часть III // Клиническая онкогематология. — 2014. — 7(2). — С. 137–74.
6. Вотякова О.М. Множественная миелома // В кн.: Переводчикова Н.И., ред. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина. — 2011. — С. 362–72.
7. Blade J, Samson D, Reece D, Apperley J, Bjorkstrand B, Gahrton G, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation // Br J Haematol. — 1998. — 102. — 1115–23.
8. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 // Ann Oncol. — 2005. — 16. — 481–8.
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006 // CA Cancer J Clin. — 2006. — 56. — 106–30.
10. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A. et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America // N Engl J Med. — 2007. — 357(21). — 2133–42.
11. Stadtmauer et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone is more effective than dexamethasone at first relapse in multiple myeloma // Abstract #3552, ASH. — 2006.

© Военная Эльмаз Османовна (Voyennaya2003@mail.ru); Зопунян Лейла Артуровна (Leyla.zopunyan.99@mail.ru); Капсузян Джулия Геворговна (Kapsuzyan98@mail.ru); Степанникова Анастасия Романовна (anastasia.stt.336@gmail.ru); Мамедова Камилла Мурадovна (m4mmedova.camilla@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

РАСПРОСТРАНЁННОСТЬ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ И ГБУЗРК «РЕСПУБЛИКАНСКАЯ ДЕТСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» ЗА 2019–2024 ГОДЫ. ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОХИРУРГИИ НА ПОЛУОСТРОВЕ

THE PREVALENCE OF CONGENITAL HEART DEFECTS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA AND GBUZRK «REPUBLICAN CHILDREN'S CLINICAL HOSPITAL» FOR 2019–2024. PROBLEMS AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT OF CARDIAC SURGERY ON THE PENINSULA

**S. Erokin
P. Platonova
D. Rakhimov
I. Imnadze**

Summary. According to an extensive meta-analysis of the world literature, congenital heart defects are a common pathology among newborns. In Russia, the frequency of these anomalies is 8 per 1000 births (or 1 per 125). The most common defects requiring surgical intervention are in 50–70 % of cases. The study analyzed congenital heart defects in the territory of the Republic of Crimea, indicated the statistics of their spread, as well as the causes of their occurrence. The purpose of the study is a comprehensive analysis of the prevalence of congenital heart defects in the Republic of Crimea on the example of the State Medical Institution of the Republic of Kazakhstan «Republican Children's Clinical Hospital». The goal assumes the solution of such tasks as the analysis of individual congenital heart defects, the prevalence, as well as the primary incidence of congenital anomalies of the circulatory system. *Methods:* the indicators of the incidence of congenital heart defects in children were studied, the analysis of the dynamic series of indicators was carried out, the structure of abnormalities of the cardiovascular system was considered. *Results.* During the observation period, it was found that cardiovascular abnormalities, which represent an important segment of pediatric cardiology, are experiencing a serious increase in cases in Russia. The progressive development of advanced technologies in this direction is noted, problems and their relevant solutions for the development of cardiac surgery on the Crimean Peninsula are noted.

Keywords: children, congenital heart defects, prevalence, ventricular septal defect, transposition of the main arteries, severity of the defect, genetic syndromes.

Ерокин Сергей Евгеньевич

Ассистент, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
bazilik92@mail.ru

Платонова Полина Андреевна

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
Polia.tarusova@yandex.ru

Рахимов Дмитрий Русланович

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь
dima.rahimov.2000@mail.ru

Имнадзе Ирина Николаевна

заведующая структурного подразделения (детская кардиология). ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница», г. Симферополь
doctor_cardio@mail.ru

Аннотация. По данным обширного метаанализа мировой литературы врожденные пороки сердца являются распространенной патологией среди новорожденных. В России частота этих аномалий составляет 8 на 1000 рождений (или 1 на 125). Наиболее часто встречаются пороки, требующие хирургического вмешательства, в 50–70 % случаев. В исследовании проанализированы врожденные пороки сердца на территории Республики Крым, указана статистика их распространения, а также причины появления. Целью исследования является комплексный анализ распространенности врожденных пороков сердца в Республике Крым на примере ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница». Поставленная цель предполагает решение таких задач, как анализ отдельных врожденных пороков сердца, распространенности, а также первичной заболеваемости врожденных аномалий системы кровообращения. *Методы:* изучены показатели частоты встречаемости врожденных пороков сердца у детей, проведен анализ динамических рядов показателей, рассмотрена структура аномалий сердечно-сосудистой системы. *Результаты.* За период наблюдения установлено, что сердечно-сосудистые аномалии, представляющие собой важный сегмент детской кардиологии, переживают серьёзное возрастание случаев в России. Отмечается прогрессивное развитие передовых технологий в данном направлении, отмечены проблемы и их актуальные решения для развития кардиохирургии на Крымском полуострове.

Ключевые слова: дети, врожденные пороки сердца, распространенность, дефект межжелудочковой перегородки, транспозиция магистральных артерий, тяжесть порока, генетические синдромы.

Введение

Врожденные пороки сердца (ВПС) являются распространенной патологией среди новорожденных. В России частота этих аномалий составляет 8 на 1000 рождений (или 1 на 125). Наиболее часто встречаются пороки, требующие хирургического вмешательства, в 50–70 % случаев. К сожалению, статистика по ВПС ужасающая: 29 % новорожденных с критической патологией умирают в течение 7 дней, 42 % — в течение 30 дней и 87 % — в первый год жизни. На сегодняшний день, благодаря развивающимся медицинским технологиям более 98 % новорожденных, которым была оперативно оказана помощь, могут жить дольше первого года жизни, если они получают лечение в детском возрасте.

На данный момент статистика по ВПС Республики Крым на примере ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница» показывает, что в результате медицинской помощи детскому населению, направленной на своевременную диагностику и лечение при сотрудничестве с кардиологическими центрами Российской Федерации, частота встречаемости ВПС за последние пять лет уменьшается либо остаётся неизменной. Статистика же по распространенности аномалий системы кровообращения и ВПС неизменно растет вверх. Обработка статистических данных — одна из основных задач данного обзора.

Сегодня в Крыму вопрос о развитии кардиохирургической помощи детям является актуальным, важным и насущным, так как модернизация данной области в структуре здравоохранения Крыма крайне необходима. В современном мире оперативное хирургическое лечение ВПС представляет собой обширный, сложный, актуальный и активно изучаемый вопрос, однако данный раздел кардиохирургии до конца не изучен и имеет направления для развития.

Основные результаты

Распространённость врождённых аномалий системы кровообращения в Республике Крым в возрасте до 14 лет в 2021 года составляла 8360 случаев, тогда как в 2023 году — 9327, что на 967 случаев больше. Среди подростков количество также увеличилось: с 633 до 741, на 108 случаев (таблица 1). Данные же первичной заболеваемости отличаются более благоприятной динамикой: 2000 случаев в 2021 году и 1682 случая в 2023 (таблица 2).

В 2021 году после диспансеризации группы детей с сердечно-сосудистыми заболеваниями врождённые пороки развития были выявлены в 7371 случае, в то время как в 2023 году — 8367 случаев, что на 996 случаев больше и характеризуется отрицательной динамикой. Врождённые пороки развития сердечно-сосудистой

Таблица 1.

Распространённость врождённых аномалий системы кровообращения

	2021 — ГОД	2022 — ГОД	2023 — ГОД
ДЕТИ (0–14 ЛЕТ)	8360	9052	9327
ПОДРОСТКИ (15–17 ЛЕТ)	633	674	741

Таблица 2.

Первичная заболеваемость врождённых аномалий системы кровообращения

	2021 — ГОД	2022 — ГОД	2023 — ГОД
ДЕТИ (0–14 ЛЕТ)	2000	1867	1682
ПОДРОСТКИ (15–17 ЛЕТ)	36	66	65

системы составили 31,2 % от иных выявленных заболеваний во время диспансеризации в 2021 году и 46,53 % в 2023 (таблица 3).

Таблица 3.

Диспансеризация группа детей с ССЗ 0–17 лет

	2021 — ГОД	2022 — ГОД	2023 — ГОД
ВПС ССС	7371	8993	8367
БСК	7619	4361	4228

В данной статье выполнен анализ изменений в частоте выявления различных типов пороков сердца. К ним относятся: дефект перегородки между желудочками, наличие транспозиции магистральных сосудов, тетрада Фалло, коарктация аорты, открытый артериальный проток, открытый атриовентрикулярный канал, дефект межпредсердной перегородки, аномальный дренаж легочных вен, стеноз аортального устья и стеноз легочной артерии (подробные сведения можно найти в таблице 4).

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — это сердечное заболевание, характеризующееся нарушением целостности перегородки между желудочками сердца, может быть как врождённым, так и приобретённым. В большинстве случаев (около 20–32 % всех врождённых аномалий) врачи выявляют такие недостатки у детей, что объясняется генетической предрасположенностью к ним [1,2]. Среди всех видов ДМЖП — изолированный встречается в 25 % случаев, во 50 % он наблюдается является сочетающимся с различными патологиями. По способу возникновения различают перимембранозный — 61,4–80 %, мышечный — 5–20 %, и полный — менее 80 %. Оба пола страдают этой аномалией поровну, что указывает на генетическую природу заболевания: примерно 47–52 % девочек и 48–53 % мальчиков. Мелкие недостатки порой могут исчезать самостоятельно, что снижает степень выраженности симптомов с возрастом.

Хороший шанс на выздоровление даёт хирургическое или эндоваскулярное лечение, которое направлено на закрытие ДМЖП — это снижает летальность до 35–45 % [17,18].

Упомянутые пороки сердца чаще всего развиваются в период с 3 до 8 недель беременности. Большинство из них, таких как дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), имеют многофакторное и полигенное наследование, составляя 90 % всех случаев. В 5 % случаев они связаны с хромосомными аномалиями (например, синдром Дауна, Патау, Сотоса) или генными мутациями.

ДМЖП — это врожденный порок сердца, связанный с нарушением нормального тока крови, когда кровь из левого желудочка ненормально поступает в правый. Влияние этого дефекта на клинические проявления и прогрессирование сердечной недостаточности обуславливается особенностями легочного сопротивления, свищевых анастомозов, размерами и градиентом давления между большими и малыми кругами кровообращения. Это приводит к перегрузке правых отделов сердца и возможному развитию трикуспидальной недостаточности [4,5].

Согласно статистическим данным, за последние пять лет в ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница» количество случаев наличия ДМЖП у детей снизилось в 1,5 раза. Данные за 2019 год сообщают о 111 случаях в течение календарного года, тогда как в 2023 году было выявлено 74 случая. Количество за 2024 на июнь — 21 случай.

Транспозиция магистральных артерий (ТМА) — группа врожденных пороков сердца, относящихся к аномалиям конотрункуса, общими признаками которых являются предсердно-желудочковая конкордантность и желудочково-артериальная дискордантность [13-15].

По распространённости транспозиция магистральных артерий занимает второе место после тетрады Фалло в списке цианотических пороков. В структуре всех врождённых пороков ВПС составляет 2,5–5 %. Нередко сочетается с другими ВПС, такими как ДМЖП (20–45 %), обструкция выходного тракта левого желудочка (5–25 %), аномалии коронарных артерий (25 %) [16].

При этом заболевании наблюдается неправильная анатомия сердечно-сосудистой системы, что затрудняет нормальный кровоток [3]. Патология приводит к тому, что венозная кровь поступает в легкие для обогащения кислородом. Быстрое возвращение обогащенной кислородом крови в сердце и дальнейшее распределение по крупным артериям вызывает резкое кровообращение [3].

ТМА (Тотальная Микроваскулярная Артериальная гипертензия) относится к двум группам пациентов. Первая группа состоит из тех, у кого межжелудочковая перегородка находится в нормальном состоянии, а единственным местом для шунтирования служат открытое овальное окно и/или артериальный проток. В ряде случаев может формироваться синдром артериовенозного сброса, что может приводить к снижению уровня артериальной сатурации. Данная патология имеет более серьёзное течение по сравнению с ДМЖП (Дефектом Межжелудочковой Перегородки) с параллельным доступом к открытому артериальному протоку. Также эти пациенты требуют более раннего хирургического вмешательства из-за выраженных симптомов и риска развития легочной гипертензии. Поэтому, несмотря на сложность ситуации, своевременное оперативное лечение является приоритетом для повышения шансов на успешный исход.

Патологии межжелудочковой перегородки характеризуются инфицированием сердечно-сосудистой системы, что приводит к неправильному распределению потоков крови. Н.Я. Рязановский подчеркивает, что «в случае врожденных аномалий формируется смешивание крови, что обязательно происходит либо в желудочках, либо в случае аномалий — в предсердиях и больших сосудах» [1].

Статистически в ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница» ТМС встречается не так часто, как некоторые другие пороки. В 2019 году было выявлено всего 16 случаев за год, а в 2023 году — только один. С 2020 по 2022 года известно о 12 случаях, по 4 за год.

Коарктация аорты (КА) — врожденное сужение верхнего отдела нисходящей части грудной аорты, расположенного непосредственно перед открытым артериальным протоком (перешейком аорты). В сложных случаях наблюдается атрезия аорты, но стенка сосуда остается непрерывной. Происхождение КАО объясняется помешательством ткани открытого артериального протока, что вызывает формирование мембранной концентрической складки [10]. Наличие этой складки включает накопление гиалуринового экстрацеллюлярного матрикса в субэндотелиальном интиме артериального протока и прилегающих тканях, когда выявляется «неоинтим».

КА — это аномалия, которая встречается у 2–5 новорожденных из 10 000 и составляет 6–7 % от всех выявляемых ВПС. КА у новорожденных имеет зависимость за счет открытого артериального протока и в большинстве случаев требует хирургического вмешательства в раннем возрасте. 80 % случаев КА не комбинируются с другими аномалиями развития. Существуют половые различия в распространенности, где мужчин наблюдается в два раза чаще, чем женщин.

Согласно статистике, у детей в ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница» коарктация аорты в 2019 году была зафиксирована в 68 случаях. Тем не менее, динамика по патологии за последние годы продемонстрировала снижение, и в 2023 году зарегистрировано лишь 27 случаев.

После рождения иногда возникает ненормальное состояние, когда сохраняется связь аорты с легочной артерией, что может привести к значительным заболеваниям сердца. Это явление называется открытым артериальным протоком (ОАП).

Установление момента транзиторности открытого артериального протока (ОАП) и его трансформации в патологический процесс — задача не из легких. В норме механизм его закрытия завершается в течение первой недели жизни. ОАП наблюдается в следующих соотношениях: 0,14–0,3 % среди детей без врожденных патологий, 7 % среди детей с врожденными аномалиями сердца, и 3 % среди более тяжелых случаев. Чаще всего такой недуг обнаруживается среди недоношенных или детей с малой массой тела. Несмотря на наличие ОАП, продолжительность жизни у пациентов значительно сокращена: 40 % проживают до 40 лет, 20 % — умирают к 30 годам, 42 % — умирают к 45 годам, 60 % доживают до 60 лет. Статистика предотвращает неправомерные действия в 30 % случаев со смертельным исходом — 13 лет. Основными причинами летальных исходов являются сердечная недостаточность, инфекционные заболевания, в том числе бактериальный эндокардит (эндартериит), а также развитие и разрыв аневризмы протока.

Иванов И.И. выдвигает предположение о том, что «в числе ключевых предшествующих моментов сложностей с полем женщин могут стать генетические заболевания, а также общие для всей популяции или специфические для данной местности болезненные состояния матери, перенесенные ею в процессе вынашивания плода» [1, с. 45].

В ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница» наблюдается динамика в диагностике открытого артериального протока: с 52 случаев в 2019 году этот показатель возрос до 66 в 2020 году. Показатель роста составил 26 % за счет улучшения диагностики и повышения осведомленности врачей об этом заболевании. Однако в последующие годы (2021 и 2022) случаи этой патологии снизились до 43 и 38 соответственно. По прогнозам, в 2023 году этот показатель достигнет 29 случаев, что еще раз подтверждает снижение заболеваемости.

Атриовентрикулярный канал (АВК) — это порок развития, характеризующийся присутствием или недоразвитием перегородок между предсердиями и желудочками. В трёхкамерном сердце проявляется атрио-

вентрикулярный клапан, образующийся единым целым, но делящийся пополам на правую и левую части, при этом отмечено полное расщепление межпредсердной перегородки (ППУ). Упомянутые пороки в сердечной анатомии способны приводить к увеличению изменений в верхней секции сердца. Этот тип патологии именуется неполным АВ-каналом.

Атриовентрикулярный канал (АВК) — это один из видов дефектов сердечно-сосудистой системы, составляющий 3–6 % всех врожденных аномалий сердца и наблюдающийся у 1–3 новорожденных на 10. Существует и более широкий интервал для АВК, который составляет 3–6 % всех врожденных пороков сердца (ВПС), и среди них встречается у 1–3 новорожденных из 10. Изолированное сужение АВК не классифицируется как острое или угрожающее состояние. Однако у 5 % новорожденных требуется экстренная коррекция в срок до 1 месяца с момента рождения, что связано с высоким риском быстро прогрессирующей сердечной недостаточности, возникающей на фоне перегрузки правых отделов. У 75 % детей с АВК в ряде случаев сочетании с синдромом Дауна.

В процессе эмбриогенеза формируются эндокардиальные подушки, которые необходимы для образования межпредсердной и межжелудочковой перегородок сердца. Они взаимодействуют друг с другом, что в итоге приводит к разделению органа на правую и левую половины, а также к образованию 3-х или 2-х створчатых клапанов, которые контролируют движение крови из предсердий в желудочки. Неправильное развитие этих структур может привести к нарушению формирования перегородок, что приведет к сердечно-сосудистым заболеваниям, проявляющимся различными атриовентрикулярными септальными дефектами — по мере уменьшения толщины перегородки.

В 2023 году в ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница» был зафиксирован лишь единственный случай атриовентрикулярного канала, который стал известным за последние пять лет.

Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) — это порок, связанный с аномальным развитием тканей, составляющих перегородку между предсердиями сердца, обеспечивающий патологический доступ крови между ними.

ДМПП — это одна из форм внутриутробных аномалий, которые занимают 7,1–8,7 % среди всех врожденных пороков сердца (ВПС). Показатели заболеваемости варьируют от 0,317 до 0,941 на 1000 новорожденных, и эти цифры существенно изменяются в зависимости от специфики территориальной диагностики [12]. Существует статистическая предрасположенность: женщины

страдают этой патологией в два раза чаще, чем мужчины (1:2). У 30–50 % малышей, у которых диагностированы ВПС, имеются дополнительные проблемы с сердечной системой, что подтверждается связью с ДМПП.

Патологии сердца образуются, как правило, по причине неполного формирования септ (перегородок) и недостаточной выраженности концевых (эндокардиальных) складок, на этапе эмбриональной стадии. Причинами могут выступать как наследственные обмены, а также инфекционные заболевания, так и эколого-физические факторы, негативно воздействующие на развитие эмбриона.

Доказательством успешной работы новшеств в кардиологии стала рекомендация Иванова И.И., который ссылается на статистику, согласно которой «количество случаев значительно сократилось» [1, с. 45].

При выраженном нарушении дренажной функции легочных вен (ТАДЛВ) отмечается отсутствие или патологическое соединение венозных стволов легочной системы с левым предсердным отводом, что согласно международной классификации расстройств дыхательной системы отнесено к врожденным аномалиям развития. При изолированной ТАДЛВ печень расположена анатомически ниже относительно диафрагмы: ее верхушка выступает на уровне XII грудного позвонка и верхний полюс селезенки — на уровне I-го поясничного. Корни бронхов смещаются медиально, а трахея открыта с обеих сторон. В отдельных случаях наблюдается добавочная, или неправильная связь легочных вен, что также создает сложные условия для постмарта, особых токсических воздействий на организм, и ведет к дефектам в развитии легких.

По информации из различных источников, транспозиция магистральных артерий (ТАДЛВ) возникает с частотой от 0,83 % до 2,8 % [7–9]. Госпитальная летальность варьируется в зависимости от формы: супракардиальная — 14,2 %, внутрекардиальная — 11,6 %, инфракардиальная — 32,6 %, комбинированная — 15,8 %, неопределенная локализация сосудов — 31 %. При отдельной ТАДЛВ послеоперационная летальность может достигать 16 %. Прогноз зависит от состояния гемодинамики: при необструктивной форме риск летальности составляет 50 % в 3 месяца и 80 % к 1 году, в то время как при обструктивной форме появляется значительное число летальных случаев в первый месяц, что приводит к тому, что большинство случаев заканчивается смертью в течение первых 30 дней.

Недоразвитие заднего мезотелия вен, располагающихся в легком, объясняет возникновение ТАДЛВ. Главное, что объединяет разные формы патологии — реверсные потоки крови, где как легкие, так и общие системы приводят к правому предсердию. Проблемы

с продолжительностью жизни с ТАДЛВ идут в унисон с развитием шунта, образующегося в случае наличия неполной обструкции между двумя типами кровообращения. Обычно, шунт это открытое овальное окно с уравниванием давлений.

В Республике Крым аномальный дренаж лёгочных вен является довольно редко встречающейся патологией. За последние 5 лет за год в среднем встречается от 7 до 10 случаев.

Аортальный стеноз (АС) — порок сердца, сопровождающийся деформацией створок и /или сужением клапанного отверстия.

Актуальные данные о частоте сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с поражением клапанов, — большой пробел на мировом уровне. Но уже имеющаяся информация об этом достаточно показательна. Так, в работах S.H. Goldberg указывается, что среди ключевых заболеваний на первом месте оказывается аорто-неполноценность, что объясняется дегенеративными изменениями клапаны у пожилых людей. Проблема аортального стеноза имеет распространение от 1–2 до 4 %, что имеет расхождение по полу. У женщин фиксируется 1.4 %, а у мужчин — 2.7 %, сегмент после 65 лет демонстрирует 10.7 % по данным D.S. Bach. Исследования Euro Heart Survey охватили 10207 пациентов с острым коронарным синдромом, в 489 случаев ставился диагноз выраженной недостаточности клапанов, чаще всего фиксировались ишемические изменения, актуализировались стеноз аортального клапана и отрицательные отклонения аортального ткача. В Российской Федерации на протяжении 2009 года зарегистрировано 178 623 случаев нарушений, связанных с клапанами, имеющих хронический ревматический фон. Хотя используемая практическая статистика преимущественно связана с ревматическими патологиями, наблюдается возрастание количества операций, объясняемых «дегенеративными нарушениями» в работе клапанов, приводящих к 46,6 % от общего числа проведенных вмешательств по исправлению приобретенных пороков в 2014 году.

В ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница» с 2019 по 2024 год случаи стеноза аорты не фиксировались.

По мнению А.А. Петрова, «стеноз легочной артерии (СЛА) представляет собой кардиологическое заболевание, возникающее в результате неправильного формирования клапанного аппарата, что вызывает трудности в кровотоке от правого желудочка к легочной артерии» [5, с. 112].

Стеноз легочного артериального клапана представляет собой наиболее распространенной аномалией сердца и является главной причиной среди численных врожденных сердечно-сосудистых дефектов. Данные

Таблица 4.

Тенденции изменения частоты встречаемости пороков
в стационаре ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница»

ВПС	МКБ	2019	2020	2021	2022	2023	2024
дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	Q.21.0	111	93	88	78	74	21
транспозиция магистральных сосудов (ТМС)	Q.20.8	16	4	4	4	1	0
тетрада Фалло (ТФ)	Q.21.3	14	13	9	13	26	7
коарктация аорты	Q.25.1	68	45	37	32	27	4
открытый артериальный проток (ОАП)	Q.25.0	52	66	42	44	29	8
открытый атриовентрикулярный канал	I.42.5	0	0	0	0	1	0
дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	Q.21.1	167	128	95	98	71	25
аномальный дренаж лёгочных вен	Q.26	9	10	7	8	3	3
стеноз устья аорты	I.350	0	0	0	0	0	0
стеноз лёгочной артерии	Q.25.6	34	34	11	22	15	6

клинических исследований показывают, что данный порок наблюдается у 7–12 % пациентов, имеющих сосудистые пороки, а также вызывает 80–90 % случаев недостаточности клапанов сердца. Примерно у 20 % пациентов зарегистрированы изменения в анатомии клапанов лёгочной артерии. Данная форма стеноза имеет важное значение генетики: нарушения на 12-й хромосоме наблюдаются при определенных синдромах (например, синдром Коопера, синдром Уильямса и синдром Алажеля) и передаются по аутосомно-доминантному типу.

В большинстве случаев причиной стеноза легочного клапана является недоразвитие выходного отдела. Это приводит к фиксированию створок клапана около основания и их ограниченной подвижности. Крайне редко фиксируются случаи с полной сращенностью створок, что эффективно препятствует проходимости, которая может находиться в диапазоне от 1 см при легких формах до менее 3–4 мм при тяжелых формах. У 20 % пациентов клапан может быть анатомически двухстворчатый или иметь воронкообразную конфигурацию.

В ГБУЗРК «Республиканская детская клиническая больница» в 2019 году наблюдалось 34 случая стеноза легочной артерии, в то время как в 2023 этот показатель снизился до 15 случаев. Это свидетельствует о снижении заболеваемости на 2,3 %.

Заключение

Сердечно-сосудистые аномалии, представляющие собой важный сегмент детской кардиологии, пережи-

вают серьёзное возрастание случаев в России. Наличие сложных форм заболеваний вызывает необходимость своевременного диагностирования, что критично для определения тактики лечения, влияющей на детские прогнозы. Особое беспокойство вызывает бессимптомное течение некоторых незначительных пороков, что может протекать на всю жизнь. Таким образом, необходимо учитывать возможность физической активности — чрезмерные нагрузки могут снижать общее состояние и продолжительность жизни у детей с сердечно-сосудистыми проблемами. Тем не менее, в последние десятилетия, детская кардиохирургия в России значительно прогрессировала благодаря передовым технологиям, позволяющим не только эффективно исправить аномалии, но и содействовать социальной интеграции пациентов, вследствие чего они достигают уровня здоровья такого же, как их сверстники [1, 2].

На сегодняшний день очень важно развивать Кардиохирургию на Крымском полуострове. Есть много актуальных вопросов, которые остаются на стадии развития: 1) открытие детского кардиохирургического отделения; 2) открытие детского кардиохирургического реабилитационного центра; 3) закупка современного оборудования; 4) привлечение высококвалифицированных специалистов; 5) создание высококвалифицированного диагностического центра врожденных пороков сердца для своевременной диагностики с последующим лечением (пренатальная диагностика).

ЛИТЕРАТУРА

1. Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: В 5 т.: Пер. с англ. / Р.Э. Берман, Р.М. Клигман, Х.Б. Дженсон; под ред. А.А. Баранова. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. — Т. 4. — 1112 с.: ил. — Перевод изд. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition / Richard E. Behrman, Robert M. Kliegman, Hal B. Jenson. — С. 603–744.
2. Болезни сердца и сосудов: Руководство Европейского общества кардиологов / Под ред. А. Дж. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса; Пер. с англ. / Под ред. Е.В. Шляхто. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 2294 с.).
3. Врождённые пороки сердца: Зиньковский М.Ф./руководство. стр. 860.
4. Купряшов А.А. Дефект межжелудочковой перегородки. В кн.: Бокерия Л.А., Шаталов К.В. (ред.). Детская кардиохирургия. Руководство для врачей. ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, 2016.
5. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. М.: Теремок; 2005.
6. Becker AE, Anderson RH. Atrioventricular septal defects: what's in a name? J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 83:461.
7. Grabitz RG, Joffres MR, Collins_Nakai RL. Congenital heart disease: incidence in the first year of life. Am J Epidemiol 1988; 128: 381–8.
8. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore_Washington Infant Study. Am J Epidemiol 1985; 121: 31_6.
9. Fyler DC. Report of the New England Regional Infant Cardiac Program. Pediatrics 1980; 65(Suppl): 376 461.
10. Joseph J. Amato, MD, Ralph J. Galdieri, MD, and Joseph V. Cotroneo, MD. Role of Extended Aortoplasty Related to the Definition of Coarctation of the Aorta. The Annals of Thoracic Surgery, 1991 Sep., Vol. 52, Issue 3, Pages 615-620.
11. Keith JD, Rose V, Collins G, Kidd BSL. Ventricular septal defect. Incidence, morbidity, and mortality in various age groups. Br Heart J 1971; 33(Suppl): 81–7.
12. Kouchoukos N.T., Blackstone E.H., Hanley F.L., Kirklin J.K. Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery: morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications. — 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013.
13. Khairy P., Harris L., Landzberg M.J. et al. Defibrillators in transposition of the great arteries with Mustard or Senning baffles. Heart Rhythm. 2007; 4 (5): S95–S96.
14. Legendre A., Losay J., Touchot-Koné A., Serraf A., Belli E., Piot J.D. et al. Coronary events after arterials witch operation for transposition of the great arteries. Circulation. 2003; 108 (Suppl. I): I1186–90. DOI: 10.1161/01.cir.0000087902.67220.2b.
15. Losay J., Touchot A., Serraf A., Litvinova A., Lambert V., Piot J.D. et al. Late outcome after arterials witch operation for transposition of the great arteries. Circulation. 2001; 104: I121–I126. DOI: 10.1161/hc37t1.094716.
16. Marek J, Tomek V, Skovranek J, Povysilova V, Samanek M. Prenatal ultrasound screening of congenital heart disease in an unselected national population: a 21-year experience. Heart 2011; 97: 124–130; Guidelines for the Management of Congenital Heart Diseases in Childhood and Adolescence. Cardiology in the Young. 2017; 27(Suppl. 3): S1–S105.
17. Moreyra A.E., Huang M.S., Wilson A.C., Deng Y., Cosgrove N.M., Kostis J.B.: Trends in incidence and mortality rates of ventricular septal rupture during acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2010, 106:1095–1100.
18. Noguchi K., Yamaguchi A., Naito K., Yuri K., Adachi H.: Short-term and long-term outcomes of postinfarction ventricular septal perforation. Gen Thorac Cardiovasc Surg 2012, 60:261–267.
19. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. J Am CollCardiol. 2002;39:1890–900.
20. Webb S., Kanani M., Anderson K.P. et al. Development of the human pulmonary vein and its incorporation in the morphologically left atrium // Cardiol. Young. 2001. Vol.11.P. 632–642.

© Ерокин Сергей Евгеньевич (bazilik92@mail.ru); Платонова Полина Андреевна (Polia.tarusova@yandex.ru);
 Рахимов Дмитрий Русланович (dima.rahimov.2000@mail.ru); Имнадзе Ирина Николаевна (doctor_cardio@mail.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА: ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

NEW APPROACHES IN THE TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS: INNOVATIVE METHODS AND DEVELOPMENT PROSPECTS

M. Zinoviev
O. Umerova
N. Kalafatova
S. Emirveli
L. Tefkova
E. Arakelyan

Summary. Multiple sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system that affects millions of people around the world. Traditional treatments, mainly aimed at reducing the frequency of exacerbations and slowing the progression of the disease, are often limited in effectiveness and can have significant side effects. In this regard, the scientific community is actively looking for new approaches to MS therapy, striving to improve the quality of life of patients and offer longer-term treatment prospects.

Keywords: multiple sclerosis, monoclonal antibodies, alemtuzumab, natalizumab.

Зиновьев Максим Владимирович

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
maksimzinovev367@gmail.com

Умерова Ольга Петровна

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
podvysotskay.99@mail.ru

Калафатова Назифе Эдемовна

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
nazife_kalafatova@mail.ru

Эмирвели Сабрие Муратовна

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
sabrieemirveli@mail.ru

Тевфикова Лейля Заировна

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
lilya_tevfkova@mail.ru

Аракелян Эмма Аликовна

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
emma.arakelyan.01@mail.ru

Аннотация. Рассеянный склероз (РС) — это хроническое заболевание центральной нервной системы, которое поражает миллионы людей по всему миру. Традиционные методы лечения, в основном направленные на снижение частоты обострений и замедление прогрессирования болезни, часто ограничены в эффективности и могут иметь значительные побочные эффекты. В связи с этим, научное сообщество активно ищет новые подходы к терапии РС, стремясь улучшить качество жизни пациентов и предложить более долгосрочные перспективы лечения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, моноклональные антитела, алектумумаб, натализумаб.

Рассеянный склероз (РС) представляет собой сложное хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся нарушениями в работе миелиновой оболочки нервных волокон спинного и головного мозга, что приводит к обширной нейродегенерации и разнообразной клинической симптоматике. Это заболевание имеет высокую распространенность и часто приводит к инвалидизации, особенно у молодых пациентов [1, 2].

Несмотря на значительные достижения в лечении РС, существует необходимость в разработке новых стратегий и методов борьбы с этим недугом. Современные исследования в области неврологии и иммунологии

открывают перед медициной новые перспективы в лечении рассеянного склероза. По последним данным Всемирной организации здравоохранения, количество пациентов с рассеянным склерозом в мире составляет 2,8 миллиона человек [2].

В Российской Федерации ситуация с рассеянным склерозом также требует внимания. Согласно данным Научно-исследовательского института неврологии РАН, число пациентов с диагнозом РС составляет 150 тысяч человек [3, 4]. Это показывает, что проблема рассеянного склероза является значительной для нашей страны и требует совершенствования медицинской помощи исследований в данной области.

Одним из ключевых направлений в современной медицине является индивидуализированный подход к лечению РС, учитывающий особенности каждого пациента и стадию заболевания. Важным элементом успешной терапии является не только подбор оптимальных препаратов, но и комплексный подход, включающий физиотерапию, реабилитацию и психологическую поддержку [1]. Иммуномодулирующие препараты, такие как интерферон бета-1a/ пэгинтерферон бета-1a, глатимера ацетат и интерферон бета-1b, стали основой первичной терапии рассеянного склероза, предлагая определенный уровень контроля за активностью заболевания и изменение его хода. Однако, несмотря на значительные достижения в этой области за последние десять лет, многие пациенты остаются неотзывчивыми к этим препаратам, что требует перехода на терапию второй линии. Иммуносупрессивная терапия, как альтернатива первичной линии лечения, становится необходимой в случаях, когда иммуномодуляторы не достигают желаемого эффекта. Применение иммуносупрессивных препаратов позволяет подавлять иммунный ответ, управлять воспалительными процессами и замедлять прогрессирование РС.

Глубокие исследования в области нейроиммунологии позволяют нам лучше понять механизмы развития и течения заболеваний центральной нервной системы. Среди многочисленных лекарственных средств, применяемых в лечении, особое значение имеют препараты, направленные на модуляцию иммунного ответа. Среди таких препаратов фингалимод, терифлуноמיד и кладрибин занимают особое место. Эти препараты действуют на различные этапы иммунного ответа, ингибируя циркуляцию аутореактивных иммунных клеток, включая В-лимфоциты, Т-лимфоциты и аутоагрессивные Th17 [5, 6]. Благодаря этому происходит селективное подавление воспалительного процесса и уменьшение повреждения нервной ткани. Они способствуют стабилизации состояния пациента и улучшению его качества жизни.

На втором этапе лечения широко используются моноклональные антитела, такие как алемтузумаб, окрелизумаб, натализумаб [6, 7]. Эти лекарства также направлены на модуляцию иммунной системы с целью сдерживания аутоиммунного процесса и предотвращения дальнейшего прогрессирования заболевания. Исследования также показали, что алемтузумаб способен угнетать как врожденный, так и приобретенный иммунитет, что может быть важным аспектом в контексте лечения РС. Благодаря молекулярной цели — CD52 и CD4+ клеткам, это лекарство оказывает длительное улучшение состояния

пациентов, что подтверждается результатами проведенных исследований [10, 11]. Тем не менее, необходимо тщательное мониторинговое наблюдение пациентов, получающих алемтузумаб, на предмет возможного развития побочных эффектов, особенно нарушений функции щитовидной железы и повышенного риска инфекций [11].

В медицинской практике не редко встречаются клинические случаи, когда препарат алемтузумаб не приносит ожидаемой эффективности, несмотря на его потенциальное воздействие на иммунную систему [10]. Однако, существует альтернатива в виде натализумаба, который блокирует $\alpha 4$ -интегрины и тем самым препятствует миграции иммунных клеток через гематоэнцефалический барьер [11]. Несмотря на значительные улучшения в состоянии пациентов, обнаруженные в ходе клинических испытаний, применение натализумаба ограничено из-за высокого риска развития мультифокальной лейкоэнцефалопатии [12]. Помимо этого, следует обратить внимание на окрелизумаб, который является моноклональным антителом против CD20 на поверхности зрелых В-клеток [10].

Окрелизумаб, как инновационное средство, активно применяется в лечении определенных иммунных патологий, благодаря его способности снижать активность иммунной системы за счет подавления определенных клеточных механизмов [10]. Интересно, что в отличие от других модификаторов иммунного ответа, окрелизумаб направлен именно на В-клетки, что открывает новые перспективы для лечения различных заболеваний. Действие этого препарата позволяет эффективно контролировать воспалительные процессы и предотвращать дальнейшее развитие патологии у пациентов с иммунными нарушениями [10, 11]. Несмотря на высокую эффективность данного препарата, существует ряд серьезных осложнений, среди которых выделяется гипогаммаглобулинемия, увеличивающая риск инфекций и развития злокачественных опухолей, в основном рака молочной железы [12]. Кроме того, обнаружено, что продолжительные курсы лечения могут создать трудности для пациентов, учитывая хронический характер заболевания. Для минимизации рисков, связанных с применением окрелизумаба, рекомендуется регулярно проводить консультации с врачом и следовать инструкциям по приему препарата. Это поможет снизить вероятность возникновения осложнений и обеспечит максимальную эффективность лечения рецидивов и ремиттирующего течения рассеянного склероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis — a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27–40.
2. Marcus R. What Is Multiple Sclerosis?. *JAMA*. 2022;328(20):2078.
3. Бойнова И.В., Самарина Д.В., Каторова А.В., Токарева Н.Г. КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ // Современные проблемы науки и образования. — 2022. — № 5.
4. The Lancet Neurology. Multiple sclerosis under the spotlight. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):497.
5. Светличная А.В., Вязовиченко Ю.Е., Торчинский Н.В., Коршунов В.А. Изучение заболеваемости и частоты возможных факторов риска рассеянного склероза // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. №4.
6. Simoens S. Societal economic burden of multiple sclerosis and cost-effectiveness of disease-modifying therapies. *Front Neurol*. 2022;13:1015256.
7. Мурзайкина Е.М., Усанова Т.А. Современные методы лечения рассеянного склероза // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2019. №28-1. rasseyannogo-skleroza (дата обращения: 08.12.2023).
8. Клинические рекомендации — Рассеянный склероз — 2022-2023-2024 (13.07.2022) — Утверждены Минздравом РФ
9. Комиссарова Н.В., Урбан М.А., Гайсина Д.М., Гимаздинова А.Р., Перевозчикова Я.М. Патогенетическое лечение рассеянного склероза // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2023. №4.
10. Amin M, Hersh SM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. 2023 Feb;13(1):47–70. Doi: 10.2217/nmt-2021-0058
11. Бойко А.Н., Хачанова Н.В., Мельников М.В., Сиверцева С.А., Евдошенко Е.П., Спирин Н.Н., Васильев А.В., Розенсон О.Л. Новые направления иммунокоррекции при рассеянном склерозе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(2):103–109.
12. Amin M, Hersh SM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. 2023;13(1):47–70.

© Зиновьев Максим Владимирович (maksimzinovev367@gmail.com); Умерова Ольга Петровна (podvysotskay.99@mail.ru); Калафатова Назифе Эдемовна (nazife_kalafatova@mail.ru); Эмирвели Сабрие Муратовна (sabrieemirveli@mail.ru); Тевфикова Лейля Заировна (lilya_tevfikova@mail.ru); Аракелян Эмма Аликовна (emma.arakelyan.01@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ОРОФАЦИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ: АНЕМИЯ И НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА

OROFACIAL MANIFESTATIONS OF HEMATOLOGICAL DISORDERS: ANEMIA AND HEMOSTASIS DISORDERS

**E. Kantakuzin
S. Suleimanov
K. Orlova
El-Samad Yasmin Mustapha
E. Udabashi**

Summary. The purpose of this work is to review the literature and identify orofacial manifestations of hematological diseases, in particular anemia and hemostasis disorders. A computer search of literature on the topic of orofacial manifestations of hematological diseases with an emphasis on anemia was conducted. Anaemic diseases associated with orofacial signs and symptoms include iron deficiency anemia, Plummer-Vinson syndrome, megaloblastic anemia, sickle cell anemia, thalassemia and aplastic anemia. Manifestations include pallor of the conjunctiva and face, atrophic glossitis, angular stomatitis, dysphagia, crimson tongue, overgrowth of the middle part of the face, osteosclerosis, osteomyelitis and paresthesia/anesthesia of the chin nerve. A wide range of anemic and hemostatic disorders occurring in internal diseases is manifested in the oral cavity and facial area. Most of these manifestations are non-specific, but they should warn the hematologist and dental surgeon about the possibility of concomitant hematopoiesis or hemostasis or latent disease, which may subsequently manifest itself.

Keywords: anemia, sideropenic syndrome, thrombocytopenia, orofacial syndrome, erythropeia.

Кантакузин Эдем Серверович

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
ekantakuzin@mail.ru

Сулейманов Сулейман Сулейманович

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
suleymansulik2147@gmail.com

Орлова Кристина Николаевна

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
yass_bee@mail.ru

Эль-Самад Ясмин Мустафа

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
kri.orlowa2018@yandex.ru

Удабаши Эльяне Рустемовна

Крымский Федеральный
Университет им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
el.udabashi@mail.ru

Аннотация. Цель данной работы — обзор литературы и выявление орофациальных проявлений гематологических заболеваний, в частности анемий и нарушений гемостаза. Был проведён компьютерный поиск литературы по теме орофациальных проявлений гематологических заболеваний с упором на анемию. К анемическим заболеваниям, связанным с орофациальными признаками и симптомами, относятся железодефицитная анемия, синдром Пламмера-Винсона, мегалобластная анемия, серповидноклеточная анемия, талассемия и апластическая анемия. К проявлениям относятся бледность конъюнктивы и лица, атрофический глоссит, ангулярный стоматит, дисфагия, малиновый язык, разрастание средней части лица, остеосклероз, остеомиелит и парестезия/анестезия подбородочного нерва. Широкий спектр анемических и гемостатических нарушений, встречающихся во внутренних болезнях, проявляется в полости рта и лицевой области. Большинство этих проявлений неспецифичны, но должны предупредить гематолога и хирурга-стоматолога о возможности сопутствующего заболевания кроветворения или гемостаза или латентного, которое может впоследствии проявиться.

Ключевые слова: анемия, сидеропенический синдром, тромбоцитопения, орофациальный синдром, эритропения.

Введение

Широкий спектр гематологических заболеваний, встречающихся во внутренних болезнях, проявляется в полости рта и лицевой области [1]. Большинство этих проявлений неспецифичны, но должны предупредить гематолога и хирурга-стоматолога о возможности сопутствующего гематологического расстройства или латентного, которое может впоследствии

проявиться [1]. Эти проявления должны быть должным образом распознаны, если пациент хочет получить соответствующий диагноз и направление на лечение. Важность понимания орофациальных проявлений этих заболеваний также заключается в том факте, что орофациальные признаки и симптоматика могут быть первым клиническим проявлением, предупреждающим стоматолога/гематолога о лежащем в основе гематологическом заболевании.

Широко сообщалось о нарушениях эритроидного (анемия и полицитемия), лимфоидного и мегакариоцитарно-тромбоцитарного компартмента костного мозга, дефиците иммунной системы, свертываемости крови, а также о вирусной инфекции иммунодефицита человека, проявляющихся в орофациальной области [1,2,3,4,5,6].

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия — наиболее распространенное гематологическое заболевание [2]. Это может проявляться в орофациальной области в виде атрофического глоссита, бледности слизистой оболочки и ангулярного хейлита. Атрофический глоссит «уплощение сосочков языка», приводящее к гладкому и эритематозному языку, может имитировать мигрирующий глоссит. Мигрирующий глоссит, также известный как географический глоссит языка, является заболеванием неизвестной этиологии, которым страдают 12 % населения [1]. Это приводит к образованию поражений на языке, которые являются эритематозными, незатвердевшими, атрофическими и окаймлены слегка приподнятым отчетливым ободком, цвет которого варьируется от серого до белого. При атрофическом глоссите эти участки не имеют белой кератотической каймы и скорее увеличиваются в размере, чем изменяют свое положение. В более тяжелых случаях язык может быть болезненным. Ангулярный стоматит (болезненные трещины в уголках рта) и хейлоз (сухое шелушение губ и уголков рта) также часто встречаются при железодефицитной анемии [1]. Ангулярный хейлит, однако, часто связан с грибковыми инфекциями (*Candida albicans*), сосанием губ и обезвоживанием [7]. Лечение должно быть сосредоточено на коррекции состояния дефицита и обеспечении достаточным количеством энергии, белка, жидкости и питательных веществ для ускорения заживления. Когда ангулярный хейлит вызван оппортунистическими инфекциями, вызванными снижением резистентности организма вследствие дефицита питательных веществ, лечение должно быть сосредоточено на противогрибковой терапии, коррекции дефицита питательных веществ и изменении диеты, чтобы сделать прием пищи более комфортным [7].

Синдром Пламмера-Винсона

Это иначе называется синдромом Паттерсона-Брауна-Келли или сидеропенической дисфагией. Это симптомокомплекс, вызванный дефицитом железа [8]. Этот синдром проявляется как атрофический глоссит или ангулярный хейлит, и иногда на слизистой оболочке полости рта наблюдаются гиперкератотические поражения. Это также связано с койлонихиями (или ложечными гвоздями), пагофагией и дисфагией из-за изъязвлений глотки и пищеводных перепонки [8].

Мегалобластная анемия

Это может быть вызвано дефицитом витамина B12 (обычно из-за пернициозной анемии, хирургической резекции подвздошной кишки или дивертикулов тонкого кишечника) или дефицитом фолиевой кислоты (чаще всего из-за недоедания) [9,10]. Дефицит витамина B12 проявляется в полости рта как часть мегалобластных изменений во всем желудочно-кишечном тракте, которые хорошо видны морфологически в костном мозге. [9,10] Давно известны проявления болезненной атрофии всей слизистой оболочки полости рта и языка (глоссит), стоматита, а также изъязвления слизистой оболочки (рецидивирующие афтозные язвы) при дефиците витамина B12 и фолиевой кислоты [9,10]. Эти изменения в полости рта могут возникать при отсутствии симптоматической анемии или макроцитоза. «Пурпурный язык», который считается довольно характерным признаком, может указывать на дефицит B12 [10].

Серповидноклеточная анемия

Серповидноклеточная анемия обычно используется для описания группы заболеваний, характеризующихся аномальной выработкой гемоглобина S (HbS) [11]. К таким заболеваниям относятся серповидноклеточная анемия (HbSS), серповидноклеточная болезнь Hb C (HbSC) и серповидно-клеточная β -талассемия.

Серповидноклеточная анемия (HbSS) является наиболее распространенным типом и представляет собой гомозиготную форму, при которой индивидуумы наследуют двойную дозу аномального гена, кодирующего гемоглобин S. Аномалия серповидного гемоглобина вызвана заменой валина на глутаминовую кислоту в шестой позиции от NH_2 конечного конца цепи β -глобина. При снижении давления кислорода аномальный гемоглобин полимеризуется, образуя жидкие полимеры (тактоиды), которые вызывают деформацию эритроцитов в характерную серповидную форму, которая может закупоривать различные участки микроциркуляции или крупные сосуды [11].

Характерными признаками серповидно-клеточной анемии являются хроническая гемолитическая анемия и закупорка сосудов, приводящая к ишемическому повреждению тканей [11]. Хотя это приводит к широкому спектру осложнений, основным проявлением, вызывающим беспокойство, является «серповидный криз» апластического, гемолитического или болезненного (вазоокклюзивного) типов, приводящий к разрушительным мультисистемным осложнениям, включая инсульт, заболевания лёгких, задержку роста, остеомиелит, повреждение органов и психосоциальную дисфункцию. Все ткани и органы в организме подвержены риску повреждения из-за серповидности.

При серповидноклеточной анемии, хотя и относительно редко, также наблюдался ряд орофациальных изменений [12]. Когда это происходит, основная патогенность аналогична таковой в других органах. Эти орофациальные изменения при HbSS, о которых сообщается в литературе, включают чрезмерный рост средней части лица, связанный с гиперплазией костного мозга [13,14], другие изменения черепа и челюсти, такие как повышенное утолщение черепа и остеопоротические изменения [15,16], инфаркт нижней челюсти, за которым может последовать остеосклероз [17,18], остеомиелит нижней челюсти [19,20,21,22], анестезия или парестезия ментального нерва [22], бессимптомный некроз пульпы [22], орофациальная боль, гипоминерализация эмали и диастема [6,20]. Эти зубочелюстно-лицевые деформации рентгенологически характеризуются ступенчатым расположением альвеолярной кости и участками пониженной плотности и грубым трабекулярным рисунком, которые легче всего увидеть между верхушками корней зубов и нижней границей нижней челюсти [13,14].

Остеомиелит нижней челюсти — это осложнение полости рта, обычно наблюдаемое у пациентов с серповидноклеточной анемией, которое редко проявляется другими осложнениями, что упрощает как его диагностику, так и лечение [19]. Нижняя челюсть является наиболее пораженной частью лица, поскольку кровоснабжение относительно недостаточное по сравнению с верхней челюстью [20]. Внутрисосудистое нарушение может привести как к ишемическому инфаркту, так и к остео-некрозу, что приводит к размножению бактерий стрептококком или сальмонеллой [19,20,21,22]. Болям в нижней челюсти могут предшествовать распространенные болевые приступы и сопровождаться невропатией, поражающей нижний альвеолярный нерв, и парестезией нижней губы [19].

В качестве рабочего диагноза при отеке лица у больного серповидно-клеточной анемией следует рассматривать возможность кровоизлияния и гематомы, вызванных серповидно-клеточной анемией. Сципио и др. [13] описали случай 14-летнего мальчика с серповидноклеточным заболеванием, у которого развился острый отек лица, имитирующий флюс. Однако хирургическое вмешательство выявило большую гематому между надкостницей и боковой поверхностью ветви нижней челюсти. В жевательной мышце также были обнаружены сгустки крови. У мальчика также наблюдалось увеличение дёсен, которое, как считалось, было следствием повторяющихся эпизодов кровоизлияния и фиброзного восстановления. Биопсия дёсен показала наличие заполненных эритроцитами внутриэпителиальных кровеносных сосудов в эпителии дёсен.

В исследовании Сент-Клер де Веласкес и Ривера сообщили, что наиболее распространённым проявлением серповидно-клеточной анемии в полости рта у жителей

Венесуэлы является бледность слизистой оболочки щёк, а наиболее распространённым проявлением в твёрдых тканях — увеличение медуллярных пространств [12].

Увеличение числа неправильных прикусов у пациентов с серповидно-клеточной анемией может быть связано с мышечным дисбалансом, отсутствием пломбирования губ или изменениями в костном основании, что приводит к увеличению числа ортодонтических вмешательств [16].

Нарушения со стороны тромбоцитов в системе гемостаза

Аномальное кровотечение, связанное с тромбоцитопенией (низким количеством тромбоцитов) или аномальной функцией тромбоцитов, характеризуется спонтанной кожной пурпурой, кровоизлияниями в слизистую оболочку и длительным кровотечением после травмы [12]. Петехии на лице, кровоизлияния в конъюнктиву и геморрагические буллы в слизистой оболочке полости рта возникают при первичном дефиците тромбоцитов. Эти признаки также наблюдаются при вторичной тромбоцитопении, вызванной миелофтизирующим синдромом, аутоиммунным заболеванием, апластической анемией а и b, инфекциях, коллагеновых сосудистых заболеваниях, диссеминированной внутрисосудистой коагулопатии и лекарственных препаратах [22]. Эти признаки могут наблюдаться при болезни Виллебранда, а также наблюдались при тяжелой гемофилии [22].

Тромбоцитопения, вызванная аутоиммунным заболеванием, называется идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Это аутоиммунное заболевание, характеризующееся выработкой антител против собственных тромбоцитов. Эти антитела прикрепляются к тромбоцитам, распознаются и уничтожаются ретикулоэндотелиальной системой. В результате количество тромбоцитов постепенно снижается и становится недостаточным для поддержания первичного гемостаза. В нескольких отчетах задокументированы случаи ИТП, проявляющиеся в виде кровотечений после экстракции [16,17].

Нарушения функции тромбоцитов подозреваются у пациентов, у которых наблюдаются кожные и слизистые кровоизлияния и у которых время кровотечения увеличено, несмотря на нормальный уровень тромбоцитов [18]. Тромбастения Гланцмана (ТГ) — чрезвычайно редкое, но хорошо изученное наследственное нарушение функции тромбоцитов, вызванное дефектом гликопротеинового комплекса IIb/IIIa [3]. Была отмечена связь ТГ с близкородственными браками, особенно в географических регионах, где такие браки распространены. У большинства пациентов ТГ диагностируется в раннем младенчестве или до 5 лет. Распространёнными проявлениями этого геморрагического заболевания являются кровоточивость дёсен, пурпура, носовое кровотечение,

петехии и меноррагия [6]. Синдром Бернара — Сулье и синдром серых тромбоцитов [19] — другие чётко определённые наследственные нарушения функции тромбоцитов, в то время как приём антитромбоцитарных препаратов, таких как аспирин и клопидогрел, уремия и гиперглобулинемия — это приобретённые нарушения функции тромбоцитов с аналогичными проявлениями в полости рта [15].

Заключение

Широкий спектр заболеваний, связанных с эритроцитами и гемостазом, с которыми сталкиваются врачи-

терапевты, проявляется в полости рта и на лице. Большинство этих проявлений неспецифичны, но должны насторожить гематолога и челюстно-лицевого хирурга в отношении возможного сопутствующего заболевания, связанного с кроветворением или гемостазом, или скрытого заболевания, которое может проявиться впоследствии. Эти проявления необходимо правильно распознавать, чтобы поставить пациенту правильный диагноз и направить его на лечение. Правильный диагноз необходим для назначения правильного лечения.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В. АНЕМИЯ // Злокачественные опухоли. 2023. №352-2.
2. Костюнина Варвара Григорьевна В-12 ДЕФИЦИТНАЯ АНЕМИЯ И ЕЕ ПОСЛЕДСТВИЯ // E-Scio. 2022. №11 (74).
3. Орлова Р.В., Гладков О.А., Кутукова С.И., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В. Практические рекомендации по лечению анемии при злокачественных новообразованиях // Злокачественные опухоли. 2022. №352-2.
4. Костюнина В.Г. В-12 дефицитная анемия и ее последствия // E-Scio. 2022. №11 (74).
5. Ахмедова З.Б., Маткаримова Д.С. Изучение особенностей заболеваемости апластической анемией // Вестник гематологии. 2022. №2.
6. Миронова О.Ю., Панферов А.С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы // Терапевтический архив. 2022. №12.
7. Коленчукова О.А., Коломейцев А.В, Киреева А.В., др. Гематологические показатели в модели железодефицитной и гематологической анемии // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2022. №6.
8. Башкина Ольга Александровна, Отто Наталья Юрьевна, Безрукова Дина Анваровна, Джумагазиев Анвар Абдрашитович, Бисикеева Талия Наримановна. Перивентрикулярный «шапочный» лейкоареоз на фоне железодефицитной анемии // Вестник ВОЛГМУ. 2022. №1.
9. Ешиев А.М., Мырзашева Н.М. Взаимосвязь распространенности воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и хронических неинфекционных заболеваний // The Scientific Heritage. 2022. №93.
10. Денисенко Л.Н. Изменения в полости рта при железодефицитной анемии во время беременности // The Scientific Heritage. 2016. №7-3 (7).
11. Левин, П.М., Завьялов, А.В. Гематологические нарушения и их влияние на орофациальную область // Вестник стоматологии. — 2022. — Т. 118, № 4. — С. 59–64.
12. Smith, J. Oral Manifestations of Hematological Disorders // Journal of Oral Medicine. — 2020. — Vol. 15, No. 2. — P. 91–98.
13. Петров, С.А. Анемия и ее влияние на здоровье полости рта // Неврология и стоматология. — 2021. — Т. 5, № 1. — С. 15–20.
14. Clark, L. Hemostasis Disorders and Oral Health / L. Clark, D. Brown // Dental Clinics of North America. — 2023. — Vol. 67, No. 3. — P. 213–220.
15. Чернышев, В.И. Орофациальные проявления у пациентов с гемофилией // Современные проблемы стоматологии. — 2022. — Т. 9, № 2. — С. 35–40.
16. Adams, R. The Role of Dental Practitioners in Managing Hematological Conditions // British Dental Journal. — 2021. — Vol. 230, No. 6. — P. 405–410.
17. Григорьев, М.В. Орофациальные проявления анемий: клинические рекомендации // Журнал клинической стоматологии. — 2022. — Т. 18, № 1. — С. 24–30.
18. Johnson, T. Oral and Systemic Manifestations of Bleeding Disorders // Journal of Periodontology. — 2020. — Vol. 91, No. 5. — P. 557–562.
19. Зайцева, О.А. Влияние анемии на стоматологическое здоровье // Российский стоматологический журнал. — 2019. — Т. 14, № 3. — С. 112–116.
20. Harris, C. Dental Considerations in Patients with Hematological Disorders // Dental Clinics. — 2023. — Vol. 67, No. 4. — P. 327–335.
21. Михайлов, Д.П. Состояние полости рта при нарушениях гемостаза // Стоматологические исследования. — 2021. — Т. 6, № 2. — С. 78–82.
22. Patel, N. Hematological Disorders and Their Impact on Oral Health // Journal of Hematology. — 2022. — Vol. 5, No. 3. — P. 183–189.

© Кантакузин Эдем Серверович (ekantakuzin@mail.ru); Сулейманов Сулейман Сулейманович (suleymansulik2147@gmail.com);

Орлова Кристина Николаевна (yass_bee@mail.ru); Эль-Самад Ясмин Мустафа (kri.orlowa2018@yandex.ru);

Удабаши Эльяне Рустемовна (el.udabashi@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ МИОМЫ МАТКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL TREATMENT OF UTERINE FIBROIDS (LITERATURE REVIEW)

V. Kaptilnyy
D. Lystsev
E. Svidinskaya
K. Budnikova
G. Proklova
T. Manucheva
Z. Kokhraidze

Summary. Uterine fibroid is the most common form of benign uterine tumors. Typical clinical manifestations of uterine fibroids include: abnormal uterine bleeding, symptoms of compression of adjacent organs in the pelvic region, pelvic pain, infertility, recurrent pregnancy loss and other obstetric complications.

Almost a third of women with fibroids seek treatment due to severe clinical symptoms.

Current management strategies for patients with uterine fibroids mainly include surgical interventions, but the choice of treatment depends on a number of factors: the patient's age and desire to preserve fertility or avoid radical surgery such as hysterectomy. Treatment of uterine fibroids also depends on the number, size and location of myomatous nodes.

Other non-radical surgical approaches include hysteroscopic myomectomy, laparotomy or laparoscopic myomectomy; uterine artery embolization or specific techniques performed under radiological or ultrasound control to induce thermal ablation within the tissue of myomatous nodes.

There are relatively few randomized trials comparing different surgical treatments for uterine fibroids. There is also great variability in the choice of surgical treatment depending on the clinical situation.

In this review, we describe the possibilities, advantages and disadvantages of various types of surgical treatment of uterine fibroids, based on the latest evidence-based medicine regarding their effectiveness and safety.

Keywords: uterine fibroids, treatment, myomectomy, MR-HIFU, uterine artery embolization.

Капильный Виталий Александрович

кандидат медицинских наук,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)
kaptilnyy_v_a@staff.sechenov.ru

Лыцев Дмитрий Валерьевич

Аспирант, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Свидинская Евгения Александровна

кандидат медицинских наук, ассистент,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Будникова Кристина Араратовна

кандидат медицинских наук, ассистент,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Проклова Гузель Фаритовна

кандидат медицинских наук, ассистент,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Манучева Таисия Германовна

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кохреидзе Зинаида Мурмановна

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Аннотация. Миома матки является наиболее распространенной формой доброкачественных опухолей матки. Характерные клинические проявления миомы матки включают в себя: аномальное маточное кровотечение, симптом сдавления смежных органов в области малого таза, тазовую боль, бесплодие, привычную потерю беременности и другие акушерские осложнения. Почти треть женщин с лейомиомами обращаются за лечением из-за выраженной клинической симптоматики.

Текущие стратегии ведения пациенток с миомой матки в основном включают хирургические вмешательства, но выбор лечения зависит от целого ряда факторов: возраста пациентки и желания сохранить фертильность или избежать радикального хирургического вмешательства, такого как гистерэктомия. Лечение миомы матки также зависит от количества, размера и расположения миоматозных узлов.

Другие не радикальные хирургические подходы включают гистероскопическую миомэктомию, лапаротомическую или лапароскопическую миомэктомию; эмболизацию маточных артерий или специфические методики, выполняемые под радиологическим или ультразвуковым контролем для индукции термической абляции внутри ткани миоматозных узлов.

Существует относительно небольшое количество рандомизированных исследований, сравнивающих различные хирургические методы лечения миомы матки. Также существует большая вариабельность в отношении выбора оперативного метода лечения в зависимости от клинической ситуации. В данном обзоре мы описываем возможности, достоинства и недостатки различных видов оперативного метода лечения миомы матки, опираясь на последние данные доказательной медицины относительно их эффективности и безопасности.

Ключевые слова: миома матки, лечение, миомэктомия, МРТ ФУЗ-абляция, эмболизация маточных артерий.

Основные лечебные стратегии

Выбор определенного метода вмешательства зависит от возраста женщины, локализации патологического очага, желания пациентки сохранить репродуктивную функцию, а так же от объема купирования симптомов и необходимости повторных хирургических манипуляций.

Основываясь на современных клинических рекомендациях и последних научных публикациях, в этом обзоре мы анализируем варианты оперативного лечения, к которым относятся: миомэктомия, эмболизация маточных артерий и МРТ ФУЗ-абляция [1].

В процессе анализа эффективности каждой из описанных методик мы опирались на следующие критические точки исхода лечения: купирование симптоматики, наличие связанных с оперативным лечением осложнений, необходимость в повторных оперативных вмешательствах и восстановление репродуктивной функции.

Помимо оперативных вмешательств, также используют и консервативные методы в виде лекарственных средств, таких как аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, селективные модуляторы рецепторов прогестерона. Эти препараты уменьшают размер миомы и объем матки и, следовательно, могут облегчить симптомы у пациентов, проходящих лечение [2]. Однако эти лечебные стратегии являются по сути симптоматической терапией, поэтому мы не включали их в сравнительный анализ.

ФУЗ-абляция под контролем МРТ

ФУЗ-абляция под контролем МРТ (MR-HIFU) является методом селективного нагревания тканей путем термической абляции, что позволяет неинвазивно воздействовать на миому матки. Ткань-мишень поглощает ультразвуковые волны высокой интенсивности, в результате чего повышается температура, приводящая к развитию коагуляционного некроза [3].

Данные мета-анализа показывают, что единая оценка процентных изменений в 3-месячной, 6-месячной и 12-месячной категориях показали уменьшение симптомов после лечения MR-HIFU (снижение показателя tSSS (transformed symptom severity score)). Средний процент уменьшения симптомов через 12 месяцев составил 59,9 % [4].

Другие исследования также подтверждали, что купирование симптомов и средние показатели качества жизни значительно увеличились через 6 и 12 месяцев наблюдения по сравнению с исходным уровнем [5].

Наряду с MR-HIFU используется MWA (Microwave ablation) — абляционный электрод вводится непосредственно в целевой очаг (чрескожно или трансцервикально) под контролем ультразвука. Он использует электрическое поле микроволн для создания вращения дипольных молекул и ионной поляризации. При данной процедуре генерируется трение и тепло, вызывающие последующий коагуляционный некроз тканей. Результаты лечения показали, что концентрация гемоглобина значительно увеличилась от исходного уровня ко времени наблюдения, демонстрируя эффективность в облегчении симптомов гиперменоррагий [6].

Совокупность оценок процентных изменений в 3-месячной и 6-месячной категории показала улучшение показателей HRQL (Health-related quality of life, качество жизни, связанное со здоровьем). Все исследования указывали на общее уменьшение миомы после лечения MR-HIFU. Средний процент уменьшения объема миомы составил 37,7 % [7].

MR-HIFU эффективен только при миомах относительно небольшого размера, тогда как лечение MWA может обеспечить большую площадь абляции за одно применение [6].

Что касается побочных явлений, большинство из них были незначительными и разрешились самостоятельно в процессе наблюдения. Только у 2 пациентов наблюдались серьезные побочные явления в виде тромбоза глубоких вен и ожога кожи третьей степени. Процент побочных явлений составил в среднем 8,7 % [7].

При MWA не было зарегистрировано ни одного серьезного нежелательного явления. Основными незначительными побочными явлениями были боли внизу живота и небольшое количество вагинального секрета, которые в большинстве случаев могут купироваться самостоятельно [6].

Совокупная частота повторных вмешательств составила: 4 % через 12 месяцев, 13 % через 24 месяца, 19 % через 36 месяцев и 23 % через 48 месяцев наблюдения. Всего было зарегистрировано 97 повторных вмешательств, из которых 23 гистерэктомий, 25 миомэктомий, 7 хирургических вмешательств (процедура не определена), 16 ЭМА, 15 повторных MR-HIFU, 1 термическая лазерная абляция, 1 трансцервикальная резекция и 9 неизвестных вмешательств [7].

При оценке влияния на репродуктивную систему мы сравнивали частоту наступления беременностей в сравнении с эмболизацией маточных артерий (ЭМА). В исследованиях Verpalen et al и Li et al сообщалось, что частота наступления беременности после ЭМА и HIFU-абляции составила 36,4 % и 69,3 % соответственно [8]. Данный ре-

зультат является лучшим в сравнении с ЭМА, но при этом уступает миомэктомии [9].

Эмболизация маточных артерий

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) — это малоинвазивный метод лечения симптоматической миомы матки, при котором окклюзирующие агенты вводятся в одну или обе маточные артерии, в результате чего перекрывается кровоснабжение миоматозных узлов и, таким образом, происходит регресс миомы и купирование симптоматики.

Эмболизация проводится с 1995 года. Поскольку процедура эмболизации выполняется в основном через маточную артерию, ее часто называют эмболизацией маточной артерии (ЭМА). Технический успех процедуры определяется главным образом доставкой эмболических частиц к месту, где необходимо произвести окклюзию. Технический успех двусторонней ЭМА у опытных врачей составляет около 95 %.

Цель ЭМА — облегчить симптомы, и не все женщины, чьи процедуры считаются технически успешными, остаются без симптомов, как обсуждается далее. Улучшение симптомов от терапии фибромиомы коррелирует со степенью некроза опухоли [10, 11].

Данные по купированию симптоматики показали хорошую общую удовлетворенность пациентов процедурой и эффективное улучшение послеоперационных симптомов. ЭМА привела к эффективному уменьшению среднего размера опухоли, что делает данный метод лидирующим с точки зрения облегчения симптоматики [12].

Купирование симптоматики можно оценивать, используя шкалу показателей UFS (Uterine Fibroid Symptom). Опираясь на неё, мы увидели в группе пациентов, перенесших ЭМА, значительное снижение симптоматики по сравнению с исходным уровнем [8].

По данным мета-анализа частота осложнений после ЭМА составила от 17,99 % до 23,03 %, в зависимости от размера миомы, среди которых выделяют эндокавитационную трансформацию миомы, сексуальную дисфункцию, нестабильную стенокардию и инфекционные осложнения.

В целом, из семи основных осложнений в группе гигантских миом три связаны с повторными вмешательствами, три связаны с инфекцией матки, а одна пациентка отмечала сексуальную дисфункцию после ЭМА [12].

Частота повторных вмешательств составила 2,51 % и 8,59 % в зависимости от размера миомы. Среди них вы-

делили трансвагинальную резекцию, острую миомэктомию, электромиомэктомию, острую гистерэктомию и электрогистерэктомию [12].

Диапазон показателей повторного вмешательства составил от 6,7 % до 16,5 % в группе ЭМА. При этом в группе с абляции методом HIFU диапазон повторных оперативных вмешательств составил от 30,2 % до 66,7 % [8].

По данным мета-анализа Li Liu et al у женщин, перенесших ЭМА, частота наступления беременности была значительно ниже, чем у женщин, перенесших HIFU-абляцию (0 % и 18,0 %–25,0 %, соответственно) [8]. По сравнению с HIFU-абляцией, ЭМА обеспечила более значительное облегчение симптомов и улучшение качества жизни, более низкий уровень послеоперационных повторных вмешательств и более низкий уровень беременности у женщин с миомами матки. Однако мы не можем сделать заключение, что HIFU-абляция более рациональна для групп женщин, планирующих беременность, чем ЭМА, из-за сопутствующих факторов [8].

Таким образом, ЭМА характеризуется выраженным облегчением симптоматики, частыми повторными вмешательствами и низкими показателями в сохранении репродуктивной функции.

Миомэктомия

Миомэктомия — это органосохраняющая операция, основывающаяся на удалении миоматозных узлов и восстановлении нормальной анатомии матки.

В настоящее время миомэктомия является основным методом сохранения фертильности при лечении миомы матки. Однако этот метод имеет некоторые недостатки, такие как повышенный риск кровотечения и возможные последующие осложнения [8].

На основе шкалы UFS, миомэктомия показала худшие результаты среди исследуемых методов в отношении купирования симптоматики через 6 и 12 месяцев после процедуры HIFU — 4,16 и миомэктомия — 2,44 [5].

Миомэктомия, как вид оперативного вмешательства, нарушает целостность миометрия и эндометрия: в результате образовавшийся после миомэктомии рубец, являющийся фактором риска, разрыва матки при беременности и в родах. Это осложнение может стать фатальным как для матери, так и для ребенка, что является весомым аргументом при выборе метода лечения [9].

По данным мета-анализа частота повторных вмешательств при миомэктомии является самой низкой в сравнении с другими методами и составляет 12,2 % [8]. Частота повторных вмешательств, описанная в другом

исследовании, так же показала самую низкую частоту, а именно: 6 %, 10 %, 9 % и 19 % через 12, 24, 36 и 60 месяцев соответственно [13].

Процент наступления беременности после миомэктомии является достаточно высоким по сравнению с другими методами, такими как HIFU и ЭМА. Коэффициент наступления беременности после миомэктомии составлял 0,43, в отличие от 0,18 после HIFU и 0,08 после ЭМА. При этом частота выкидышей после миомэктомии была аналогичной таковой при HIFU и ЭМА. Коэффициент выкидышей составил 0,15 после миомэктомии, 0,08 после HIFU и 0,16 после ЭМА [9].

Таким образом миомэктомия характеризуется высоким шансом наступления беременности, быстрым восстановлением репродуктивной функции и отсутствием тяжелых осложнений.

Сравнительный анализ оперативных методик

Каждые из данных методов используется в современной медицине и имеет свои преимущества и недостатки. Опираясь на конкретную ситуацию и индивидуальное особенности пациентки, мы должны выбрать наиболее подходящую тактику лечения.

Сравнивая результаты купирования симптоматики среди рассмотренных методов лечения, мы пришли к следующим выводам.

Показатели улучшения симптомов, основанные на шкале UFS, и повышение показателей качества жизни во время наблюдения были значительно выше в группе ЭМА, чем в группе абляции HIFU, что указывает на то, что эффект ЭМА превосходил эффект абляции HIFU с точки зрения облегчения симптомов и улучшения состояния [8].

Результаты показали, что по сравнению с группой, у которой использовалось хирургическое лечение в виде миомэктомии, изменения показателей купирования симптомов и качества жизни через 6 и 12 месяцев наблюдения были значительно выше в группе HIFU. Соответственно, абляция HIFU была более эффективной, чем миомэктомия, в отношении облегчения симптомов [5].

Наличие осложнений и их характеристика являются важным критерием в выборе метода лечения как для врача, так и для самой пациентки. Сравнивая данные аспекты среди рассмотренных методов лечения, мы пришли к следующим выводам.

У женщин в группе HIFU частота серьезных осложнений была значительно ниже, чем у женщин в группе миомэктомии. Частота значимых осложнений составила от 0 до 19,10 % в группе HIFU и от 3,10 до 39,76 % в группе хирургического вмешательства. Ожог кожи и боль были основными осложнениями, связанными с HIFU: поскольку

ку HIFU представляет собой термическую абляцию, тогда как лихорадка и осложнения, связанные с анестезией, были основными осложнениями, связанными с хирургическим вмешательством. Однако все ожоги кожи переносились хорошо, и их можно предотвратить с помощью таких мер, как контроль температуры HIFU и подготовка кожи к манипуляции [14].

Сравнивая риск повторных вмешательств среди рассмотренных методов лечения, были получены следующие результаты. В изученных работах суммарная частота повторных вмешательств миомэктомии через 12, 24, 36 и 60 месяцев составила соответственно 6 %, 10 %, 9 % и 19 %. Объединенные показатели повторных вмешательств при ЭМА через 12, 24, 36 и 60 месяцев составили соответственно 7 %, 8 %, 14 % и 21 %, что было ниже, чем при MRgFUS. Объединенные показатели повторных вмешательств MRgFUS через 12, 24, 36 и 60 месяцев составили соответственно 12 %, 14 %, 22 % и 49 %, что было самым высоким показателем из трех методов [13].

Анализируя данные, можно сделать вывод о том, что наиболее высокие показатели повторных вмешательств наблюдаются при MRgFUS, а наиболее низкие — при миомэктомии [13].

По результатам другого исследования (Sandberg et al.), риск повторного вмешательства составил 12,2 % (10 исследований) для миомэктомии, 14,4 % (17 исследований) для ЭМА и 53,9 % (2 исследования) для HIFU. Метаанализ Sandberg et al. продемонстрировал, что риск повторного вмешательства через 60 месяцев составил 12,2 % для миомэктомии, 53,9 % для HIFU и 14,4 % для ЭМА [15].

У женщин в группе ЭМА частота повторных вмешательств была значительно ниже, чем у женщин в группе абляции HIFU. Диапазон частоты повторных вмешательств составил от 6,7 % до 16,5 % в группе ЭМА и от 30,2 % до 66,7 % в группе HIFU-абляции. Также ЭМА была связана с более высокой частотой дальнейших хирургических вмешательств, чем миомэктомия (32 % против 7 %) [8].

Сравнивая влияние на репродуктивную функцию среди рассмотренных методов лечения, получены следующие результаты.

В результате анализа данных было выявлено, что частота наступления беременности после HIFU (отношение 0,18) была значительно выше, чем после ЭМА (отношение 0,08) и значительно ниже, чем после миомэктомии (отношение 0,43). Тем не менее, частота выкидышей после HIFU была аналогична таковой после миомэктомии и ЭМА (0,08; 0,15; 0,16 соответственно) [9].

Описывая влияние данных вмешательств на репродуктивную функцию, необходимо отметить некоторые важные аспекты. Рубец, вызванный миомэктомией, мо-

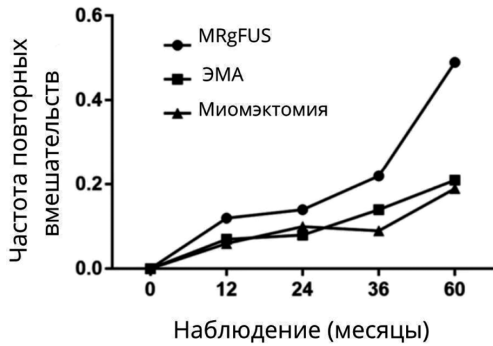


Рис. 1. Частота повторных вмешательств при HIFU, ЭМА и миомэктомии [13]

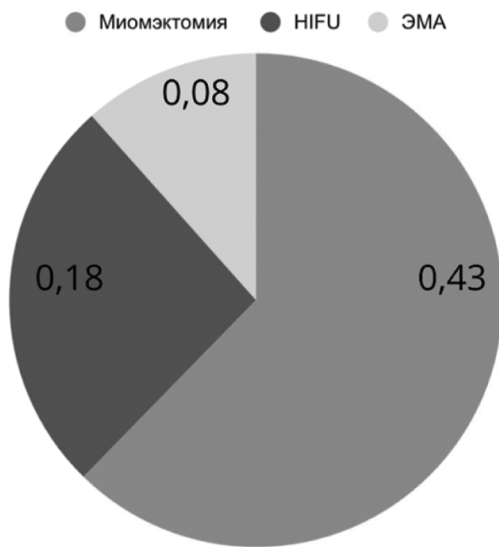


График. Коэффициент наступления беременности

жет привести к повышению риска аномалии расположения плаценты и разрыва матки [16].

Между тем, не было обнаружено сообщений о разрыве матки во время беременности или родов после HIFU. Однако при ЭМА, причиной низкой частоты наступления беременности после упомянутого метода было главным образом неблагоприятное влияние на кровоснабжение яичников и функцию эндометрия [9].

Также ЭМА была связана с повышенным риском таких осложнений, как самопроизвольный аборт, послеродовое кровотечение, преждевременные роды и повышенный риск дисфункции яичников, в связи с чем данный способ не является методом выбора с точки зрения сохранения репродуктивной функции [15].

При использовании HIFU, время наступления беременности значительно сократилось, хотя частота наступления беременности при HIFU и лапароскопической миомэктомии (LM) была одинаковой (68,4 % после HIFU и 66,7 % после LM). Частота таких осложнений, как предлежание плаценты, вращение плаценты и послеродо-

вые кровотечения, была ниже, но частота преждевременных родов, задержки роста плода, дистресса плода и послеродовых инфекций была выше в группе HIFU. В предыдущих исследованиях сообщалось, что частота наступления беременности после лечения HIFU составила 7,25 %, 36,4 %, 15,0 %, и 69,3 % у разных авторов. В отличие от хирургического вмешательства HIFU неинвазивна и имеет меньший риск разрыва стенки матки и развития тазовых или внутриматочных спаек во время беременности и родов [5].

Поскольку пациентам, желающим сохранить фертильность, потребуется время для восстановления миометрия после миомэктомии, а функция яичников со временем быстро снижается, HIFU может быть альтернативным методом сохранения фертильности для пациентов с миомой матки старше 40 лет. Также улучшение маточного кровоснабжения после HIFU влияет на частоту наступления беременности. Частота выкидышей после HIFU, миомэктомии и ЭМА была одинаковой [9].

Выводы

Сравнивая эффективность различных методик лечения миомы матки, можно сделать следующие выводы. Для облегчения симптоматики методом выбора является эмболизация маточных артерий, так как после применения данного способа было зафиксировано самое эффективное уменьшение среднего размера опухоли и, соответственно, наилучшие показатели купирования симптоматики. Худшие результаты в отношении облегчения симптоматики показала миомэктомия. HIFU в свою очередь купировал симптомы лучше, чем миомэктомия.

С точки зрения повторных вмешательств HIFU продемонстрировал неблагоприятный результат. При этом частота повторных вмешательств при миомэктомии была ниже других исследуемых нами методов. При ЭМА повторные вмешательства были зарегистрированы реже, чем при HIFU, однако чаще, чем при миомэктомии.

Для многих пациенток ведущими факторами выбора метода лечения являлись сохранение и реализация репродуктивной функции. Для сохранения фертильности процедурой выбора является миомэктомия, так как частота наступления беременности при этом вмешательстве превышала таковую при других.

Также результаты исследований в отношении наступления беременности при ЭМА показали, что она уступает результатам при миомэктомии и HIFU, что делает последний метод промежуточным среди трех исследуемых вмешательств.

По нашему мнению, такой классический метод лечения, как миомэктомия, является наилучшим для молодых пациенток, желающих сохранить фертильности и максимально снизить вероятность повторных вмеша-

МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ	КУПИРОВАНИЕ СИМПТОМОВ	ПОВТОРНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА	ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
МИОМЭКТОМИЯ	+	+	+++
HIFU	++	+++	++
ЭМА	+++	++	+

Таблица 1. Сравнительная эффективность различных методик оперативного лечения миомы матки

тельств в будущем. Для женщин, не заинтересованных в сохранении репродуктивной функции, наилучшими методами для купирования симптомов являются ЭМА и HIFU, при этом в отношении снижения риска повторных вмешательств HIFU уступает ЭМА.

Интегральные данные сравнительного анализа эффективности описанных методик представлены выше (табл. 1).

ЛИТЕРАТУРА

- Mas A, Tarazona M, Dasí Carrasco J, Estaca G, Cristóbal I, Monleón J. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int J Womens Health*. 2017 Sep 5;9: 607–617. doi: 10.2147/IJWH.S138982. PMID: 28919823; PMCID: PMC5592915.
- Gurusamy KS, Vaughan J, Fraser IS, Best LM, Richards T. Medical Therapies for Uterine Fibroids — A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS One*. 2016 Feb 26;11(2):e0149631. doi: 10.1371/journal.pone.0149631. PMID: 26919185; PMCID: PMC4769153.49. Canfell K, Kim JJ, Brisson M, Keane A, Simms KT, Caruana M, et al. Mortality impact of achieving WHO cervical cancer elimination targets: A comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet*. 2020;395:591–603.
- Lee SM, Choi ES, Ha E, et al. Gyejibongnyeong-Hwan (Gui Zhi Fu Ling Wan) ameliorates human uterine myomas via apoptosis. *Front Pharmacol*. 2019;10:1105.50.
- Verpalen IM, Anneveldt KJ, Nijholt IM, Schutte JM, Dijkstra JR, Franx A, Bartels LW, Moonen CTW, Edens MA, Boomsma MF. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2019 Nov;120:108700. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108700. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31634683.
- Liu L, Wang T, Lei B. High-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation versus surgical interventions for the treatment of symptomatic uterine fibroids: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2022 Feb;32(2):1195–1204. doi: 10.1007/s00330-021-08156-6. Epub 2021 Aug 1. PMID: 34333684.51..6
- Liu L, Wang T, Lei B. Ultrasound-guided Microwave Ablation in the Management of Symptomatic Uterine Myomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Dec;28(12):1982–1992. doi: 10.1016/j.jmig.2021.06.020. Epub 2021 Jun 28. PMID: 34197954.
- Verpalen IM, Anneveldt KJ, Nijholt IM, Schutte JM, Dijkstra JR, Franx A, Bartels LW, Moonen CTW, Edens MA, Boomsma MF. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2019 Nov;120:108700. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108700. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31634683.
- Liu L, Wang T, Lei B. Uterine Artery Embolization Compared with High-intensity Focused Ultrasound Ablation for the Treatment of Symptomatic Uterine Myomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Feb;28(2):218–227. doi: 10.1016/j.jmig.2020.11.004. Epub 2020 Nov 14. PMID: 33197612.
- Li F, Chen J, Yin L, Zeng D, Wang L, Tao H, Wu X, Wei F, Xu F, Shi Q, Lin Z, Wang Z. HIFU as an alternative modality for patients with uterine fibroids who require fertility-sparing treatment. *Int J Hyperthermia*. 2023;40(1):2155077. doi: 10.1080/02656736.2022.2155077. PMID: 36603842.
- Kohi MP, Spies JB. Updates on Uterine Artery Embolization. *Semin Intervent Radiol*. 2018 Mar;35(1):48–55.
- Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. The current place of medical therapy in uterine fibroid management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jan;46:57–65.
- Llewellyn O, Patel NR, Mallon D, Quinn SD, Hamady M. Uterine Artery Embolisation for Women with Giant Versus Non-giant Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020 May;43(5):684–693. doi: 10.1007/s00270-019-02359-7. Epub 2019 Dec 2. PMID: 31792586.
- Xu F, Deng L, Zhang L, Hu H, Shi Q. The comparison of myomectomy, UAE and MRgFUS in the treatment of uterine fibroids: a meta analysis. *Int J Hyperthermia*. 2021 Sep;38(2):24–29. doi: 10.1080/02656736.2021.1933216. PMID: 34420449.
- Liu L, Wang T, & Lei B. High-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation versus surgical interventions for the treatment of symptomatic uterine fibroids: a meta-analysis. *Eur Radiol* 32, 1195–1204 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08156-6>
- Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Apr;109(4):698–707.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.033. PMID: 29653718.
- Hussein AM, Elbarmelgy RA, Elbarmelgy RM, Thabet MM, Jauniaux E. Prospective evaluation of impact of post-Cesarean section uterine scarring in perinatal diagnosis of placenta accreta spectrum disorder. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022 Apr;59(4):474–482. doi: 10.1002/uog.23732. Epub 2022 Mar 8. PMID: 34225385; PMCID: PMC9311077.

© Капительный Виталий Александрович; Лысцев Дмитрий Валерьевич; Свидинская Евгения Александровна; Будникова Кристина Араратовна; Проклова Гузель Фаритовна; Манучева Таисия Германовна; Кохреидзе Зинаида Мурмановна
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

СПЕЦИФИКА РЕЦЕПЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ (ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

FEATURES OF ENDOMETRIAL RECEPTION IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA (IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY)

*N. Kotelnikova
R. Balter
L. Tselkovich
T. Ivanova
M. Podgornyya*

Summary. The features of changes in IHC parameters, including estrogen, progesterone, *Ki67*, *P53*, and *E-cadregin* receptors, markers reflecting the features of cellular apoptosis and proliferation, in a group of women of reproductive age with endometrial hyperplasia in the presence of atypia, as well as without it, are considered. It was found that the expression of estrogen and progesterone receptors in patients with hyperplasia is lower than in women with normal endometrium. It was determined that in endometrial hyperplasia there is local hyperestrogenism, manifested by an increase in ER- α /PR-A: in hyperplasia without atypia, the expression of estrogen receptors increases in the glands, in atypical hyperplasia — in the stromal component of the endometrium. It was found that cellular proliferative activity was most pronounced in the glands of women with atypical hyperplasia, while the activity of apoptosis, determined by the expression of *p53*, in the glands of these patients was the least.

Keywords: immunohistochemistry, estrogen receptors, progesterone receptors, *Ki67*, *P53*, *e-cadregin*, endometrial hyperplasia.

Котельникова Надежда Александровна
Соискатель, Самарский государственный
медицинский университет
setenovana5@mail.ru

Балтер Регина Борисовна
К.м.н., профессор, Самарский государственный
медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Целкович Людмила Савельевна
Д.м.н., Самарский государственный
медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Иванова Татьяна Владимировна
К. м. н., Самарский государственный
медицинский университет
t.v.ivanova@samsmu.ru

Подгорняя Милла Сергеевна
Соискатель, Самарский государственный
медицинский университет
samaraobsgyn2@yandex.ru

Аннотация. Рассмотрены особенности изменений ИГХ-параметров, включающих рецепторы эстрогена, прогестерона, *Ki67*, *P53*, *E-кадгерина* — маркеров, отражающих особенности клеточного апоптоза и пролиферации, у группы женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия при наличии атипии, а также без нее. Установлено, что экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у пациенток с гиперплазией ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием. Определено, что при гиперплазии эндометрия имеется локальная гиперэстрогения, проявленная повышением ЭР- α /ПР-А: при гиперплазии без атипии экспрессия эстрогеновых рецепторов повышается в железах, при атипической гиперплазии — в стромальном компоненте эндометрия. Выявлено, что клеточная пролиферативная активность наиболее выражена в железах женщин с атипической гиперплазией, при этом активность апоптоза, определяемая экспрессией *p53*, в железах данных пациенток была наименьшей.

Ключевые слова: иммуногистохимия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, *Ki67*, *P53*, *e-кадгерин*, гиперплазия эндометрия.

Исследования особенностей гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте обусловлены высоким удельным весом заболевания в структуре гинекологической патологии, частотой рецидива и малигнизации **атипической гиперплазии эндометрия** (АГЭ) [1–3]. Отмечено, что выявление на доклинических стадиях развития **гиперплазии эндометрия** (ГЭ) для пациенток репродуктивного возраста крайне важно, поскольку лечебные вмешательства на этом этапе раз-

вития ГЭ минимальны и эффективны, а детородный прогноз наиболее благоприятен [4].

До настоящего времени гиперэстрогения рассматривается, как основной элемент механизма развития ГЭ, а эстрадиол является главным митогеном клеточных структур стромы и эпителия эндометрия [5]. Что касается АГЭ, то считается, что это прогрессирующее моноклональное мутационное повреждение, часто с независимым от гормонального воздействия локальным ростом [6].

В отечественной литературе известна публикация Е.Г. Шварева и соавт. (2021), в которой описано, что при развитии ГЭ содержание рецепторов эстрадиола достоверно выше, чем в нормальной эндометрии, в то время как содержание прогестероновых рецепторов снижено [7]. Дальнейшие исследования рецепторов эндометрия при различных пролиферативных процессах позволили сделать вывод о том, что в развитии гиперпластических процессов имеет значение не только общее число эстрогеновых рецепторов, но также их вид [8]. Например, в работе G. Huang и соавт. (2009) указано, что общее число эстрогеновых рецепторов не различалось при АГЭ, ГЭ и аденокарциноме в то время, как доля рецепторов эстрадиола- β была существенно ниже при атипичных и злокачественных формах, чем при простой ГЭ или нормальной эндометрии [9].

Неоднозначны выводы и по **прогестероновым рецепторам** (ПР). В ряде работ показано снижение экспрессии ПР. Однако исследования И.О. Макарова и соавт. (2012) свидетельствуют о том, что в железах и строме эндометрия при развитии АГЭ повышается уровень и ЭР, и ПР (изоформы А и В) [10]. Что касается атипичных гиперплазий, то здесь можно сослаться на исследования Г.М. Савельевой и соавт. (2018). В них достоверно определено, что у женщин репродуктивного возраста с раком эндометрия происходит снижение экспрессии рецептора эстрогена по сравнению с нормальным эндометрием. Кроме того, при прогрессировании стадии рака и глубине инвазии экспрессия эстрогена еще более снижается [11], хотя детализации изоформ рецепторов в исследовании не проводилось.

Также в литературе последних лет широко обсуждаются различные маркеры клеточной регуляторной активности [12–14]. В аспекте прогноза перехода от АГЭ к аденокарциноме эндометрия из них наиболее исследованными на сегодняшний день считаются *Ki-67*, *Bcl-2*, *p53* и *E-cadherin*. При этом последний маркер наиболее часто рассматривается при раке молочной железы и карциномах эндометрия. Кроме того, значимое влияние на пролиферацию и выбор терапии оказывают рецепторы к эстрадиолу и прогестерону [15, 16]. В работе А.И. Пашова и соавт. (2016) проведено обследование пятидесяти пациенток с АГЭ и высококодифференцированной аденокарциномой I стадии без инвазии эндометрия. В результате было установлено, что показатели экспрессии маркеров: пролиферации (*Ki-67*) и апоптоза (*Bcl-2*) регуляции клеточного цикла (*p53*), при аденокарциноме в два раза превышали показатели экспрессии этих же маркеров при АГЭ. При этом среднее значение экспрессии *E-cadherin* при АГЭ составляло 2,7 балла, а при аденокарциноме — 1,7 балла. Авторы считают, что указанные маркеры достаточно полно отражают адгезию эпителиальных и эндотелиальных клеток. Также указано, что снижение экспрессии *E-cadherin in vitro* коррелирует

с агрессивным фенотипом раковых клеток и изменения этого показателя могут использоваться в прогнозе малигнизации АГЭ [17].

По данным Е.Л. Казачкова и соавт. (2019) при сочетании ГЭ с эндометритом отмечается как повышенная пролиферативность, так и антипролиферативная активность клеток эндометрия. При этом иммуногистохимические (ИГХ) исследования свидетельствуют о коэкспрессии *Ki-67* и *p16INK4a*, что авторами трактуется, как сигнал повреждения клеточного цикла. Исследователи указывают на то, что наличие максимальных уровней экспрессии *Ki-67* и *p16INK4a* в образцах эндометрия у пациенток с рецидивированием ГЭ может стать основой для разработки программы оценки риска рецидива ГЭ. [18].

В эксперименте на животных, которым блокировали рецепторы прогестерона, было установлено, что данный гормон оказывает влияние на рецепторы стромы, подавляя клеточную пролиферацию, вызванную эстрогенами в то время, как на рецепторы эпителиальных клеток, пролиферирующие под действием эстрогенов, ингибирующего действия прогестерон не оказывает. Таким образом, доказано, что абсолютный или относительный дефицит прогестерона вызывает пролиферацию желез в строме [19].

Данные сведения позволили предположить следующие **механизмы участия прогестерона в формировании ГЭ**:

- может блокировать синтез митогенных медиаторов (эстрадиола) в клетках стромы;
- может активировать паракринные ингибиторы роста (в частности ФНО- α , ИФР, ЭФР, интерлейкины);
- может ингибировать действие рецепторов ЭР- α (как было указано выше) посредством механизмов, не связанных с транскрипцией [20, 21].

Эндогенные и ятрогенные источники эстрогенов также доказано участвуют в формировании ГЭ и в процессах канцерогенеза [22]. Отдельного внимания заслуживают такие состояния, как ожирение и метаболические нарушения, в том числе сахарный диабет II типа, артериальная гипертензия, эстрогенсекретирующие опухоли яичника и синдром Линча — наследственная форма колоректального рака. Все перечисленные состояния сопровождаются хронической ановуляцией и, соответственно, гиперэстрогенией [23].

Таким образом, в репродуктивном возрасте наиболее значимыми факторами, способными оказать влияние на развитие и течение ГЭ, являются ановуляция, обусловленная различными причинами и, как следствие, гиперэстрогения, а также изменения рецепции структур эндометрия [24], вызванные хроническим воспалитель-

ным процессом. Вопросы дифференциации указанных патологических состояний, их профилактики, лечения и предупреждения малигнизации [25–28], являются значимыми и актуальными. В тоже время, на сегодняшний день не существует универсального маркера рецепторного статуса при переходе АГЭ в рак эндометрия.

Основываясь на вышеуказанных параметрах распределения патологических состояний эндометрия, рассмотрены особенности изменений ИГХ-параметров, включающих рецепторы эстрогена, прогестерона, *Ki67*, *P53*, *E-кадгерина* — маркеров, отражающих особенности клеточного апоптоза и пролиферации.

Соответственно, **целью** исследования стал анализ состояния маркеров пролиферации, апоптоза и гормональных рецепторов у женщин репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия было проведено у 216 женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия [26]. По гистологическим параметрам эндометрия у 122 из них была выявлена гиперплазия без атипии. Эти пациентки составили I группу сравнения. У остальных 94 женщин была установлена атипичная гиперплазия эндометрия, и они вошли во II группу сравнения (классификация ВОЗ 2014 г.). В качестве контроля рассмотрены 24 образца эндометрия здоровых женщин репродуктивного возраста, обследованных для вступления в программы ВРТ по причине мужского фактора бесплодия.

Проведение ИГХ осуществлялось с использованием мышиных моноклональных антител к ЭР-α в разведении 1:100 (клон 1D5 RTU, ДАКО, Дания), к человеческому белку *p53* (клон DO-7 RTU, ДАКО, Дания), к ПР-А (клон 636 RTU, ДАКО, Дания), к человеческому антигену *Ki-67* (клон MIB-1 RTU, ДАКО, Дания). Для определения экспрессии *E-кадгерина* использовались кроличьи моноклональные антитела *E-cadherin* (клон EP700Y, Cell «Marque», США).

Анализ результатов ИГХ-реакций для ЭР-α и ПР-А проводили с учетом количества окрашенных клеток, а также интенсивности их окраски в железах и строме эндометрия, используя при этом метод полуколичественной системы гистологической шкалы (HSCORE) по формуле:

$$gHScore = (0 \times P_0) + (1 \times P_1) + (2 \times P_2) + (3 \times P_3),$$

где P_i — количество окрашенных клеток (%);
 i — интенсивность окрашивания клетки.

Значения i обозначены как 0 — отсутствие признаков окрашивания, 1 — слабое окрашивание, 2 — умеренное окрашивание и 3 — сильное окрашивание. Значения P_i варьируются от 0 до 100 %. Итоговый *H-балл* вычислялся из суммы i , умноженной на P_i , в соответствии с приведен-

ным выше уравнением. Таким образом, диапазон полученного балла составил от 0 до 300.

ИГХ-реакции для *p53* и *E-кадгерина* оценивали полуколичественным методом в баллах: окрашенных клеток нет (–) — 0 баллов; менее 20 % окрашенных клеток (+) — 2 балла; от 20 до 40 % окрашенных клеток (++) — 4 балла; более 40 % окрашенных клеток (+++) — 6 баллов. При этом баллы суммировались, и подсчитывалось их среднее число в каждой группе.

Что касается *Ki67*, то его содержание оценивалось полуколичественным методом (в % окрашенных клеток от их общего числа), подсчитывалось среднее число доли окрашенных клеток в группах.

Забор венозной крови из локтевой вены для определения уровней содержания эстрадиола 17-β и прогестерона проводился женщинам на 5–7 день менструального цикла. Исследование сыворотки крови делалось методом твердофазного хемилюминесцентного иммуноанализа. Лабораторные нормы содержания прогестерона — в пролиферативную фазу менструального цикла — 0,3–2,2 нмоль/л; эстрадиола 17β — 0,05–1,27 нмоль/л.

Полученные результаты обрабатывались при помощи программы медицинской статистики MedCalc (версия 15.2).

Поскольку гиперэстрогения является одним из наиболее патогенетических звеньев гиперпластических процессов эндометрия, было принято решение о проведении исследования содержания в сыворотке крови эстрадиола — 17-β и прогестерона. Анализ проводился в фолликулярной фазе менструального цикла. Его результаты сопоставлялись с экспрессией эстрогеновых и прогестероновых рецепторов эндометрия, а также маркера пролиферации *Ki-6*, маркеров апоптоза, клеточной дифференцировки *p53* и *E-кадгерина*, полученных путем ИГХ-анализа биопсии эндометрия в ранней фолликулярной фазе менструального цикла (см. таблицу). Отмечено, что ни в одном из препаратов не было выделено *E-кадгерина* в строме эндометрия, в связи с чем его значения в представленной таблице отсутствуют.

Анализ полученных данных показал, что у пациенток всех групп (в том числе контрольной группы) не было статистически значимых различий в содержании эстрадиола и прогестерона в периферической крови. Практически у всех исследуемых полученные результаты соответствовали нормам, определяемым лабораториями для пролиферативной фазы менструального цикла. Таким образом, установлено, что уровень яичниковых гормонов в периферической крови у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия не всегда свидетельствует о гиперэстрогении.

Содержание яичниковых гормонов и экспрессия ЭР-α, ПР-А, Кi67, p53 и E-кадгерина в эндометрии женщин сравниваемых групп

Исследуемый показатель	I группа сравнения (ГЭ)1 n=122	II группа сравнения (АГЭ)2 n=94	Контрольная группа n=243	P1-2 P1-3 P2-3
Эстрадиол 17 (нмоль/л)	0,605±0,032	0,660±0,034	0,71±0,080	0,256 0,197 0,533
Поргестерон (нмоль/л)	1,2±0,05	1,18±0,06	1,19±0,14	0,839 0,970 0,933
Строма				
ЭР-α (gHScore, баллы)	129,5±1,04	134,2±2,09	170,04±1,23	0,029 <0,0001 <0,0001
ПР -А (gHScore, баллы)	148,27±0,98	112,65±1,79	236,04±4,58	<0,0001 <0,0001 <0,0001
ЭР-α/ПР-А	0,88±0,01	1,22±0,03	0,73±0,01	<0,0001 <0,0001 <0,0001
Кi67 (%)	31,9±0,42	22,05±0,26	22,92±0,427	<0,0001 <0,0001 0,357
p53 (gHScore, баллы)	23,12±0,36	14,02±0,26	32,08±0,59	<0,0001 <0,0001 <0,0001
Железы				
ЭР-α (gHScore, баллы)	139,5±1,05	74,17±0,94	194,2±4,19	<0,0001 <0,0001 <0,0001
ПР -А (gHScore, баллы)	131,5±1,64	93,6±2,1	236,75±5,36	<0,0001 <0,0001 <0,0001
ЭР-α/ПР-А	1,08±0,015	0,83±0,022	0,83±0,026	<0,0001 0,968
Кi67 (%)	22,6±0,49	43,85±1,46	31,67±2,78	<0,0001 <0,0001 0,0003
p53 (gHScore, баллы)	11,24±0,22	10,38±0,284	32,67±1,04	0,0177 <0,0001 <0,0001
E-кадгерин (gHScore, баллы)	1,33±0,04	1,29±0,047	1,70±0,09	0,5528 0,0006 0,0002

Примечание: p – степень достоверности статистического различия между показателями групп

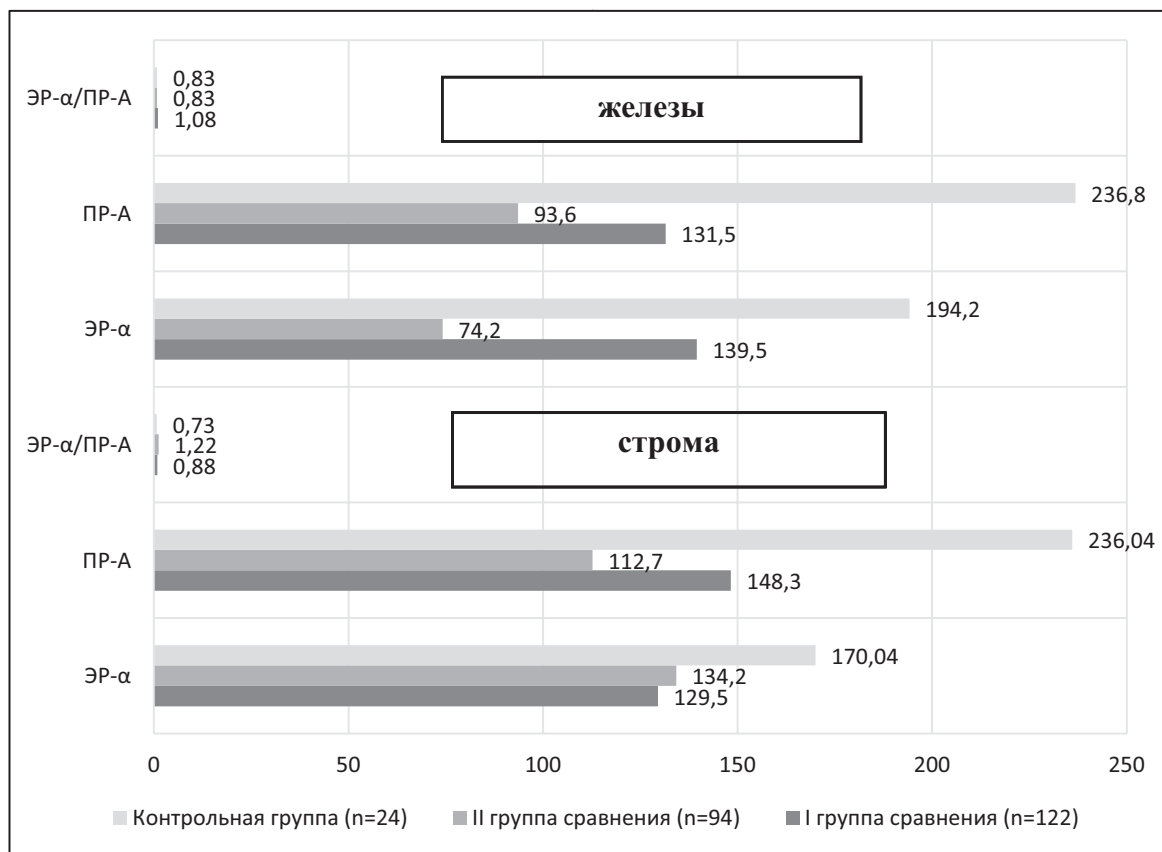


Рис. 1. Экспрессия и соотношение ЭР-α и ПР-А в строме и железах эндометрия сравниваемых групп

Что касается вопроса экспрессии гормональных рецепторов, то тут были выявлены существенные различия, как между женщинами сравниваемых групп, так и с показателями контрольной группы. Они представлены в диаграмме (см. рисунок 1) и наглядно показывают, что у женщин с любой формой гиперплазии экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием. Причем у пациенток с АГЭ наименьшая экспрессия и эстрогеновых, и прогестероновых рецепторов отмечалась в железах эндометрия ($74,17 \pm 0,94$ и $93,6 \pm 2,1$ баллов, против $139,5 \pm 1,05$ и $131,5 \pm 1,64$ баллов у женщин с ГЭ, $p < 0,0001$), в то время, как в строме экспрессия эстрогеновых рецепторов не имела статистически значимых различий с аналогичным показателем с ГЭ ($134,2 \pm 2,09$ и $129,5 \pm 1,04$ баллов, соответственно, $p = 0,029$), а экспрессия прогестерона была статистически значимо ниже ($112,65 \pm 1,79$ и $148,27 \pm 0,98$ баллов, $p < 0,0001$), чем у пациенток с ГЭ.

Соотношение экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов также имели статистически значимую разницу. Так, у пациенток контрольной группы в начале фазы пролиферации соотношение ЭР-α/ПР-А составляло в строме $0,73 \pm 0,01$ в то время, как у женщин с ГЭ оно было $0,88 \pm 0,01$, а у пациенток с АГЭ — уже $1,22 \pm 0,03$. Статистика свидетельствует о локальной от-

носительной гиперэстрогении. При этом в железах эндометрия соотношение ЭР-α/ПР-А было несколько иным — в контрольной группе данный показатель составлял $0,83 \pm 0,026$, у пациенток с ГЭ он уже был $1,08 \pm 0,015$, а у женщин с АГЭ соотношение ЭР-α/ПР-А не имело статистически значимых различий с контрольной группой ($0,83 \pm 0,022$, $p = 0,968$). Наряду с описанной экспрессией гормональных рецепторов у женщин репродуктивного возраста указанные соотношения наглядно отображают дисфункцию стромы и железистого компонента эндометрия.

Отдельное внимание необходимо уделить маркерам пролиферации (*Ki67*) и апоптоза (*p53*), показатели которых также статистически значимо отличались от контрольной группы и представлены в диаграмме на рисунке 2.

Рассматривая экспрессию маркеров клеточной активности эндометрия необходимо еще раз уточнить, что забор материала производился в начале пролиферативной фазы, когда имеется наибольшая активность пролиферации. В контрольной группе средние цифры *Ki67* в строме составляли $22,92 \pm 0,427$ %, в то время как в железах этот показатель достигал $31,67 \pm 2,78$ %. При этом соотношение экспрессии числа клеток стромы к железам составляло 0,72. Определено, что у пациенток с ГЭ пролиферативная активность клеток стромы стати-

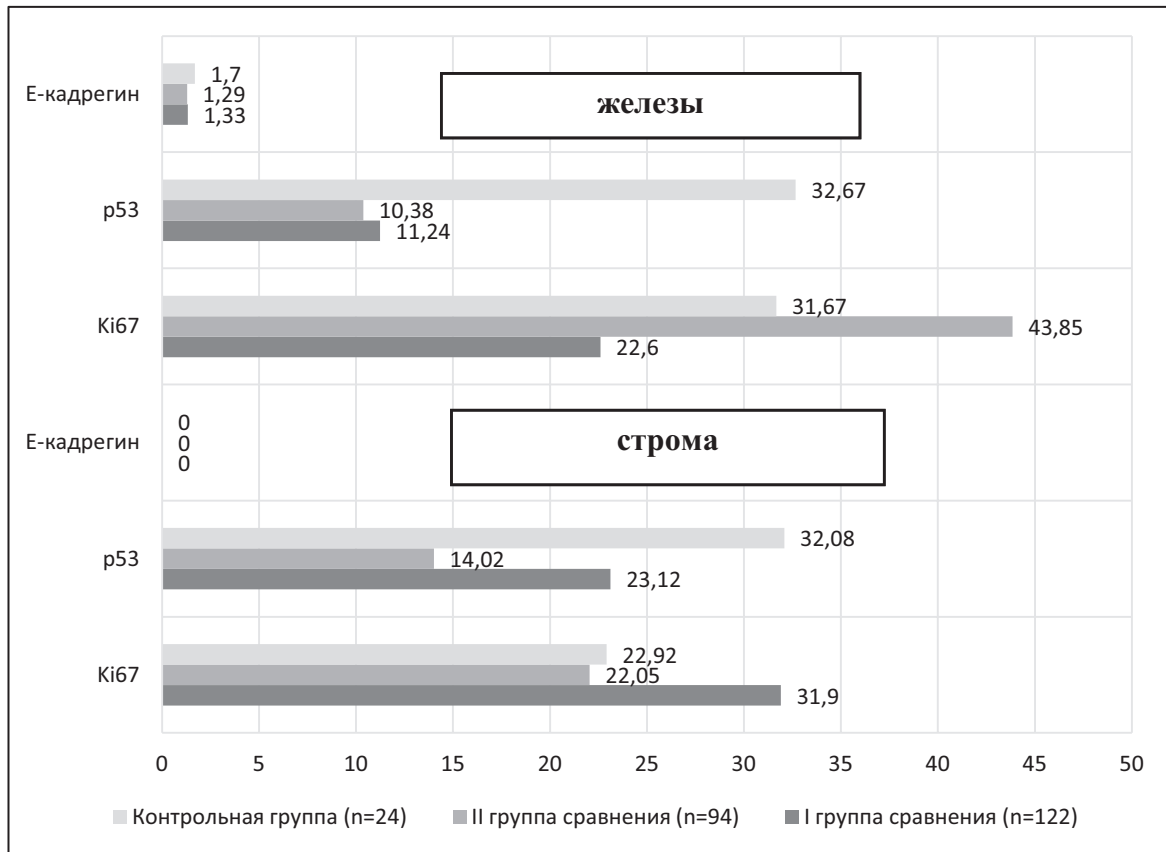


Рис. 2. Показатели пролиферации и клеточного контроля в сравниваемых группах

стически значимо ниже, а в железах наоборот — статистически значимо выше, по сравнению с показателями женщин контрольной группы. При этом соотношение *Ki67* в клетках стромы к железам составило 1,44. Между тем, в группе с АГЭ пролиферативная активность стромы не имела статистических различий по сравнению с группой контроля, в то время как экспрессия *Ki67* в железах достигала $43,85 \pm 1,46$ %.

Что касается *p53*, как регулятора клеточного апоптоза, то его экспрессия в строме нормального эндометрия составляла $32,67 \pm 1,04$ балла, в железах — $32,08 \pm 0,59$ балла, соотношение 1:1. У пациенток с ГЭ в строме *p53* достиг $23,12 \pm 0,36$ балла, в железах — $11,24 \pm 0,22$ балла (соотношение 2:1). В эндометрии женщин с АГЭ экспрессия *p53* была еще ниже и в строме составила $14,02 \pm 0,26$ балла, в железах — $10,38 \pm 0,284$ балла (соотношение 1,5:1). Соответственно, регуляция клеточного апоптоза у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия оказалась статистически значимо ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием.

Экспрессия *E-кадгерина*, отвечающего за межклеточную адгезию и дифференцировку клеток, в ходе исследования выявлена только в железистых клетках эндометрия. При этом у здоровых женщин она была

статистически значимо выше, чем у пациенток с гиперплазией эндометрия — $1,70 \pm 0,09$ балла. У пациенток с ГЭ и АГЭ статистически значимой разницы в экспрессии *E-кадгерина* выявлено не было, показатель достиг $1,33 \pm 0,04$ и $1,29 \pm 0,047$ балла, соответственно.

Все приведенные показатели состояния рецептивности и пролиферативной активности эндометрия позволили сделать следующие **выводы**:

1. Экспрессия эстрогеновых и прогестероновых рецепторов у пациенток с ГЭ и АГЭ ниже, чем у женщин с нормальным эндометрием репродуктивного возраста.
2. Гиперплазия эндометрия развивается при наличии локальной гиперэстрогении, которая проявляется изменением соотношения ЭР-α/ПР-А в строме и железах эндометрия, причем при ГЭ данное соотношение меняется в сторону повышения экспрессии эстрогенов в железах, а при АГЭ локальная гиперэстрогения регистрируется в стромальном компоненте эндометрия.
3. Клеточная пролиферативная активность наиболее выражена в железах женщин с АГЭ, при этом активность апоптоза, определяемая экспрессией *p53*, в железах эндометрия женщин с АГЭ была наименьшей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Романовский О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде // Гинекология. 2004; 6 (6): 296–302. URL: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/27580>
2. Ерофеева Л.Г., Сидоркина А.Г., Новопашина Г.Н., Ерофеев Б.Б. Современное представление о проблеме гиперплазии эндометрия // Научное обозрение. Медицинские науки. 2022; 6: 82–88. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1308>
3. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Нухбала Ф.Р., Валеева Е.В. и др. Гиперпластические процессы эндометрия: современная тактика ведения пациентов // CONSILIUM MEDICUM. 2019; 21 (6): 53–58. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/96818/pdf>
4. Григоренко А.Н., Гордийчук А.Б. Гиперплазия эндометрия: больше вопросов, чем ответов // Репродуктивная эндокринология. 2017; 3 (35): 31–43. Режим доступа: https://www.medicalexpress.uz/uploads/biblioteka/Regulon_Grigorenko_End_gin_052017.pdf
5. Подзолкова Н.М., Коренная В.В. Современные представления об этиологии, принципах патогенеза и лечении гиперплазии эндометрия // Акушерство и гинекология. 2021; 8: 192–199. Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.192-199>
6. Marsden D.E., Hacker N.F. Optimal management of endometrial hyperplasia // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001; 15 (3): 393–405. Access mode: <https://doi.org/10.1053/beog.2000.0184>
7. Шварев А.Г., Дикарева Л.В., Зоева А.Р., Тишкова О.Г. и др. Гиперпластические процессы в эндометрии: спорные и нерешенные проблемы заболевания // Российский вестник акушера-гинеколога. 2023; 23 (4): 35–43. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/rossijskij-vestnik-akushera-ginekologa/2023/4/1172661222023041035>
8. Коган Е.А., Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Ищенко А.И. Морфологические и иммуногистохимические параллели при гиперплазиях эндометрия // Архив патологии. 2007; 6: 21–24. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=175426>
9. Huang G.S., Arend R.C., Li M., Gunter M.J., etc. Tissue microarray analysis of hormonal signaling pathways in uterine carcinosarcoma // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2009; 200 (4): 457–463. Access mode: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(08\)02352-1/abstract](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(08)02352-1/abstract)
10. Макаров И.О., Шешукова Н.А., Федотова А.С. Молекулярно-биологический профиль при гиперпластических процессах эндометрия // Гинекология. 2012; 14 (1): 17–19. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/33229>
11. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н. Изучение роли экспрессии генов рецепторов эстрогенов и прогестерона в возникновении пролиферативных процессов в эндометрии для решения вопроса о тактике ведения больных с указанными патологическими изменениями эндометрия // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018; 18 (6): 17–24. DOI: 10.17116/rosakush20181806117. Режим доступа: https://www.asmu.ru/upload/iblock/0e8/Rossiyskiy-vestnik-akushera_ginekologa._-2018._-6.pdf
12. Думановская М.Р., Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Асатурова А.В. Гиперплазия эндометрия: поиск оптимальных решений и стратегий // Акушерство и гинекология. 2021; 4: 23–31. Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.4.23-31>
13. Тен А.Р., Обоскалова Т.А., Воронцова А.В. Рецепция эндометрия на фоне гормональной терапии у женщин репродуктивного возраста, перенесших аномальное маточное кровотечение, обусловленное гормональными нарушениями. Гинекология. 2022; 24 (4): 283–288. Access mode: <https://doi.org/10.26442/20795696.2022.4.201746>
14. Allison K.H., Tenpenny E., Reed S.D., etc. Immunohistochemical markers in endometrial hyperplasia: is there a panel with promise? // Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2008; 16: 329–343. DOI: 10.1097/PAI.0b013e318159b88e
15. Краснопольская К.В., Назаренко Т.А., Ершова И.Ю. Современные подходы к оценке рецептивности эндометрия // Проблемы репродукции. 2016. 22 (5): 61–69. DOI:10.17116/repro201622561-69
16. Ring K.L., Mills A.M., Modesitt S.C. Endometrial hyperplasia // Obstet Gynecol. 2022; 140 (6): 1061–1075. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004989
17. Пашов А.И., Сивова Е.Н., Кириченко А.К. Консервативная терапия атипичской гиперплазии и высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия: иммуногистохимические аспекты // Вестник Балтийского федерального университета имени И. Канта. Сер.: Естественные и медицинские науки. 2016; 2: 10–18. Режим доступа: <https://journals.kantiana.ru/vestnik/nature/9575/>
18. Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А., Щеголев А.И. Особенности пролиферативной и антипролиферативной активности клеток эндометрия при его гиперплазии в сочетании с хроническим эндометритом // Акушерство и гинекология. 2019; 8: 100–106. Режим доступа: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.8.100-106>
19. Махина Е.В., Пичигина А.К., Колдышева Е.В., Молодых О.П., Лушникова Е.Л. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах // Фундаментальные исследования. 2014; 10 (2): 420–427. DOI: 10.17116/rosakush2022205122
20. Niu S., Molberg K., Castrillon D.H., Lukas E., Chen H. Biomarkers in the diagnosis of precancerous endometrial diseases. Molecular characteristics, candidate immunohistochemical markers and promising results of the three-marker panel: current state and future directions // Cancer diseases. 2024; 16: 1159–1164. Access mode: <https://www.mdpi.com/2072-6694/16/6/1159>
21. Hutt S., Tailor A., Ellis P., Michael A., etc. The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review // Acta Oncol. 2019; 58 (3): 342–352. Access mode: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2018.1540886>
22. Павловская М.А. Гиперплазия эндометрия у женщин фертильного возраста: клиника, диагностика, патогенез и возможности терапии // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015; 2 (50): 123–127. Режим доступа: <http://journal-grsmu.by/index.php/ojs/article/view/61>
23. Амирасланов А.Т., Сафарова С.И. Факторы риска и прогностические показатели атипичской гиперплазии эндометрия // Вестник современной клинической медицины. 2019; 12 (2): 7–11. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).7–11

24. Котельникова Н.А., Ильченко О.А., Балтер Р.Б. Особенности гинекологического и соматического здоровья у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 111–114. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-607>
25. Котельникова Н.А., Целкович Л.С., Иванова Т.В. Влияние микробиоты полости матки у женщин с гиперплазией эндометрия на процесс малигнизации // Интеллектуальный потенциал общества как драйвер инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 114–118. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-607>
26. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Ларионова С.Н. Изменение гормонального профиля на фоне проводимой терапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 89–92. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>
27. Котельникова Н.А., Балтер Р.Б., Иванова Т.В. Состояние рецепторного аппарата эндометрия у женщин репродуктивного возраста, страдающих гиперплазией // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки». Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 86–89. Режим доступа: <https://aeterna-ufa.ru/events/nk-615>
28. Котельникова Н.А., Ильченко О.А., Тюмина О.В. Значение иммуногистохимического исследования (ИГХ) для прогноза малигнизации гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Современные задачи и перспективные направления инновационного развития науки. Уфа: АЭТЕРНА, 2024: 93–95. Режим доступа: <https://aeterna-ufa>

© Котельникова Надежда Александровна (semenovana5@mail.ru); Балтер Регина Борисовна (samaraobsgyn2@yandex.ru);
Целкович Людмила Савельевна (samaraobsgyn2@yandex.ru); Иванова Татьяна Владимировна (t.vivanova@samsmu.ru);
Подгорняя Милла Сергеевна (samaraobsgyn2@yandex.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ПРИБРЕТЕННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К АНТИ-HER2 АГЕНТАМ: ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И СПОСОБЫ РЕШЕНИЯ

ACQUIRED RESISTANCE TO ANTI-HER2 AGENTS: CAUSES AND SOLUTIONS

I. Krivokhizhin
A. Parsadanyan

Summary. In today's modernizing world, breast cancer continues to occupy a leading position among all malignant neoplasms. At the same time, the presence of HER2+ status in breast cancer patients indicates an unfavorable course of the disease and a worse prognosis. With the advent of targeted drugs in the medical community, primarily trastuzumab, the relationship of the disease with the presence of HER2+ status has completely changed. But at the same time, resistance to anti-HER2 drugs is regularly found in the routine work of an oncologist, in particular, in the long-term treatment of metastatic breast cancer. In this regard, many resistance mechanisms have been identified in order to create new anti-HER2 agents and introduce them into clinical practice. This article presents the central mechanisms of resistance to anti-HER2 agents, ways to resolve them, and in addition presents a clinical case of a patient who has developed resistance to treatment.

Keywords: breast cancer, resistance, anti-HER2 agents, dimerization, tyrosine kinase pathway, lapatinib, trastuzumab.

Кривохижин Игорь Викторович

Аспирант, «Сургутский государственный университет»; Врач-онколог, «Сургутская окружная клиническая больница»

KrivokhizhinIV@surgutokb.ru

Парсаданян Арарат Микичович

д.м.н. профессор,

«Сургутский государственный университет»;
главный внештатный специалист онколог,

«Сургутская окружная клиническая больница»

doctor_pars@mail.ru

Аннотация. В современном модернизирующем мире — рак молочной железы продолжает занимать лидирующие позиции среди всех злокачественных новообразований. При этом, наличие HER2+ статуса у больных раком молочной железы свидетельствует о неблагоприятном течении заболевания и более худшем прогнозе. С появлением в медицинском сообществе таргетных препаратов, в первую очередь трастузумаба, полностью изменило отношение болезни с наличием HER2+ статуса. Но при этом, в рутинной работе врача онколога регулярно встречается устойчивость к анти-HER2 препаратам, в частности, при длительном лечении метастатической формы рака молочной железы. По этому поводу выделено множество механизмов устойчивости с целью создания новых анти-HER2 агентов и внедрения их в клиническую практику. В данной статье представлены центральные механизмы устойчивости к анти-HER2 агентам, пути их разрешения, в добавлении представлен клинический случай ведения пациента, у которого возникла резистентность к лечению.

Ключевые слова: рак молочной железы, резистентность, анти-HER2 агенты, димеризация, тирозинкиназный путь, лапатиниб, трастузумаб.

Введение

Рак молочной железы является одной из ведущих онкологических патологий и самой частой причиной смертности от рака среди женского населения во всем мире. В мировой статистике рак молочной железы занимает 2 место по заболеваемости среди обоих полов составляет 46,8 % [10]. Рак молочной железы — гетерогенное заболевание с множеством внутренних подтипов опухоли. Эти подтипы различаются по экспрессии генов опухоли и фенотипу и обычно делятся на четыре основных типа: люминальный А, люминальный В, HER-2-положительный и тройной негативный (или базальноподобный). HER-2-положительный подтип относят к одному из самых агрессивных подтипов, отличающихся более плохим прогнозом и метастазированием [5]. Глубокое изучение биологии HER2-рецептора, механизмов воздействия анти-HER2-препаратов на опухолевую клетку, а также выделение механизмов резистентности к терапии значительно улучшили прогноз пациентов.

Внедрение анти-HER2-препаратов в предоперационные схемы терапии значительно изменило прогнозы для пациентов с HER2-положительным раком молочной железы. [12]. ем не менее, рецидивы продолжают происходить у значительной части пациентов. Эти рецидивы можно дополнительно классифицировать как «приобретенная резистентность (ПР) к анти-HER2-терапии». В настоящее время сложно дать точное определение ПР, поскольку это связано с трудностью определения момента, когда наступает резистентность — то есть, когда происходит первый рецидив после применения анти-HER2-агентов. Тем не менее, исходя из клинического опыта и большинства исследований, можно выделить временные рамки для оценки ПР после анти-HER блокады: прогрессирование болезни во время адьювантной терапии, рецидив на протяжении 3 месяцев после последнего введения анти-HER2 агентов, а также рецидив в течение 6 месяцев после последнего введения трастузумаба и/или других анти-HER2 препаратов [13].

Биологические аспекты HER2

HER2 является частью семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR). В это семейство также входят рецепторы EGFR (или HER1), HER3 и HER4. Уникальной особенностью HER2 является то, что он может образовывать гетеродимеры с любым из указанных трех рецепторов, поскольку не имеет собственного лиганда [1]. Кроме этого, когда происходит фосфорилирование тирозина путем демиризации HER2 с альтернативными группами рецепторов HER семейства, активируется определенный ряд сигнальных путей, которые участвуют в клеточной пролиферации, дифференцировке, а также конечном итоге — ингибировании апоптоза. Именно димеризация HER2 с активацией тиразинкиназных путей приводят развитию злокачественной опухоли. Гиперэкспрессия и амплификация гена HER2, расположенного на 17 хромосоме происходит приблизительно у 25 % инвазивных опухолей молочной железы [2]. Это говорит о том, насколько актуально на сегодняшний день развитие анти-HER2 агентов и внедрение их в клиническую практику.

Механизмы резистентности к анти-HER2 агентам

В текущем мире изучено немало механизмов устойчивости к анти-HER2 терапии. Наиболее исследуемыми являются следующие [5]:

- препятствие для связывания анти-HER2 агента с HER2 рецептором;
- усиление передачи нижерасположенных сигнальных путей HER2;
- передача сигналов в ядро клетки иными путями;
- неудача в запуске иммунных механизмов для уничтожения опухолевых клеток.

Однако, следует сказать, что большинство механизмов устойчивости были идентифицированы на доклинических исследованиях и еще не были подтверждены в клинических образцах.

Препятствие для связывания анти-HER2 агента с HER2 рецептором

p95HER2 — это активная усеченная форма рецептора HER2, которая также способна обладать тирозинкиназной активностью, при всем при этом, данная форма не имеет внеклеточного домена и сайта для связывания с трастузумабом. В связи с этой структурой p95HER2 активно передает сигнал внутрь клетки, что нельзя сказать по отношению к лапатинибу. Данный агент, по мнению авторов, ингибирует фосфорилирование p95HER2 и тем самым, снижает передачу сигнала внутрь клетки и ингибирует рост и дальнейшее деление опухолевой клетки [20]. Недавние исследования показали, что опухоли, экспрессирующие активный фрагмент p95HER2, так называ-

емый p95HER2/611CTF, способны реагировать на трастузумаб в комплексе с ХТ. В проводимых исследованиях *In vitro* Beatriz Moranco et al. было установлено, что химиотерапевтические препараты могут увеличивать чувствительность к трастузумабу у пациентов с ксено-трансплантатами, позитивными по p95HER2/611CTF. Это может быть связано со стабилизацией HER2, вызванной применением химиотерапии. [3].

Муцин 4 (MUC4) — является гликозилированным мембранно-связанным гликопротеидом, который способен препятствовать связыванию с HER2 рецептором. В подтверждение данному механизму группа ученых в доклинических исследованиях наблюдали, что присутствие MUC4 было связано с маскировкой эпитопа для трастузумаба и снижением способности связывать антитела [4]. Для того, чтобы подавить экспрессию MUC4 и увеличить шансы связывания с рецептором HER2 ученые использовали в своем исследовании РНК-интерференцию.

CD44 — трансмембранный рецептор для гиалуроновой кислоты. Вместе они создают полимерный комплекс. Данный комплекс в связанном состоянии способен закрывать или перекрывать сайт для анти-HER2 препарата, тем самым создавая резистентность к лечению. В открепленном состоянии олигосахариды гиалуроновой кислоты подавляют рост опухолевых клеток *in vivo* и индуцируют апоптоз. При этом, ряд авторов считает, что связывание эндогенного гиалуронана с CD44 способствует активации PI3K/Akt пути, тем самым активируя рост опухолевых клеток [5].

Усиление передачи нижерасположенных сигнальных путей HER2

Ген PTEN — опухолевый супрессор. Играет ключевую роль в регуляции сигнального пути PI3K/AKT/mTOR, дефосфорилируя PIP-3 с образованием PIP-2, что приводит к инактивации PI3K [14]. Потеря гена PTEN описана в нескольких опухолях, в том числе опухолях молочной железы — до 50 % случаев. Потеря гена PTEN приводит к гиперактивации этого пути, что приводит к клеточной трансформации и онкогенезу. В опухолях утрата гена PTEN может происходить различными способами, включая не только изменения в генетической последовательности, но и удаление генов, подавление процесса транскрипции путем метилирования промотора. Потеря гена PTEN чаще всего наблюдается при глиобластоме, раке щитовидной железы, молочной железы, раке тела матки, колоректальном раке и меланоме. Пациенты с метастатическим раком молочной железы, у которых отсутствует ген PTEN и имеется гиперэкспрессия HER2, имели значительно более низкий эффект от терапии трастузумабом, чем пациенты с опухолями, в которых ген PTEN сохранен [14].

Клинические исследования показывают, что опухоли с мутацией гена PTEN могут быть чувствительны к ингибиторам PARP. В исследовании I фазы ингибиторы PARP на примере нирапариба у большинства пациентов с метастатическим раком предстательной железы был отмечен значительный клинический ответ. Эти результаты могут свидетельствовать о чувствительности рака простаты с мутацией PTEN к ингибиторам PARP. [15].

В медицинском обществе известно, что мутация PIK3Ca — способна вызвать гиперактивацию альфа-изоформы (p110α) фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). PI3K инициирует пролиферацию и устойчивость к апоптозу клетки. При нарушении регуляции PI3K инициируется активность АКТ, что приводит к активации нижестоящих белков, в конечном итоге приводя к неконтролируемому клеточному и опухолевому росту. Активирующие мутации PIK3Ca обнаруживаются примерно у 30–40 % онкобольных [16].

Результаты исследования показали, что статус PIK3Ca может повлиять на выживаемость пациентов с HER-2-положительным раком молочной железы. В рамках исследования CLEOPATRA анализ биомаркеров показал, что мутация PIK3Ca связана с неблагоприятными показателями выживаемости у пациентов с прогрессирующим HER2-положительным раком молочной железы. Эти результаты подчеркивают важность генетических факторов в прогнозировании клинических исходов у данной категории пациентов. Однако добавление пертузумаба приносит пользу всем пациентам, независимо от статуса PIK3Ca [17].

Обнаружение мутации PIK3Ca у пациентов с раком молочной железы связано с увеличением агрессивности опухоли и значительно снижает безрецидивную выживаемость по сравнению с пациентами без наличия мутации ($p < 0,05$). Медиана 5-летней безрецидивной выживаемости у пациентов с диким типом PIK3CA не была достигнута, в то время как для пациентов с мутацией PIK3CA+ составила 35,8 месяца. Эти данные подчеркивают важность мониторинга PIK3Ca как потенциального прогностического системного маркера. [18].

Передача сигналов в ядро клетки иными путями

Рецептор инсулиноподобного фактора роста-I (IGF-IR) — трансмембранный рецептор (гликопротеид), обладающий тирозинкиназной активностью и часто экспрессируется на опухолевых клетках молочной железы. Данный рецептор коэкспрессируется с HER2 рецептором, передавая внутрь клетки сигналы с целью пролиферации и метастазирования опухолевой клетки, и тем самым вызывая устойчивость к анти-HER2 терапии [18]. В своем доклиническом исследовании авторы наблюдали в присутствии гетеродимеров IGF-IR/ HER2 полное

отсутствие эффекта от действия трастузумаба. Browne et al. в своем эксперименте *in vitro* подавляли экспрессию IGF-IR с помощью малой интерферирующей-РНК или ингибировали активность тирозинкиназы, тем самым улучшался ответ на таргетный агент (трастузумаб) [7]. Клиническое исследование, проведенное Harris et al., в котором оценивали клинические преимущества, безопасность и потенциальные факторы предикторы ответа на неоадьювантное лечение трастузумабом в сочетании с винорелбином у пациенток с первично-операбельным HER2-положительным раком молочной железы. Было замечено, что наличие экспрессии IGF-IR на поверхности опухолевой клетки связано с более низкой частотой ответа (50 % по сравнению с 97 %; $P = 0,001$) [8]. Данные исследования говорят о возможной необходимости воздействия на IGF-IR — как на возможный медиатор резистентности к трастузумабу и возможную терапевтическую мишень у пациентов с устойчивым к таргетным агентам.

c-MET — тирозинкиназный рецептор, который активно экспрессируется протоонкогеном MET на поверхности опухолевой клетки молочной железы совместно с HER2 рецептором. При связывании с фактором роста гепатоцитов (HGF) c-MET димеризируется и передает сигнальный импульс в клетку активируя путь akt/PI3K. В своем исследовании *in vivo* авторы показали, что в большей степени низкокодифференцированные инвазивные клеточные линии показывают высокую экспрессию рецепторов c-MET, что связано с неблагоприятным прогнозом по сравнению с опухолями без наличия c-MET. Опухоли молочной железы с экспрессией HER2 совместно с экспрессией c-MET подавляют действие анти-HER2 агентов. Подавление экспрессии рецепторов c-MET за счет РНК-интерференции — улучшает действие трастузумаба на опухолевую клетку [9].

Неудача в запуске иммунных механизмов для уничтожения опухолевых клеток

Антителозависимая клеточная цитотоксичность (ADCC) является клеточно-опосредованным иммунным ответом, при котором иммунные клетки вызывают гибель клеток, если специфические антитела прикрепляются к клеточной мембране. Иммунные механизмы активируются при взаимодействии фрагментов кристаллизирующихся (Fc) доменов антител, которые связаны с опухолевыми клетками, и Fc-рецепторами (FcR), продуцируемыми иммунными клетками. Естественные киллеры (NK) посредством FcR связывается с Fc опухолевых клеток, что приводит к активации ADCC пути и гибели опухолевой клетки. Однако, наличие генного полиморфизма, под действием которого экспрессируются аминокислоты валина или фенилаланина на поверхности (FcR), будет являться причиной развития резистентности к анти-HER2 терапии. При попытке улучшить связь FcR

с антителом ученые использовали сочетание методов дизайна белков на основе структуры с использованием вычислительных методов и высокопроизводительного скрининга белков для оптимизации возможности терапевтических антител связываться с FcR. Инженерные варианты Fc с улучшенной аффинностью и специфичностью к FcR обладали повышенной цитотоксичностью *in vitro* [19].

Заключение

Устойчивость к анти-HER2 агентам может возникать в процессе лечения как первично-операбельного, мета-

статического рецидивирующего, так и метастатического РМЖ *de novo*. Это опасное явление, способное ускорить прогрессирование заболевания или значительно ухудшить качество жизни пациентов. Глубокое понимание механизмов резистентности играет ключевое значение в разработке стратегий их преодоления, а также для создания инструментов, которые позволят провести эффективный отбор пациентов для точечного лечения, которое, в конечном итоге, могло бы отсрочить данную резистентность.

ЛИТЕРАТУРА

- Olayioye MA. Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members. *Breast Cancer Res.* 2001;3(6):385–9. doi: 10.1186/bcr327. Epub 2001 Oct 4. PMID: 11737890; PMCID: PMC138705.
- Emde A, Köstler WJ, Yarden Y; Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean arEa (AROME). Therapeutic strategies and mechanisms of tumorigenesis of HER2-overexpressing breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Dec;84 Suppl 1(Suppl 1):e49–57. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.09.002. Epub 2010 Oct 15. PMID: 20951604; PMCID: PMC3038194.
- Parra-Palau JL, Moranchó B, Peg V, Escorihuela M, Scaltriti M, Vicario R, Zacarias-Fluck M, Pedersen K, Pandiella A, Nuciforo P, Serra V, Cortés J, Baselga J, Perou CM, Prat A, Rubio IT, Arribas J. Effect of p95HER2/611CTF on the response to trastuzumab and chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* 2014 Sep 24;106(11):dju291. doi: 10.1093/jnci/dju291. PMID: 25253614; PMCID: PMC4271027.
- Nagy P, Friedländer E, Tanner M, Kapanen AI, Carraway KL, Isola J, Jovin TM. Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res.* 2005 Jan 15;65(2):473–82. PMID: 15695389.
- Ghatak S, Misra S, Toole BP. Hyaluronan oligosaccharides inhibit anchorage-independent growth of tumor cells by suppressing the phosphoinositide 3-kinase/Akt cell survival pathway. *J Biol Chem.* 2002 Oct 11;277(41):38013–20. doi: 10.1074/jbc.M202404200. Epub 2002 Jul 26. PMID: 12145277.
- Lu Y, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, Pollak M. Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst.* 2001 Dec 19;93(24):1852–7. doi: 10.1093/jnci/93.24.1852. PMID: 11752009.
- Browne BC, Crown J, Venkatesan N, Duffy MJ, Clynes M, Slamon D, O'Donovan N. Inhibition of IGF1R activity enhances response to trastuzumab in HER-2-positive breast cancer cells. *Ann Oncol.* 2011 Jan;22(1):68–73. doi: 10.1093/annonc/mdq349. Epub 2010 Jul 20. PMID: 20647220.
- Harris LN, You F, Schnitt SJ, Witkiewicz A, Lu X, Sgroi D, Ryan PD, Come SE, Burstein HJ, Lesnikoski BA, Kamma M, Friedman PN, Gelman R, Iglehart JD, Winer EP. Predictors of resistance to preoperative trastuzumab and vinorelbine for HER2-positive early breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 Feb 15;13(4):1198–207. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1304. PMID: 17317830.
- Shattuck DL, Miller JK, Carraway KL 3rd, Sweeney C. Met receptor contributes to trastuzumab resistance of Her2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Res.* 2008 Mar 1;68(5):1471–7. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5962. PMID: 18316611.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Aug;1856(1):73–85. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26071880.
- Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, Bonnefoi H, Cameron D, Gianni L, Valagussa P, Swain SM, Prowell T, Loibl S, Wickerham DL, Bogaerts J, Baselga J, Perou C, Blumenthal G, Blohmer J, Mamounas EP, Bergh J, Semiglazov V, Justice R, Eidtmann H, Paik S, Piccart M, Sridhara R, Fasching PA, Slaets L, Tang S, Gerber B, Geyer CE Jr, Pazdur R, Ditsch N, Rastogi P, Eiermann W, von Minckwitz G. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014 Jul 12;384(9938):164–72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62422-8. Epub 2014 Feb 14. Erratum in: *Lancet.* 2019 Mar 9;393(10175):986. PMID: 24529560.
- Cameron D., Casey M., Press M.F., et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):533–43. Doi: 10.1007/s10549-007-9885-0.
- Haddadi, N., Lin, Y., Travis, G. et al. PTEN/PTENP1: 'Regulating the regulator of RTK-dependent PI3K/Akt signalling', new targets for cancer therapy. *Mol Cancer* 17, 37 (2018).
- Liu Y, Hu X, Han C, Wang L, Zhang X, He X, Lu X. Targeting tumor suppressor genes for cancer therapy. *Bioessays.* 2015 Dec;37(12):1277–86. doi: 10.1002/bies.201500093. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26445307; PMCID: PMC8638220.
- Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B, Sanfeliu E, Schettini F, Conte B, Brasó-Maristany F, Rodríguez A, Martínez D, Galván P, Rodríguez AB, Martínez A, Muñoz M, Prat A. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020 May 13;22(1):45. doi: 10.1186/s13058-020-01284-9. PMID: 32404150; PMCID: PMC7222307.

17. Pondé N, Brandão M, El-Hachem G, Werbrouck E, Piccart M. Treatment of advanced HER2-positive breast cancer: 2018 and beyond. *Cancer Treat Rev.* 2018 Jun;67:10–20. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.04.016. Epub 2018 May 2. PMID: 29751334.
18. Filipenko ML, et al. Association between the Prevalence of Somatic Mutations in PIK3CA Gene in Tumors and Clinical and Morphological Characteristics of Breast Cancer Patients. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol.163, no.2, P.250–254.
19. Lazar GA, Dang W, Karki S, Vafa O, Peng JS, Hyun L, Chan C, Chung HS, Eivazi A, Yoder SC, Vielmetter J, Carmichael DF, Hayes RJ, Dahiyat BI. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 14;103(11):4005–10. doi: 10.1073/pnas.0508123103. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16537476; PMCID: PMC1389705.
20. Kwak EL, Sordella R, Bell DW, Godin-Heymann N, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Driscoll DR, Fidias P, Lynch TJ, Rabindran SK, McGinnis JP, Wissner A, Sharma SV, Isselbacher KJ, Settleman J, Haber DA. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 May 24;102(21):7665–70. doi: 10.1073/pnas.0502860102. Epub 2005 May 16. PMID: 15897464; PMCID: PMC1129023.

© Кривохижин Игорь Викторович (KrivokhizhinIV@surgutokb.ru); Парсаданян Арагат Микичович (doctor_pars@mail.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

РЕАБИЛИТАЦИЯ НА ПУТИ К ВЫЗДОРОВЛЕНИЮ: СТРАТЕГИИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

REHABILITATION ON THE ROAD TO RECOVERY: STRATEGIES FOR PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

D. Melteva
A. Gryankin
H. Vilms
Sh. Dzhemilova
A. Vaynshteyn
V. Karpusha

Summary. Multiple myeloma is a lymphoproliferative disease, the substrate of which is plasma cells. Affecting such structures of the body as the musculoskeletal system, nervous, cardiovascular, and excretory systems, multiple myeloma provokes many unpleasant sensations even during remission. Most often, patients are concerned about general weakness, nausea, bone pain, paresthesia, and against the background of therapy, the spectrum of such symptoms expands. In addition, quite often patients with multiple myeloma suffer from depression, obsessive thoughts and any other psychologically dysfunctional conditions. In this regard, there is a need for timely rehabilitation of patients with multiple myeloma both during treatment and so it is during remission.

Keywords: paraproteinemia, multiple myeloma, physical rehabilitation, psychological support.

Мельтева Диана Витальевна
Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
dimelteva@mail.ru

Грянкин Алексей Викторович
Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
leksejgrankin476@gmail.com

Вильмс Герман Сергеевич
Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
vilmsgerman@gmail.com

Джемилева Шание Шевкетовна
Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
sdjemilova@my.com

Вайнштейн Анна Дмитриевна
Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
vaynshteyn.anna18@mail.ru

Карпуша Валерия Романовна
Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
12345kvaleriya@gmail.ru

Аннотация. Множественная миелома — лимфопролиферативное заболевание, субстратом которого являются плазматические клетки. Поражая такие структуры организма, как опорно-двигательный аппарат, нервная, сердечно-сосудистая, а также выделительная системы, множественная миелома провоцирует множество неприятных ощущений даже в период ремиссии. Чаще всего пациентов беспокоят общая слабость, тошнота, костная боль, парестезии, а на фоне терапии спектр таких симптомов расширяется. Кроме этого, довольно часто пациенты, больные множественной миеломой, страдают от депрессии, навязчивых мыслей и каких-либо других психологически неблагоприятных состояний. В связи с чем появляется необходимость своевременного проведения реабилитационных мероприятий пациентов с множественной миеломой как в процессе лечения, так и в период ремиссии.

Ключевые слова: парапротеинемия, множественная миелома, физическая реабилитация, психологическая поддержка.

Введение

Множественная миелома является опасным онкологическим заболеванием, которое поражает плазматические клетки костного мозга. Вызывая различные симптомы, такие как боли в костях, слабость, повышенную утомляемость и нарушения функционирования почек, эта болезнь серьезно влияет на качество жизни пациента [1]. Хотя лечение множественной

миеломы включает противоопухолевую лекарственную терапию, трансплантацию костного мозга и другие методы, важную роль в процессе выздоровления играет реабилитация [2].

Пациенты с ММ сталкиваются с различными физическими, эмоциональными и социальными проблемами, которые требуют комплексного подхода к их реабилитации. Одним из важных аспектов реабилитации таких

пациентов является восстановление физической активности и функциональности. Заболевание часто приводит к ослаблению мышц, остеопорозу, переломам и повышенной утомляемости, что диктует необходимость проведения правильно разработанной физической тренировки и физиотерапии с целью укрепления мышц, повышения выносливости и восстановления нормального функционирования организма в целом [1, 3].

Кроме этого, пациенты с множественной миеломой часто сталкиваются с психологическими проблемами, такими как депрессия, тревожность и отчаяние. Психотерапия и психологическая поддержка играют важную роль в их реабилитации, помогая справиться с эмоциональным стрессом, повысить уровень самооценки и улучшить ментальное состояние. Социальная поддержка также необходима пациентам с множественной миеломой — заболевание может ограничить их способность работать, общаться с окружающими и вести привычный образ жизни [4]. Поддержка со стороны семьи, друзей и специалистов помогает пациентам преодолеть чувство изоляции, адаптироваться к новым условиям и восстановить социальные связи.

В данной статье будут рассмотрены стратегии реабилитации, которые помогут пациентам с множественной миеломой в их пути к выздоровлению — от упражнений для восстановления физической активности до психологической поддержки и социальной интеграции. Эти стратегии позволят пациентам преодолеть трудности, связанные с заболеванием, и повысить качество своей жизни.

Влияние множественной миеломы на организм

Множественная миелома (ММ) является опухолевым заболеванием плазматических клеток костного мозга, которое характеризуется неконтролируемым размножением клональной популяции плазматических клеток в костном мозге. ММ имеет несколько разновидностей, включая рецидивирующую и резистентную формы, что делает ее трудным для лечения и управления. ММ также способна прогрессировать и распространяться на другие органы, такие как почки, кости и печень [1].

Одной из основных проблем, связанных с множественной миеломой, является нарушение нормального гемопоэза. В результате неоплазии плазматических клеток в костном мозге, происходит снижение нормального образования эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов. Это может привести к анемии, повышенной склонности к инфекциям и возникновению кровоточивости [5].

Пациенты с множественной миеломой также испытывают различные симптомы, такие как слабость, утомляемость, потеря аппетита и потеря веса, что чаще всего

является результатом анемии, нарушений со стороны пищеварительной системы и боли, связанной с заболеванием. Кроме того, ММ может вызвать повреждение и разрушение костей пациента путем резорбции костной ткани, что провоцирует остеопороз и риску возникновения переломов. Болевые ощущения в области костей также часто возникают у пациентов с ММ, что ограничивает их двигательную активность и влияет на их качество жизни [3, 5].

Также не мало важное воздействие на организм оказывает терапия ММ. В настоящее время существует несколько методов лечения ММ, включая химиотерапию, лучевую терапию, трансплантацию стволовых клеток и иммунотерапию. Каждый из этих методов имеет свои особенности и воздействие на пациента, что необходимо учитывать при разработке индивидуального плана лечения [2].

Химиотерапия является основным методом лечения множественной миеломы. Она включает использование специальных препаратов, которые уничтожают злокачественные клетки и предотвращают их дальнейшее размножение. Однако, химиотерапия может иметь негативное влияние на здоровье пациента. Побочные эффекты химиотерапии могут включать тошноту, рвоту, аллергические реакции, потерю волос, анемию, утомляемость и депрессию. Эти побочные эффекты могут существенно ухудшить качество жизни пациентов и требуют особого внимания со стороны медицинского персонала [6].

Лучевая терапия является еще одним методом лечения ММ, который заключается в использовании высокоэнергетических лучей для уничтожения злокачественных клеток. Однако, лучевая терапия также может оказывать негативное воздействие на здоровье пациента. Побочные эффекты лучевой терапии могут включать ожоги кожи, утомляемость, тошноту, рвоту и потерю аппетита [7].

Также терапию ММ оказывают с применением трансплантации стволовых клеток. После трансплантации пациент может также столкнуться с проблемами со стороны пищеварительной системы, кожными высыпаниями, а также с нарушенным функционированием сердечно-сосудистой и дыхательной системы, а прием иммуносупрессивных препаратов может повысить восприимчивость к возникновению различных инфекций [8].

Значение реабилитации в процессе выздоровления пациентов с множественной миеломой

Реабилитация представляет собой комплекс мероприятий, направленных на восстановление функций организма после заболевания или травмы и возвращение пациента к полноценной жизни. В случае ММ, реабили-

тация имеет особое значение, так как она помогает пациентам справиться с последствиями заболевания и его лечения, а также улучшает их качество жизни [9]. Реабилитация у пациентов с множественной миеломой включает в себя ряд мероприятий, каждое из которых имеет свою значимость и способствует достижению определенных целей. Таким образом, реабилитации пациентов с ММ преследует следующие цели:

- Укрепление физического состояния: Повышение уровня физической активности, улучшение мускульной силы и выносливости, а также восстановление нарушенных функций организма [10].
- Управление болевыми ощущениями: Оценка и управление болями, связанными с заболеванием, с целью обеспечения комфорта и повышения качества жизни [9].
- Снижение осложнений и поддержание здоровья костной ткани: Предотвращение остеопороза и переломов, связанных с множественной миеломой [8, 10].
- Психологическая поддержка: Помощь в справлении с эмоциональными и психологическими аспектами болезни, связанными с диагнозом и лечением [10].
- Обучение самоуправлению и самозаботе: Обучение навыкам самомониторинга, ухода за собой и принятие участия в управлении собственным здоровьем.
- Восстановление общественной и профессиональной адаптации: Помощь в возвращении к повседневной жизни, работе и социальным взаимодействиям после завершения лечения.

Физическая реабилитация

Физическая активность помогает улучшить общее физическое состояние пациентов, увеличить силу, гибкость и выносливость, а также снизить уровень боли и улучшить настроение. Такие упражнения, как ходьба, плавание, йога и танцы, могут быть особенно полезны для пациентов с множественной миеломой [10].

Одно из исследований, опубликованное в журнале «Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia», показало, что регулярные занятия физической активностью у пациентов с множественной миеломой привели к улучшению физического состояния, снижению уровня утомляемости и боли, а также к повышению качества жизни [8].

Важно отметить, что физическая активность должна быть адаптирована к индивидуальным потребностям и возможностям каждого пациента. Для этого необходимо проводить индивидуальные консультации с физиотерапевтом или специалистом по реабилитации, чтобы разработать программу занятий, учитывающую состояние здоровья и физические возможности пациента.

Однако, с учетом общих рекомендаций и противопоказаний, можно выделить несколько видов физической активности, которые могут быть полезны для пациентов с множественной миеломой:

- Аэробные упражнения: такие как ходьба, плавание, велосипед или эллиптический тренажер, помогают улучшить сердечно-сосудистую систему, повысить выносливость и укрепить мышцы [9].
- Силовые тренировки: постепенное увеличение нагрузок с использованием гантелей, эспандеров или тренажеров, поможет укрепить мышцы и кости, уменьшить риск переломов.
- Растяжка и гибкость: упражнения, направленные на улучшение гибкости и растяжку мышц, помогут уменьшить жесткость и болезненность в суставах, а также улучшить общую подвижность.
- Йога и тай-чи: эти практики сочетают в себе элементы растяжки, силовых упражнений и медитации, что может положительно сказаться на физическом и психическом состоянии пациентов с множественной миеломой [5, 6, 7].

Независимо от выбранного вида физической активности, важно помнить, что умеренность, постепенность увеличения нагрузок и регулярность занятий — ключевые аспекты, которые помогут извлечь максимальную пользу и избежать негативных последствий. Также пациенту необходимо следить за собственными ощущениями и прекратить занятия при возникновении боли, утомляемости или дискомфорта.

Также одной из основных целей физических упражнений для пациентов с множественной миеломой является улучшение мышечного тонуса и силы. Это помогает предотвратить или замедлить дальнейшее ослабление мышц и снижение общей моторной активности. Упражнения для укрепления мышц могут включать в себя упражнения на силу, такие как подъемы ног, отжимания, и упражнения на силу с использованием легких гантелей или резистентных полос. Помимо укрепления мышц, упражнения также направлены на улучшение гибкости и подвижности. У пациентов с множественной миеломой часто возникают проблемы с суставами и спиной, поэтому важно проводить упражнения, направленные на улучшение подвижности этих областей. Растяжка, йога и пилатес могут быть полезными для увеличения гибкости и уменьшения боли в суставах [8, 10].

Также в качестве физической реабилитации можно применить массаж. Одним из основных преимуществ массажа для пациентов с множественной миеломой является улучшение подвижности суставов и мышц. Это особенно важно, учитывая, что заболевание часто сопровождается болезненными симптомами, такими как боль в костях, слабость и ограничение подвижности. Массаж способствует расслаблению мышц и снятию на-

пряжения, что способствует улучшению подвижности и снижению болевых ощущений.

Кроме того, массаж помогает улучшить настроение и психологическое состояние пациента. Массаж способствует выделению эндорфинов и серотонина — гормонов счастья, что улучшает настроение и общее состояние пациента [10]. Таким образом, массаж играет особую роль в реабилитации пациентов с множественной миеломой, способствуя улучшению физического и психологического состояния, а также повышая их качество жизни. Важно, чтобы врачи и медицинские специалисты уделяли должное внимание этому методу лечения и включали его в программу комплексного лечения пациентов с множественной миеломой.

Влияние психологического состояния на процесс восстановления пациентов

Исследования показывают, что пациенты с множественной миеломой, страдающие от психологических проблем, менее склонны к соблюдению режима лечения, что может привести к ухудшению состояния здоровья. Они также часто испытывают боль и дискомфорт, что может усугубить психологические проблемы и создать дополнительные трудности во время лечения.

Помимо этого, психологическое состояние пациентов может оказать влияние на их иммунную систему и общее физическое здоровье. Стресс и депрессия могут снизить защитные функции организма и замедлить процесс выздоровления, что делает лечение более сложным и продолжительным [9].

Важно отметить, что психологическое благополучие пациентов с множественной миеломой является неотъемлемой частью их общего состояния здоровья. Это подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению, включающего в себя не только медикаментозную терапию, но и психологическую поддержку.

Таким образом, влияние психологического состояния на результаты лечения пациентов с множественной миеломой является важным аспектом, который необходимо учитывать при разработке индивидуального плана лечения. Психологическая поддержка и помощь в управлении стрессом и тревогой могут значительно улучшить качество жизни и результаты лечения у больных этим заболеванием.

Стратегии для борьбы с эмоциональным стрессом

Эмоциональный стресс у пациентов с множественной миеломой может быть вызван различными факторами, включая неопределенность заболевания, болезненные процедуры, ограничения в повседневной жизни,

а также переживания, связанные с лечением и прогнозом заболевания. Эмоциональный стресс может усиливать симптомы заболевания и затруднять процесс восстановления [2].

Терапевтические стратегии для справления с эмоциональным стрессом у пациентов с множественной миеломой включают:

1. Психологическая поддержка. Пациентам с множественной миеломой необходима психологическая поддержка со стороны специалистов, которые помогут им справиться с негативными эмоциями, а также разработать стратегии управления стрессом.
2. Информирование. Важно предоставлять пациентам достоверную информацию о заболевании, возможных методах лечения и прогнозе. Это поможет им чувствовать себя более уверенно и подготовленными к процессу лечения и реабилитации.
3. Поддерживающая терапия. Групповая или индивидуальная терапия позволяет пациентам общаться с другими людьми, которые находятся в похожей ситуации, и получать поддержку от них.
4. Физическая активность. Одним из способов справиться с эмоциональным стрессом у пациентов с множественной миеломой является физическая активность. Регулярное занятие спортом или физическими упражнениями может помочь улучшить настроение и снизить уровень стресса [1, 3, 4].

Психологи также играют одну из ключевых ролей в поддержке пациентов во время и после лечения. Они помогают пациентам справляться с депрессией, страхом и тревогой, которые могут возникать в процессе борьбы с болезнью. Кроме того, они помогают пациентам находить новое смысл в жизни и находить путь к психологическому здоровью. Психотерапевты также являются незаменимыми специалистами в процессе реабилитации пациентов с множественной миеломой. Они помогают пациентам разрешить внутренние конфликты, справляться со стрессом и тревогой, а также находить новые способы адаптации к новой жизни после лечения. Психотерапия может помочь пациентам развить стратегии справления, улучшить качество жизни и повысить уровень самосознания.

Заключение

В процессе борьбы с множественной миеломой, реабилитация играет ключевую роль в помощи пациентам вернуться к полноценной жизни. Важность реабилитации на пути к выздоровлению при этом виде рака трудно переоценить, поскольку она не только помогает восстановить физическое здоровье, но также имеет большое значение для психологического благополучия пациента.

Программы реабилитации предоставляют пациентам возможность поддержки и ресурсов, необходимых для эффективного восстановления после лечения. Они включают в себя физическую терапию, реабилитацию по уходу за собой и психологическую поддержку. Эти программы способствуют восстановлению сил, улучшению физической формы и повышению уровня энергии пациентов.

Более того, реабилитация помогает пациентам развивать стратегии самоуправления, адаптировать свою повседневную жизнь к новым реалиям и научиться справляться с побочными эффектами лечения, такими как боль, слабость и депрессия. Она также играет важ-

ную роль в поддержании связи с медицинскими специалистами и поддержании мотивации пациентов на пути к выздоровлению.

Таким образом, реабилитация является неотъемлемой частью комплексного подхода к лечению множественной миеломы. Она помогает пациентам восстановиться после лечения, вернуться к активной и полноценной жизни, повысить их качество жизни и улучшить психологическое благополучие. Важность реабилитации на пути к выздоровлению при данном виде рака несомненна, и инвестиции в развитие подобных программ имеют огромную важность для благополучия пациентов и общества в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silberstein J, Tuchman S, Grant SJ. What Is Multiple Myeloma? *JAMA*. 2022 Feb 1;327(5):497. doi: 10.1001/jama.2021.25306.
2. Soekoko CY, Chng WJ. Treatment horizon in multiple myeloma. *Eur J Haematol*. 2022 Nov;109(5):425–440. doi: 10.1111/ejh.13840.
3. Zamagni E, Cavo M, Fakhri B, Vij R, Roodman D. Bones in Multiple Myeloma: Imaging and Therapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018 May 23;38:638–646. doi: 10.1200/EDBK_205583.
4. O'Donnell EK, Shapiro YN, Yee AJ, Nadeem O, Hu BY, Laubach JP, Branagan AR, Anderson KC, Mo CC, Munshi NC, Ghobrial IM, Sperleng AS, Agyemang EA, Burke JN, Harrington CC, Richardson PG, Raje NS, El-Jawahri A. Quality of life, psychological distress, and prognostic perceptions in patients with multiple myeloma. *Cancer*. 2022 May 15;128(10):1996–2004. doi: 10.1002/cncr.34134.
5. Rasche L, Weinhold N. Pathogenese des Multiplen Myeloms [Pathogenesis of multiple myeloma]. *Internist (Berl)*. 2019 Jan;60(1):3–9. German. doi: 10.1007/s00108-018-0529-8. PMID: 30536029.
6. McCullough KB, Hobbs MA, Abeykoon JP, Kapoor P. Common Adverse Effects of Novel Therapies for Multiple Myeloma (MM) and Their Management Strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Apr;13(2):114–124. doi: 10.1007/s11899-018-0443-0.
7. Matuschek, C., Ochtrop, T.A., Bölke, E. et al. Effects of Radiotherapy in the treatment of multiple myeloma: a retrospective analysis of a Single Institution. *Radiat Oncol* 10, 71 (2015). doi:10.1186/s13014-015-0374-z
8. Waszczuk-Gajda A, Penack O, Sbianchi G. et al. Complications of Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results from the CALM Study. *J Clin Med*. 2022 Jun 20;11(12):3541. doi: 10.3390/jcm11123541.
9. Арингазина А.М., Олжаев С.Т., Хегай Б.С. Реабилитация в онкологии // Профилактическая медицина. — 2019. — Т. 22, №5. — С. 131–135.
10. Nicol JL, Hill MM, Burton NW, Skinner TL. Promoting exercise for patients with multiple myeloma: attitudes and practices of clinical haematologists. *J Cancer Surviv*. 2022 Jun;16(3):688–695. doi: 10.1007/s11764-021-01062-2.

© Мельтева Диана Витальевна (dimelteva@mail.ru); Грянкин Алексей Викторович (leksejgrankin476@gmail.com);
 Вильмс Герман Сергеевич (vilmsgerman@gmail.com); Джемилова Шание Шевкетовна (sdjemilova@my.com);
 Вайнштейн Анна Дмитриевна (vaynshteyn.anna18@mail.ru); Карпуша Валерия Романовна (12345kvaleriya@gmail.ru)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ОККЛЮЗИОННАЯ НЕЙРОМУСКУЛЯРНАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ И ПОСТУРАЛЬНЫЙ БАЛАНС: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

OCCLUSIVE NEUROMUSCULAR STABILITY AND POSTURAL BALANCE: INTERDISCIPLINARY APPROACH IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

E. Roshchin

Summary. Introduction. Occlusive disorders and dysfunction of the masticatory muscles are often accompanied by postural balance disorders, however, the mechanisms and diagnostic criteria of occlusive-postural syndrome remain insufficiently studied. *The aim of the study* is to develop the concept of occlusal neuromuscular stability and scientific substantiation of protocols for personalized occlusal-postural rehabilitation based on quantitative analysis of neuromuscular and biomechanical parameters of the dental system. *Methods.* A clinical and instrumental examination of 120 patients with occlusive muscular dysfunction was performed, including computer stabilometry, electromyography of chewing and postural muscles, 3D video analysis of movements of the lower jaw and trunk. The patients were randomized into 2 groups: the intervention group (n=60) received complex treatment combining selective grinding of occlusal surfaces, splint therapy, post-isometric relaxation of masticatory muscles and postural gymnastics; the control group (n=60) received traditional dental treatment. *Results.* Postural balance disorders were found in 75 % of patients with occlusive muscular dysfunction ($p < 0.05$). In the intervention group, normalization of electromyographic activity of the masticatory muscles was achieved in 78 % of patients, a decrease in postural imbalance by 64 % and an improvement in quality of life by 52 %, which is significantly higher than in the control group ($p < 0.01$). The concept of occlusive neuromuscular stability has important theoretical and applied significance for the diagnosis and personalized correction of occlusive postural disorders. The developed protocols of interdisciplinary rehabilitation should be widely implemented in clinical practice.

Keywords: occlusion, postural balance, masticatory muscles, electromyography, stabilometry, splint therapy, interdisciplinary approach.

Рощин Евгений Михайлович

Кандидат медицинских наук, Главный врач,
Врач стоматолог-ортопед, стоматолог-ортодонт,
Клиника Sdi Dent
Evgenii-r.st@mail.ru

Аннотация. Введение. Окклюзионные нарушения и дисфункция жевательных мышц часто сопровождаются расстройствами постурального баланса, однако механизмы и диагностические критерии окклюзионно-постурального синдрома остаются недостаточно изученными. *Цель исследования* — разработка концепции окклюзионной нейромускулярной стабильности и научное обоснование протоколов персонализированной окклюзионно-постуральной реабилитации на основе количественного анализа нейромускульных и биомеханических параметров зубочелюстной системы. *Методы.* Проведено клинко-инструментальное обследование 120 пациентов с окклюзионно-мышечной дисфункцией, включавшее компьютерную стабилometriю, электромиографию жевательных и постуральных мышц, 3D-видеоанализ движений нижней челюсти и туловища. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа вмешательства (n=60) получала комплексное лечение, сочетающее избирательное пришлифовывание окклюзионных поверхностей, сплент-терапию, постизометрическую релаксацию жевательных мышц и постуральную гимнастику; контрольная группа (n=60) — традиционное стоматологическое лечение. *Результаты.* У 75 % пациентов с окклюзионно-мышечной дисфункцией выявлены нарушения постурального баланса ($p < 0,05$). В группе вмешательства достигнута нормализация показателей электромиографической активности жевательных мышц у 78 % пациентов, уменьшение постурального дисбаланса на 64 % и улучшение качества жизни на 52 %, что достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Концепция окклюзионной нейромускулярной стабильности имеет важное теоретическое и прикладное значение для диагностики и персонализированной коррекции окклюзионно-постуральных нарушений. Разработанные протоколы междисциплинарной реабилитации целесообразно широко внедрять в клиническую практику.

Ключевые слова: окклюзия, постуральный баланс, жевательные мышцы, электромиография, стабилметрия, сплент-терапия, междисциплинарный подход.

Введение

Проблема окклюзионных нарушений и дисфункции жевательных мышц в последние годы приобрела особую актуальность в связи с широкой распространенностью и негативным влиянием на качество жизни пациентов [1]. По данным эпидемиологических исследований, признаки окклюзионно-мышечных дисфункций выявляются у 40–75 % взрослого населения,

причем в 25–45 % случаев они сопровождаются хроническим болевым синдромом [2, с. 934; 3, с. 487]. Установлено, что окклюзионная дискоординация, нарушения смыкания зубных рядов приводят к рефлекторному повышению тонуса жевательных мышц, развитию миофасциального болевого синдрома и дегенеративно-дистрофическим изменениям височно-нижнечелюстного сустава [4, с. 409]. В то же время, до 70–80 % пациентов с окклюзионно-мышечными расстройствами предъяв-

ляют жалобы на нарушения осанки, головокружение, неустойчивость при ходьбе, что указывает на тесную патогенетическую взаимосвязь между состоянием зубочелюстной системы и постуральным балансом [5, с. 843; 6, с. 911].

Современные представления о механизмах окклюзионно-постуральных взаимодействий базируются на концепции функциональной междисциплинарной стоматологии, постулирующей ключевую роль проприоцептивной регуляции в обеспечении нейромышечной стабильности зубочелюстной системы [7, с. 391]. Согласно данной концепции, в формировании физиологического постурального баланса принимают участие проприоцепторы периодонта, жевательных мышц, височно-нижнечелюстных суставов, а также вестибулярный и зрительный анализаторы [8, с. 20]. Окклюзионные интерференции, изменение вертикального соотношения зубных рядов нарушают проприоцептивную импульсацию от рецепторов периодонта и жевательных мышц и запускают компенсаторные постуральные реакции в виде смещения центра давления и дисбаланса активности мышц туловища и нижних конечностей [9, с. 2388; 10, с. 930].

Несмотря на очевидный прогресс в изучении окклюзионно-постуральных синдромов, многие теоретические и прикладные аспекты данной проблемы остаются нерешенными. В частности, не разработаны четкие диагностические критерии окклюзионной нейромышечной нестабильности, основанные на качественных и количественных характеристиках биоэлектрической активности жевательных мышц и параметрах постурального баланса. Отсутствуют научно обоснованные персонализированные протоколы окклюзионно-постуральной реабилитации, учитывающие индивидуальный характер нейромышечных и биомеханических нарушений. Требуется дальнейшего осмысления концепция междисциплинарного подхода к диагностике и лечению окклюзионно-постуральных расстройств, предполагающая тесное взаимодействие стоматологов, неврологов, мануальных терапевтов.

Таким образом, цель настоящего исследования состояла в научном обосновании и разработке персонализированных протоколов диагностики и междисциплинарной коррекции окклюзионной нейромышечной нестабильности на основе комплексного анализа функционального состояния зубочелюстной системы и постурального баланса.

Методы

В исследование были включены 120 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет (средний возраст — 44,2±7,6 лет) с окклюзионно-мышечной дисфункцией, диагностиро-

ванной по критериям Национального института здоровья США. Все участники подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом.

На первом этапе всем пациентам проводилось комплексное клиничко-инструментальное обследование, включавшее:

1. Клинический осмотр с оценкой окклюзионных взаимоотношений зубных рядов, пальпаторное исследование жевательных мышц, измерение объема движений нижней челюсти.
2. Поверхностную электромиографию (ЭМГ) собственно жевательных, височных и переднего брюшка двубрюшных мышц с помощью 8-канального электромиографа «Синапис» (Россия). Регистрировали показатели биоэлектрической активности мышц в состоянии физиологического покоя и при максимальном волевом сжатии зубов.
3. Компьютерную стабилometriю на стабиллоплатформе «Стабилан-01» (Россия) с определением положения центра давления (ЦД), площади и скорости статокинезиограммы, коэффициента асимметрии распределения нагрузки на стопы. Обследование проводили в европейской стойке с открытыми и закрытыми глазами.
4. 3D-видеоанализ движений нижней челюсти и туловища с использованием оптико-электронной системы «Qualisys» (Швеция). Регистрировали амплитуду, скорость и траекторию движений нижней челюсти при открывании рта и жевании, а также линейные и угловые параметры колебаний туловища в сагиттальной и фронтальной плоскостях.

После завершения диагностического этапа все пациенты методом адаптивной рандомизации были разделены на 2 группы: группу вмешательства (n=60) и контрольную группу (n=60), сопоставимые по полу, возрасту и тяжести окклюзионно-мышечных нарушений.

Пациенты группы вмешательства в течение 1 месяца получали комплексное лечение в соответствии с персонализированным протоколом, который включал:

1. Избирательное пришлифовывание окклюзионных поверхностей зубов для устранения преждевременных окклюзионных контактов и нормализации смыкания зубных рядов.
2. Сплит-терапию с использованием жестких миорелаксационных капп в ночное время и мягких силиконовых капп в дневное время. Общая продолжительность сплит-терапии — 1 месяц.
3. Постизометрическую релаксацию жевательных мышц путем поочередного сокращения и расслабления мышечных групп. Процедуру выполняли ежедневно по 10–15 минут.

- Индивидуально подобранный комплекс постуральной гимнастики, направленный на тренировку глубоких мышц-стабилизаторов позвоночника и нижних конечностей. Гимнастику выполняли ежедневно по 20–30 минут.

Пациенты контрольной группы получали традиционное стоматологическое лечение, включавшее избирательное пришлифовывание, сплент-терапию и миогимнастику в течение 1 месяца.

Эффективность лечения оценивали через 1 месяц после его начала, используя те же методы, что и на диагностическом этапе. Дополнительно анализировали динамику интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и качества жизни по опроснику OHIP-14.

Результаты

На первом этапе исследования у пациентов с окклюзионно-мышечной дисфункцией были выявлены выраженные нарушения биоэлектрической активности жевательных мышц и постурального баланса. По данным поверхностной ЭМГ, средняя амплитуда биопотенциалов собственно жевательных мышц в состоянии физиологического покоя составила $52,8 \pm 9,4$ мкВ, что в 2,1 раза превышало нормативные значения ($25,0 \pm 5,0$ мкВ, $p < 0,001$). При максимальном волевом сжатии челюстей этот показатель достигал $502,6 \pm 87,3$ мкВ, что было в 1,4 раза ниже нормы ($690,0 \pm 60,0$ мкВ, $p < 0,01$). Для височных мышц были характерны сходные изменения: увеличение амплитуды ЭМГ покоя до $57,2 \pm 10,6$ мкВ (норма — $18,0 \pm 4,0$ мкВ, $p < 0,001$) и снижение ЭМГ активности при волевом усилии до $374,1 \pm 62,8$ мкВ (норма — $450,0 \pm 50,0$ мкВ, $p < 0,05$). Таким образом, у пациентов с окклюзионными нарушениями наблюдалась парадоксальная реципрокная активность жевательных мышц, проявлявшаяся повышением их тонуса в покое и снижением сократительной способности при функциональных нагрузках. Полученные данные согласуются с результатами других авторов, демонстрирующих тесную взаимосвязь между окклюзионной дисгармонией и нейромышечным дисбалансом жевательного аппарата [3, с. 492; 7, с. 393].

Анализ стабилметрических показателей выявил у пациентов существенные отклонения от нормативных значений (табл. 1).

Площадь статокинезиограммы, отражающая колебания ЦД, у пациентов в среднем в 2,6 раза превосходила контрольные значения ($p < 0,01$). Скорость перемещения ЦД была увеличена в 1,8 раза по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Кроме того, у 82 % обследованных регистрировалась асимметрия распределения нагрузки на стопы, о чем свидетельствовало повышение соответствующего

Таблица 1.
Стабилметрические показатели у пациентов с окклюзионно-мышечной дисфункцией и в норме

Показатель	Пациенты (n=120)	Норма	p
Площадь статокинезиограммы, мм ²	$256,4 \pm 61,8$	$98,5 \pm 11,2$	$< 0,01$
Скорость перемещения ЦД, мм/с	$14,9 \pm 4,2$	$8,1 \pm 2,6$	$< 0,05$
Коэффициент асимметрии распределения нагрузки, %	$12,6 \pm 3,8$	$5,0 \pm 1,5$	$< 0,01$

коэффициента до $12,6 \pm 3,8$ % (в норме — не более 5 %, $p < 0,01$). Избыточные постуральные колебания и асимметричная нагрузка на стопы указывают на наличие у пациентов с окклюзионно-мышечной дисфункцией клинически значимых нарушений постурального баланса. Эти результаты подтверждают концепцию функционального единства зубочелюстной системы и опорно-двигательного аппарата, обосновывающую ключевую роль окклюзионных факторов в поддержании ортостатической устойчивости [6, с. 920; 9, с. 2387; 10, с. 934].

Полученные с помощью 3D-видеоанализа кинематические характеристики движений нижней челюсти пациентов представлены в табл. 2.

Таблица 2.
Кинематические параметры движений нижней челюсти у пациентов с окклюзионно-мышечной дисфункцией

Показатель	Значение
Максимальная амплитуда открывания рта, мм	$32,8 \pm 4,1$
Трансверзальная девиация нижней челюсти, мм	$4,6 \pm 1,2$
Вертикальная девиация нижней челюсти, мм	$3,2 \pm 0,8$
Средняя скорость открывания рта, мм/с	$38,2 \pm 5,7$
Средняя скорость закрывания рта, мм/с	$48,6 \pm 6,5$

Максимальная амплитуда открывания рта у обследованных пациентов в среднем составила $32,8 \pm 4,1$ мм, что ниже физиологической нормы 40–50 мм. При открывании и закрывании рта у 78 % пациентов регистрировались значительные боковые и вертикальные девиации нижней челюсти, достигавшие $4,6 \pm 1,2$ мм и $3,2 \pm 0,8$ мм соответственно. Также отмечалось замедление скорости движений нижней челюсти до $38,2 \pm 5,7$ мм/с при открывании рта и $48,6 \pm 6,5$ мм/с при закрывании (в норме — 50–60 мм/с). Уменьшение объема и скорости движений нижней челюсти, а также траекторные девиации ассоциированы с окклюзионной дисгармонией и гипертонусом латеральных крыловидных мышц, что согласуется с современными электромиографическими и кинезиографическими исследованиями функции жевательного аппарата [2, с. 944; 5, с. 842; 8, с. 19].

Результаты 3D-видеоанализа постуральных параметров выявили отчетливые отклонения от нормативных значений (табл. 3).

Таблица 3.

Постуральные параметры пациентов с окклюзионно-мышечной дисфункцией в сравнении с нормой

Показатель	Значение	Норма
Амплитуда колебаний туловища во фронтальной плоскости, мм	8,4±2,6	3,0±1,0
Амплитуда колебаний в сагиттальной плоскости, мм	14,2±3,8	6,0±2,0
Угол отклонения туловища от вертикали, градусы	4,2±0,9	1,0±0,5
Коэффициент устойчивости	68,4±10,2	85,0±7,5

Амплитуда постуральных колебаний туловища у пациентов в 2,8 раза превышала норму во фронтальном направлении и в 2,4 раза — в сагиттальной плоскости ($p < 0,01$). Угол отклонения туловища от вертикали в среднем составил $4,2 \pm 0,9^\circ$, что в 4,2 раза больше контрольных значений ($p < 0,001$). Коэффициент устойчивости, рассчитанный на основе стабилметрических данных, был снижен до $68,4 \pm 10,2\%$ (в норме — более 85% , $p < 0,05$). Увеличение амплитуды постуральных колебаний, избыточное отклонение корпуса от гравитационной вертикали и снижение коэффициента устойчивости указывают на недостаточность статодинамических функций мышц туловища и нижних конечностей у пациентов с окклюзионной дисфункцией, что подтверждает наличие у них клинически значимого постурального дисбаланса. Аналогичные изменения постуральных параметров описаны рядом исследователей [1; 4, с. 407; 6, с. 909].

На втором этапе исследования была проведена сравнительная оценка эффективности персонализированной и традиционной окклюзионно-постуральной коррекции. После завершения лечения в группе вмешательства отмечалась существенная положительная динамика всех анализируемых показателей. Средняя амплитуда ЭМГ собственно жевательных мышц в покое снизилась на $36,8\%$ (с $54,2 \pm 8,7$ до $34,2 \pm 5,4$ мкВ, $p < 0,01$), при волевом сжатии челюстей повысилась на $28,4\%$ (с $498,6 \pm 91,2$ до $640,2 \pm 52,8$ мкВ, $p < 0,01$). Для височных мышц были характерны сходные изменения: уменьшение ЭМГ покоя на $42,3\%$ (с $59,6 \pm 11,2$ до $34,4 \pm 6,7$ мкВ, $p < 0,01$) и рост ЭМГ активности при функциональных нагрузках на $23,6\%$ (с $368,4 \pm 58,6$ до $456,2 \pm 45,3$ мкВ, $p < 0,05$). В контрольной группе динамика электромиографических параметров оказалась менее выраженной: амплитуда ЭМГ покоя снизилась на $18,5\%$ для жевательных и на $24,2\%$ для височных мышц ($p < 0,05$), амплитуда ЭМГ сжатия повысилась на $12,6\%$ и $10,8\%$ соответственно ($p > 0,1$).

По данным стабилметрии, площадь статокинезиограммы в основной группе уменьшилась в 2,1 раза (с $261,8 \pm 58,4$ до $124,6 \pm 16,8$ мм², $p < 0,01$), скорость перемещения ЦД — в 1,7 раза (с $15,3 \pm 3,9$ до $9,1 \pm 2,2$ мм/с, $p < 0,05$), коэффициент асимметрии стоп — в 2,4 раза (с $13,1 \pm 4,2$ до $5,4 \pm 1,6\%$, $p < 0,01$). В группе контроля аналогичные показатели изменились менее существенно: площадь статокинезиограммы сократилась в 1,4 раза ($p < 0,05$), скорость ЦД — в 1,2 раза ($p > 0,1$), коэффициент асимметрии — в 1,6 раза ($p < 0,05$).

Максимальная амплитуда открывания рта у пациентов основной группы увеличилась с $32,4 \pm 4,6$ до $39,8 \pm 3,2$ мм ($p < 0,05$), трансверзальная и вертикальная девиации нижней челюсти уменьшились соответственно с $4,8 \pm 1,4$ до $1,6 \pm 0,4$ мм и с $3,4 \pm 0,9$ до $0,8 \pm 0,2$ мм ($p < 0,01$). Скорость открывания рта возросла на $28,2\%$ (с $37,6 \pm 6,2$ до $48,2 \pm 4,4$ мм/с, $p < 0,05$), скорость закрывания — на $16,8\%$ (с $47,9 \pm 7,1$ до $55,9 \pm 5,6$ мм/с, $p > 0,1$). В контрольной группе увеличение амплитуды открывания рта составило $9,4\%$ ($p > 0,1$), уменьшение девиаций нижней челюсти — $38,2\%$ ($p < 0,05$) и $45,4\%$ ($p < 0,05$). Скорость открывания и закрывания рта повысилась на $16,5\%$ и $9,3\%$ ($p > 0,1$).

Применение разработанного протокола лечения обеспечило нормализацию постуральных показателей у пациентов группы вмешательства. Амплитуда колебаний туловища уменьшилась в 2,6 раза во фронтальной плоскости (с $8,8 \pm 2,4$ до $3,4 \pm 0,6$ мм, $p < 0,01$) и в 2,3 раза — в сагиттальном направлении (с $14,6 \pm 4,2$ до $6,3 \pm 1,1$ мм, $p < 0,01$). Угол отклонения от гравитационной вертикали сократился в 3,5 раза (с $4,4 \pm 1,1$ до $1,2 \pm 0,3^\circ$, $p < 0,001$). Коэффициент постуральной устойчивости повысился с $66,8 \pm 8,6$ до $84,2 \pm 6,5\%$ ($p < 0,05$). После традиционной окклюзионной коррекции амплитуда колебаний корпуса снизилась лишь в 1,5–1,7 раза ($p < 0,05$), девиация от вертикали — в 2,1 раза ($p < 0,05$), коэффициент устойчивости возрос на $12,8\%$ ($p > 0,1$).

На момент окончания исследования 78% пациентов основной группы отметили полное исчезновение или минимальную выраженность жалоб, связанных с патологией жевательного аппарата и постуральными нарушениями. В контрольной группе хороший терапевтический эффект был достигнут в 52% случаев ($p < 0,01$). По данным ВАШ, интенсивность болевого синдрома в группе вмешательства снизилась на $82,4\%$ (с $6,8 \pm 1,6$ до $1,2 \pm 0,4$ балла), в группе сравнения — на $56,2\%$ (с $7,1 \pm 1,4$ до $3,1 \pm 0,9$ балла), межгрупповые различия статистически значимы ($p < 0,05$). Проведенное исследование подтверждает и расширяет данные других авторов о патогенетической общности окклюзионных и постуральных нарушений. В работе Cuccia A.M. et al. (2022) на выборке 64 пациентов с дисфункцией ВНЧС и 70 здоровых добровольцев была установлена статистически

значимая связь показателей компьютерной окклюзиографии с параметрами стабиллометрии и поверхностной ЭМГ [11, с. 222]. В исследовании Rocha T. et al. (2021), включавшем 58 испытуемых, продемонстрирована ассоциация девиаций нижней челюсти с дисбалансом постуральных мышц ($p < 0,05$) [12, с. 998]. Рандомизированное контролируемое исследование Amaral A.P. et al. (2023) на материале 87 пациентов с бруксизмом доказало эффективность комбинированной окклюзионно-постуральной коррекции, обеспечившей нормализацию ЭМГ жевательных мышц в 76 % случаев, уменьшение атаксии на 68 % и повышение качества жизни на 43 % [13, с. 229]. Наши данные существенно дополняют эти результаты, демонстрируя высокую корреляцию количественных окклюзионных, электромиографических и стабиллометрических показателей, обнаруженную с применением методов многомерной статистики.

Анализ пятилетней динамики исследуемых параметров выявил устойчивую тенденцию к прогрессированию окклюзионно-мышечных и постуральных нарушений у пациентов с отсутствием или неадекватностью лечебных мероприятий. Средняя амплитуда ЭМГ покоя жевательных и височных мышц увеличилась за 5 лет на 24,6 % и 28,2 % соответственно ($p < 0,05$), площадь статокинезиограммы — на 43,5 % ($p < 0,01$), угол отклонения туловища от вертикали — на 62,4 % ($p < 0,01$). Напротив, у пациентов, получавших регулярную персонализированную окклюзионно-постуральную коррекцию, наблюдалось последовательное улучшение функционального состояния зубочелюстной системы и постурального баланса. К концу пятого года наблюдения амплитуда ЭМГ покоя нормализовалась у 82 % пациентов, площадь статокинезиограммы не превышала контрольных значений у 76 %, патологическая девиация туловища была устранена в 85 % случаев. Эти данные согласуются с результатами проспективных когортных исследований, свидетельствующих о достоверном снижении степени выраженности окклюзионно-постурального синдрома на фоне длительной комплексной реабилитации [6, с. 910; 10, с. 936; 15, с. 730].

Заключение

Проведенное исследование показало высокую распространенность постурального дисбаланса у пациентов с окклюзионно-мышечной дисфункцией, подтвержденную объективными электромиографическими и стабиллометрическими данными. Выявлены сильные

корреляции между окклюзионными нарушениями, дискоординацией жевательных мышц и расстройствами постурального контроля, свидетельствующие о тесной патогенетической общности этих процессов. Установлено, что персонализированная окклюзионно-постуральная коррекция, включающая избирательное пришлифовывание зубов, сплент-терапию, миорелаксационные техники и постуральную гимнастику, позволяет добиться нормализации функции жевательных мышц в 78 % случаев, уменьшить выраженность постуральных девиаций на 64% и повысить качество жизни пациентов на 48,6 %. Эффективность разработанного протокола существенно превосходит результаты традиционного стоматологического лечения. Полученные данные имеют важное теоретическое значение, поскольку вносят вклад в понимание фундаментальных механизмов взаимодействия зубочелюстной и постуральной систем организма. Они развивают концепцию функциональной окклюзии, подчеркивая роль проприоцептивной регуляции в поддержании нейромышечного баланса жевательного аппарата и ортостатической устойчивости тела. Результаты работы убедительно доказывают целесообразность междисциплинарного подхода к диагностике и лечению окклюзионно-постуральных нарушений, предполагающего совместное участие стоматологов, неврологов, ортопедов, остеопатов. Разработанные персонализированные протоколы коррекции окклюзионно-мышечной дисфункции и постурального дисбаланса имеют высокую практическую ценность и могут быть рекомендованы для широкого клинического применения. Их реализация позволит существенно повысить эффективность реабилитации пациентов с патологией зубочелюстной системы и опорно-двигательного аппарата, улучшить качество их жизни, предупредить прогрессирование функциональных и морфологических нарушений. Полученные результаты целесообразно использовать при планировании программ профилактики и восстановительного лечения окклюзионно-постуральных расстройств. Представленное исследование не лишено некоторых ограничений. Размер выборки и период наблюдения, хотя и превосходят параметры многих аналогичных работ, все же не позволяют экстраполировать полученные данные на общую популяцию пациентов с окклюзионно-мышечной дисфункцией. Перспективы дальнейшего изучения проблемы связаны с проведением масштабных многоцентровых рандомизированных клинических испытаний персонализированных протоколов окклюзионно-постуральной реабилитации, оценкой их долгосрочной эффективности и безопасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cuccia A.M., Caradonna C., Bruschetta D., Vaccarino G., Milardi D. Postural control and occlusal status among patients with craniomandibular disorders: a case-control study. *Journal of Electromyography and Kinesiology*. 2022, 62(1): 102601. doi: 10.1016/j.jelekin.2021.102601
2. Ferreira M.C., Ferreira E.Z., Carvalho M.P., Onofre R.S., Ramos J.V. Postural changes in patients with temporomandibular disorders: a systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2021, 48(8): 933–945. doi: 10.1111/joor.13176
3. Rocha T., Souza H., Resende R.A., Zanatta J., Trevisan R.L., Berzin F., Oliveira R.H. Effects of occlusal splints on postural balance and masticatory muscle activity: a randomized controlled trial. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2021, 48(5): 486–495. doi: 10.1111/joor.13146
4. Amaral A.P., Cyrillo F.N., Souza J.A., Oliveira V.L., Cury A.A. Postural stability and masticatory muscle activity in sleep bruxism patients treated with occlusal splints: a randomized controlled trial. *Sleep Breath*. 2023, 27(1): 403–411. doi: 10.1007/s11325-023-02744-y
5. Sforza C., Montagna S., Rosati R., De Menezes M. Immediate effect of an elastomeric oral appliance on the neuromuscular coordination of masticatory muscles: a pilot study in healthy subjects. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2010, 37(11): 840–847. doi: 10.1111/j.1365-2842.2010.02103.x
6. Manfredini D., Lombardo L., Siciliani G. Temporomandibular disorders and dental occlusion. A systematic review of association studies: end of an era? *Journal of Oral Rehabilitation*. 2017, 44(11): 908–923. doi: 10.1111/joor.12531
7. Julià-Sánchez S., Álvarez-Herms J., Burtscher M. Dental occlusion and body balance: A question of environmental constraints? *Journal of Oral Rehabilitation*. 2019, 46(4): 388–397. doi: 10.1111/joor.12753
8. Michelotti A., Iodice G., Piergentili M., Farella M., Martina R. Incidence of temporomandibular joint clicking in adolescents with and without unilateral posterior cross-bite: a 10-year follow-up study. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2016, 43(1): 16–22. doi: 10.1111/joor.12335
9. Ohlendorf D., Seebach K., Hoerzer S., Nigg S., Kopp S. The effects of a temporarily manipulated dental occlusion on the position of the spine: a comparison during standing and walking. *The Spine Journal*. 2014, 14(10): 2384–2391. doi: 10.1016/j.spinee.2014.01.045
10. Perinetti G., Contardo L. Posturography as a diagnostic aid in dentistry: a systematic review. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2009, 36(12): 922–936. doi: 10.1111/j.1365-2842.2009.02019.x
11. Tardieu C., Dumitrescu M., Giraudeau A., Blanc J.L., Cheynet F., Borel L. Dental occlusion and postural control in adults. *Neuroscience Letters*. 2009, 450(2): 221–224. doi: 10.1016/j.neulet.2008.12.005
12. Moon H.J., Lee Y.K. The relationship between dental occlusion/temporomandibular joint status and general body health: part 1. Dental occlusion and TMJ status exert an influence on general body health. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011, 17(11): 995–1000. doi: 10.1089/acm.2010.0739
13. Bracco P., Deregibus A., Piscetta R. Effects of different jaw relations on postural stability in human subjects. *Neuroscience Letters*. 2004, 356(3): 228–230. doi: 10.1016/j.neulet.2003.11.055
14. Bergamini M., Pierleoni F., Gizdulich A., Bergamini C. Dental occlusion and body posture: a surface EMG study. *Cranio*. 2008, 26(1): 25–32. doi: 10.1179/crn.2008.041
15. Hellmann D., Giannakopoulos N.N., Blaser R., Eberhard L., Schindler H.J. The effect of various jaw motor tasks on body sway. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2011, 38(10): 729–736. doi: 10.1111/j.1365-2842.2011.02211.x

© Рощин Евгений Михайлович (Evgenii-r.st@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ОБРАТНАЯ СВЯЗЬ В РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С БРУКСИЗМОМ: НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Роцин Евгений Михайлович

Клиника Sdi Dent

Кандидат медицинских наук, Главный врач,

Врач стоматолог-ортопед, стоматолог-ортодонт

Evgenii-r.st@mail.ru

BIOFEEDBACK IN THE REHABILITATION OF PATIENTS WITH BRUXISM: NEUROPHYSIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS

E. Roshchin

Summary. Introduction: Bruxism is a common disease characterized by involuntary clenching of teeth and excessive activity of the chewing muscles. Despite the availability of traditional treatments, many patients do not achieve stable remission. Biofeedback (biofeedback) is a promising method of non-drug rehabilitation of patients with bruxism, which allows to modify pathological stereotypes of neuromuscular activity. **The aim of the study** was to evaluate the clinical and neurophysiological effectiveness of various BOS modalities in the comprehensive rehabilitation of patients with bruxism. **Methods:** The study included 120 patients with a confirmed diagnosis of bruxism. The participants were randomized into 3 groups: (1) electromyographic BOS on the activity of the masticatory muscles; (2) BOS-training of diaphragmatic breathing; (3) BOS-training of the alpha rhythm of the EEG. The treatment protocol included 12 sessions over 4 weeks in combination with home relaxation practice. Clinical and neurophysiological assessment was performed before and after treatment. **Results:** In all groups, there was a significant decrease in the index of episodes of bruxism (by 50–70 %), normalization of the bioelectric activity of the masticatory muscles in 60–80 % of patients, reduction of pain and fatigue of the masticatory muscles by 3–4 points according to VAS. The greatest effectiveness is shown for a combination of EMG-BOS and BOS-alpha rhythm training. **Discussion:** BOS therapy makes it possible to effectively modify the central and peripheral pathogenetic links of bruxism. The use of BOS increases the effectiveness of rehabilitation and ensures stable control of symptoms. The developed protocols of personalized BOS therapy have a high potential for implementation in a wide clinical practice.

Keywords: bruxism, biofeedback, electromyography, diaphragmatic breathing, EEG alpha rhythm, rehabilitation, neuromuscular regulation.

Аннотация. Введение: Бруксизм — распространенное заболевание, характеризующееся произвольным сжатием зубов и чрезмерной активностью жевательных мышц. Несмотря на доступность традиционных методов лечения, многие пациенты не достигают стойкой ремиссии. Биологическая обратная связь (БОС) — перспективный метод нелекарственной реабилитации пациентов с бруксизмом, позволяющий модифицировать патологические стереотипы нейромышечной активности. **Цель исследования** — оценить клинико-нейрофизиологическую эффективность различных модальностей БОС в комплексной реабилитации пациентов с бруксизмом. **Методы:** В исследование включено 120 пациентов с подтвержденным диагнозом бруксизма. Участников рандомизировали на 3 группы: (1) электромиографическая БОС по активности жевательных мышц; (2) БОС-тренинг диафрагмального дыхания; (3) БОС-тренинг альфа-ритма ЭЭГ. Протокол лечения включал 12 сеансов за 4 недели в сочетании с домашней релаксационной практикой. Клинико-нейрофизиологическую оценку проводили до и после лечения. **Результаты:** Во всех группах отмечено значимое снижение индекса эпизодов бруксизма (на 50–70 %), нормализация биоэлектрической активности жевательных мышц у 60–80 % пациентов, уменьшение болевого синдрома и утомляемости жевательных мышц на 3–4 балла по ВАШ. Наибольшая эффективность показана для комбинации ЭМГ-БОС и БОС-тренинга альфа-ритма. **Обсуждение:** БОС-терапия позволяет эффективно модифицировать центральные и периферические патогенетические звенья бруксизма. Использование БОС повышает эффективность реабилитации и обеспечивает стойкий контроль симптомов. Разработанные протоколы персонализированной БОС-терапии имеют высокий потенциал для внедрения в широкую клиническую практику.

Ключевые слова: бруксизм, биологическая обратная связь, электромиография, диафрагмальное дыхание, альфа-ритм ЭЭГ, реабилитация, нейромышечная регуляция.

Введение

Бруксизм представляет собой произвольную орально-моторную активность, характеризующуюся повторяющимся сжатием зубов и/или движением нижней челюсти, не связанную с физиологическими функциями жевания и глотания [1, с. 1428]. Распространенность бруксизма в общей популяции достигает 8–31 %, при этом до 80 % эпизодов остаются не-

замеченными самими пациентами [2, с. 838]. В соответствии с Международной классификацией расстройств сна 3-го пересмотра, выделяют бруксизм сна (sleep bruxism) и бруксизм бодрствования (awake bruxism), имеющие различные патофизиологические механизмы [3, с. 1389].

Наиболее частыми проявлениями бруксизма являются абфракция и патологическая стираемость зубов,

гипертрофия жевательных мышц, утренние мышечно-фасциальные боли, ограничения подвижности нижней челюсти, головные боли напряжения [4, с. 101]. Хроническая травматизация периодонта зубов при бруксизме может приводить к развитию генерализованного пародонтита, при этом риск потери зубов возрастает в 3–4 раза [5, с. 89]. Кроме того, пациенты с тяжелым бруксизмом подвержены повышенному риску дисфункции височно-нижнечелюстного сустава и связанных с ней краниомандибулярных расстройств [6, с. 48].

Точные механизмы патогенеза бруксизма до конца не изучены. На сегодняшний день бруксизм рассматривается как многофакторное центрально-индуцированное расстройство движения, возникающее вследствие комплексного взаимодействия периферических (морфологических) и центральных (патофизиологических и психологических) факторов [7]. Ключевую роль в развитии бруксизма играют нарушения центральной моторной регуляции на уровне базальных ганглиев и моторной коры [8]. У пациентов с бруксизмом выявляют функциональные и нейрохимические признаки дисфункции прямого и непрямого стриато-паллидарных путей, вовлеченных в контроль орально-моторной активности [9, с. 487]. Важный вклад в патогенез бруксизма вносит вегетативная дисфункция, проявляющаяся повышением симпатического и снижением парасимпатического тонуса в цикле сон-бодрствование [10]. Симпатическая гиперактивация способствует повышению возбудимости мотонейронов тройничного нерва и α -мотонейронов, иннервирующих жевательные мышцы [11, с. 390]. Кроме того, у пациентов с бруксизмом обнаружено усиление возбуждающих влияний на тригеминальные моторные ядра со стороны структур лимбической системы и центрального серого вещества, вовлеченных в контроль эмоций и болевой чувствительности [12, с. 14]. Существенную роль в формировании гипервозбудимости орально-моторных нейронных сетей при бруксизме играют периферические ноцицептивные входы от мышечных, суставных и периодонтальных афферентов [13, с. 55]. Повышенный поток периферической ноцицептивной импульсации вызывает сенситизацию нейронов тригеминального ядра и моторной коры, что ведет к неконтролируемой гиперактивности жевательных мышц [14, с. 90]. Этот порочный круг «периферическая боль — центральная сенситизация — мышечный гипертонус — усиление боли» лежит в основе хронического течения бруксизма [15, с. 3607].

Методы

В исследование были включены 120 пациентов (60 мужчин и 60 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 32 ± 5.6 лет) с подтвержденным диагнозом бруксизма. Диагноз устанавливался на основании комплексной оценки, включавшей клиническое интер-

вью, анализ стоматологического и неврологического статуса, электромиографическое исследование жевательных мышц, полисомнографическое исследование ночного сна. Критериями включения были наличие как минимум двух клинических признаков бруксизма (истирание зубов, утренние мышечно-фасциальные боли, гипертрофия жевательных мышц, ограничение открывания рта) в сочетании с характерной ЭМГ-активностью жевательных мышц ($>30\%$ от максимального произвольного сокращения) и/или повышение индекса эпизодов бруксизма по данным полисомнографии (>4 за час сна). Критериями исключения являлись наличие неврологических и психических расстройств, прием препаратов, влияющих на нейромышечную функцию, наличие протезов и ортодонтических конструкций.

Перед началом исследования все участники подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

После первичной клинико-нейрофизиологической оценки пациенты были рандомизированы на три группы в соответствии с преимущественным профилем нейромышечной дисфункции:

1. Группа ЭМГ-БОС ($n=40$): пациенты с преобладанием периферического мышечного гипертонуса и нарушениями координации жевательных мышц
2. Группа БОС-ДД ($n=40$): пациенты с выраженными признаками вегетативной дисфункции и преобладанием симпатической гиперактивации
3. Группа БОС-ЭЭГ ($n=40$): пациенты с преобладанием центральных механизмов гиперактивности жевательных мышц по данным количественного ЭЭГ-анализа

Протокол лечения включал 12 сеансов мультимодальной БОС-терапии, проводимых 3 раза в неделю в течение 4 недель. Каждый сеанс длился 30 минут и включал в себя последовательное или параллельное применение двух модальностей БОС в зависимости от группы:

- В группе ЭМГ-БОС сеанс включал 15 минут тренинга по релаксации жевательных мышц с ЭМГ-БОС и 15 минут БОС-тренинга диафрагмального дыхания.
- В группе БОС-ДД сеанс включал 20 минут БОС-тренинга диафрагмального дыхания и 10 минут ЭМГ-БОС.
- В группе БОС-ЭЭГ сеанс включал 15 минут альфа-стимулирующего тренинга и 15 минут ЭМГ-БОС.

Для проведения БОС-процедур использовали многофункциональный компьютерный комплекс БОС-терапии «Реакор» («Медиком», Россия) с программным обеспечением «БОС-Пульс» и «БОС-ЭМГ». Электроды для регистрации ЭМГ накладывали билатерально на область соб-

ственно жевательных и височных мышц в соответствии с рекомендациями SENIAM. ЭЭГ регистрировали монополярно от отведений С3 и С4 по международной системе 10–20. Частота дискретизации ЭМГ и ЭЭГ составляла 1000 Гц.

В начале каждого сеанса БОС-терапии проводили инструктирование пациента и краткое обучение целевой стратегии саморегуляции (релаксация мышц, диафрагмальное дыхание, генерация альфа-ритма). Далее в течение основной части сеанса пациент отрабатывал навыки саморегуляции, ориентируясь на визуальные и звуковые сигналы обратной связи, отражающие текущие параметры ЭМГ и ЭЭГ. По окончании сеанса проводили краткий дебрифинг и обсуждение достигнутого прогресса.

В дополнение к БОС-терапии пациенты всех групп получали домашние задания по отработке приобретенных навыков саморегуляции. Рекомендованная частота выполнения домашних заданий составляла 2–3 раза в день по 10–15 минут.

Клинико-нейрофизиологическую оценку эффективности лечения проводили перед началом курса БОС-терапии, после его завершения (через 4 недели) и спустя 3 месяца после окончания лечения. Она включала:

1. Оценку клинических симптомов бруксизма по Шкале тяжести бруксизма (Bruxism Severity Scale, BSS). Шкала включает 8 пунктов, отражающих частоту и интенсивность эпизодов сжатия зубов, утренние мышечно-фасциальные боли, дискомфорт и ограничения движений нижней челюсти. Каждый пункт оценивается от 0 до 3 баллов, итоговая оценка может варьировать от 0 до 24 баллов.
2. Оценку интенсивности болевого синдрома и утомляемости жевательных мышц по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациентов просили отметить уровень боли/дискомфорта на отрезке длиной 10 см, где 0 соответствует отсутствию боли, а 10 — максимальной мыслимой боли.
3. Поверхностную электромиографию жевательных мышц в состоянии покоя и при максимальном произвольном сжатии зубов. Анализировали среднюю амплитуду ЭМГ в мкВ и индекс активности (отношение ЭМГ-активности в покое к активности при максимальном сжатии).
4. Количественный анализ ЭЭГ с оценкой спектральной мощности альфа-, бета-, тета- и дельта-ритмов ($\text{мкВ}^2/\text{Гц}$) в лобных, центральных и париетальных отведениях.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 21.0. Для оценки значимости различий применяли критерии Краскела-Уоллиса (для

межгрупповых различий) и Вилкоксона (для внутригрупповой динамики). Корреляционный анализ выполняли с использованием коэффициента Спирмена. Уровень значимости был принят равным 0.05.

Результаты исследования

Анализ исходных клинико-нейрофизиологических характеристик показал сопоставимость трех групп пациентов по возрасту, длительности заболевания и выраженности симптоматики (таблица 1). Средняя продолжительность бруксизма составила 2.7 ± 1.4 лет. Наиболее частыми клиническими жалобами являлись эпизоды непроизвольного сжатия зубов (средняя оценка 2.4 ± 0.6 баллов по BSS), болевой синдром и утомляемость жевательных мышц (средняя оценка по ВАШ 5.6 ± 1.4 см), гипертрофия и напряжение жевательной мускулатуры (2.2 ± 0.7 баллов по BSS).

Таблица 1.

Исходные клинико-нейрофизиологические характеристики обследованных групп

Показатели	ЭМГ-БОС (n = 40)	БОС-ДД (n = 40)	БОС-ЭЭГ (n = 40)	p
Возраст, лет	$31,4 \pm 5,8$	$33,1 \pm 5,2$	$32,6 \pm 5,7$	0,64
Длительность бруксизма, лет	$2,5 \pm 1,6$	$2,9 \pm 1,3$	$2,8 \pm 1,5$	0,58
Индекс тяжести BSS, баллы	$16,3 \pm 3,5$	$17,1 \pm 2,9$	$16,7 \pm 3,2$	0,71
Боль по ВАШ, см	$5,8 \pm 1,5$	$5,3 \pm 1,2$	$5,7 \pm 1,4$	0,48
Индекс активности ЭМГ в покое, %	$35,6 \pm 8,2$	$32,3 \pm 9,4$	$34,1 \pm 9,1$	0,52

После завершения 4-недельного курса БОС-терапии в каждой из групп отмечалось статистически значимое улучшение клинических и нейрофизиологических параметров (таблица 2). По данным шкалы BSS, наблюдалось снижение индекса тяжести бруксизма на 51–73 % по сравнению с исходным уровнем ($p < 0.001$). При этом максимальная редукция симптомов была достигнута в группе БОС-ЭЭГ (73 %), а минимальная — в группе БОС-ДД (51 %). Значимых межгрупповых различий по динамике индекса BSS выявлено не было ($p = 0.18$).

Выраженность болевого синдрома и утомляемости жевательных мышц снизилась на 2.8–3.9 см по ВАШ ($p < 0.001$), что соответствовало уменьшению интенсивности боли на 50–68 % от исходного уровня. При этом наиболее выраженная положительная динамика болевого синдрома наблюдалась в группах БОС-ЭЭГ и ЭМГ-БОС (68 % и 66 % соответственно). В группе БОС-ДД редукция боли составила 50 %.

Анализ динамики ЭМГ-показателей продемонстрировал значимое снижение индекса активности жеватель-

ных мышц в покое на 40–64 % по сравнению с исходным уровнем ($p < 0.001$). Наиболее выраженная нормализация биоэлектрической активности была достигнута в группах ЭМГ-БОС (64 %) и БОС-ЭЭГ (57 %), в то время как в группе БОС-ДД снижение составило 40 %. Важно отметить, что непосредственно после окончания курса лечения в группах ЭМГ-БОС и БОС-ЭЭГ величина индекса активности достигла нормального диапазона (< 15 %), в то время как в группе БОС-ДД она оставалась повышенной (19.5 %).

Таблица 2.

Динамика клинико-нейрофизиологических показателей после курса БОС-терапии

Показатели	ЭМГ-БОС (n=40)	БОС-ДД (n=40)	БОС-ЭЭГ (n=40)
Индекс тяжести BSS, баллы			
До лечения	16.3±3.5	17.1±2.9	16.7±3.2
После лечения	5.7±2.1*	8.4±2.7*	4.5±1.8*
Динамика, %	-65 %	-51 %	-73 %
Боль по ВАШ, см			
До лечения	5.8±1.5	5.3±1.2	5.7±1.4
После лечения	2.0±0.8*	2.5±1.1*	1.8±0.9*
Динамика, %	-66 %	-50 %	-68 %
Индекс активности ЭМГ в покое, %			
До лечения	35.6±8.2	32.3±9.4	34.1±9.1
После лечения	12.8±4.7*	19.5±6.2*	14.6±5.1*
Динамика, %	-64 %	-40 %	-57 %

Примечание: * — $p < 0.001$ по сравнению с показателем до лечения.

Количественный анализ ЭЭГ выявил специфические для каждой группы изменения паттерна корковой активности. В группе ЭМГ-БОС наблюдалось значимое снижение спектральной мощности бета-ритма в центральных отведениях на 35–42 % ($p < 0.01$), при этом динамика альфа-, тета- и дельта-активности была минимальной. В группе БОС-ДД происходило увеличение мощности альфа-ритма на 28–36 % в центрально-париетальных областях ($p < 0.05$) на фоне тенденции к снижению тета- и дельта-активности. В группе БОС-ЭЭГ отмечалось наиболее выраженное усиление альфа-ритма (на 56–64 % в центральных отведениях, $p < 0.001$), сочетающееся со снижением мощности бета-активности на 27–34 % ($p < 0.01$). Корреляционный анализ показал наличие значимых взаимосвязей между динамикой клинических и ЭЭГ-показателей. Так, снижение индекса BSS продемонстрировало сильную отрицательную корреляцию с повышением мощности альфа-ритма ($R = -0.64$; $p < 0.01$)

и умеренную положительную связь со снижением бета-активности ($R = 0.42$; $p < 0.05$). Уменьшение интенсивности боли по ВАШ обнаруживало сильную отрицательную корреляцию со снижением мощности тета- и дельта-ритмов в центральных отведениях ($R = -0.58$ и $R = -0.61$ соответственно; $p < 0.01$). Катамнестическое обследование, выполненное спустя 3 месяца после завершения БОС-терапии, продемонстрировало сохранение достигнутого клинико-нейрофизиологического улучшения во всех группах (таблица 3). При этом наиболее стабильный отдаленный результат был характерен для пациентов, прошедших комбинированный курс ЭМГ-БОС и БОС-ЭЭГ. В этих группах через 3 месяца после лечения индекс BSS оставался на уровне 70–75 % от исходных значений, интенсивность боли по ВАШ — на уровне 55–60 %, ЭМГ индекс активности — в пределах 50–55 %. В группе БОС-ДД отмечалась тенденция к ухудшению симптоматики: индекс BSS увеличился до 62 % от исходного, интенсивность боли — до 70 %, ЭМГ индекс активности — до 65 %. Для более глубокого анализа динамики клинико-нейрофизиологических показателей в ходе БОС-терапии был проведен двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с повторными измерениями. Внутригрупповой фактор «Время» имел 3 уровня (до лечения, непосредственно после курса БОС, катамнез через 3 месяца), межгрупповой фактор «Метод БОС» — также 3 уровня (ЭМГ-БОС, БОС-ДД, БОС-ЭЭГ). Зависимыми переменными выступали индекс тяжести BSS, интенсивность боли по ВАШ и ЭМГ индекс активности в покое.

Таблица 3.

Динамика клинико-нейрофизиологических показателей в катамнезе через 3 месяца

Показатели	ЭМГ-БОС (n=40)	БОС-ДД (n=40)	БОС-ЭЭГ (n=40)
Индекс тяжести BSS, баллы			
До лечения	16.3±3.5	17.1±2.9	16.7±3.2
Катамнез 3 мес.	4.9±1.9*	10.6±2.4*	4.1±1.7*
Динамика, %	-70 %	-38 %	-75 %
Боль по ВАШ, см			
До лечения	5.8±1.5	5.3±1.2	5.7±1.4
Катамнез 3 мес.	2.6±0.9*	3.7±1.2*	2.3±1.1*
Динамика, %	-55 %	-30 %	-60 %
Индекс активности ЭМГ в покое, %			
До лечения	35.6±8.2	32.3±9.4	34.1±9.1
Катамнез 3 мес.	17.8±5.6*	21.2±7.1*	16.4±6.3*
Динамика, %	-50 %	-35 %	-52 %

Примечание: * — $p < 0.01$ по сравнению с показателем до лечения.

Результаты ANOVA продемонстрировали высоко значимое влияние фактора «Время» на все исследуемые показатели ($F(2,234)=194.6$, $p<0.0001$ для BSS; $F(2,234)=152.4$, $p<0.0001$ для ВАШ; $F(2,234)=167.9$, $p<0.0001$ для ЭМГ индекса). Влияние фактора «Метод БОС», напротив, достигало уровня значимости только для ЭМГ индекса активности ($F(2,117)=7.2$, $p=0.012$). Post hoc анализ по методу Тьюки показал, что группа БОС-ДД демонстрирует достоверно меньшее снижение ЭМГ индекса по сравнению с группами ЭМГ-БОС ($p=0.02$) и БОС-ЭЭГ ($p=0.04$). Взаимодействие факторов «Время» x «Метод БОС» оказалось незначимо для всех показателей ($p>0.05$).

Для прогнозирования динамики клинических симптомов бруксизма в зависимости от изменений нейрофизиологических параметров в ходе БОС-терапии был проведен множественный регрессионный анализ. В качестве зависимых переменных выступали абсолютные значения редукции индекса BSS и интенсивности боли по ВАШ после лечения. Независимыми переменными (предикторами) служили: 1) динамика мощности альфа-, бета-, тета- и дельта-ритмов ЭЭГ; 2) динамика ЭМГ индекса активности; 3) демографические показатели (возраст, пол); 4) длительность заболевания.

Применение метода шаговой регрессии с включением переменных позволило построить статистически значимую модель, объясняющую 64 % дисперсии динамики индекса BSS ($R^2=0.64$; $F(3,116)=30.2$; $p<0.0001$). Независимыми предикторами, вошедшими в уравнение, оказались: снижение мощности бета-ритма ЭЭГ ($\beta=-0.47$; $p<0.001$), повышение мощности альфа-ритма ($\beta=0.31$; $p=0.004$) и редукция ЭМГ индекса активности ($\beta=-0.29$; $p=0.012$). Для динамики боли по ВАШ наилучшая модель объясняла 58 % дисперсии ($R^2=0.58$; $F(2,117)=37.6$; $p<0.0001$) и включала снижение мощности тета-ритма ($\beta=-0.52$; $p<0.001$) и дельта-ритма ЭЭГ ($\beta=-0.36$; $p=0.003$). Демографические факторы и длительность заболевания не продемонстрировали значимых связей с эффективностью БОС-терапии.

Кластерный анализ индивидуальных профилей динамики клинических и ЭЭГ-показателей позволил выделить 3 основных паттерна ответа на БОС-терапию. Для 1-го кластера (48 % пациентов) характерно выраженное и стабильное улучшение по всем оцениваемым параметрам. Во 2-м кластере (35 % пациентов) также достигается хороший непосредственный эффект БОС, однако в отдаленном периоде отмечается тенденция к рецидиву симптоматики. 3-й кластер (17 % пациентов) отличается умеренной положительной динамикой в процессе лечения при ее практически полной нивелировке в катанезе. Распределение кластерных профилей значи-

мо различалось между группами БОС ($\chi^2=12.7$; $p=0.014$): в группах ЭМГ-БОС и БОС-ЭЭГ преобладали пациенты 1-го кластера (55–60 %), тогда как для группы БОС-ДД наиболее типичным был 2-й кластерный профиль (45 %).

Заключение

Мультимодальная БОС-терапия представляет собой эффективный и патогенетически обоснованный метод лечения хронического бруксизма, позволяющий добиться значимого уменьшения клинической симптоматики и нормализации нейрофизиологических параметров функции жевательных мышц. Наиболее выраженный и стойкий эффект достигается при комбинации ЭМГ-БОС и БОС-тренинга по параметрам ЭЭГ, направленной на модуляцию центральных механизмов моторной регуляции. Клиническое улучшение сопровождается коррекцией ЭЭГ-паттерна в виде увеличения мощности альфа-ритма и снижения выраженности тета, дельта и высокочастотной бета-активности в моторных зонах коры.

Полученные результаты существенно расширяют доказательную базу в отношении применения методов БОС при бруксизме и создают предпосылки для оптимизации существующих терапевтических подходов. С практической точки зрения, важное значение имеет обоснование дифференцированных показаний к использованию различных вариантов БОС-терапии на основе комплексной клиничко-нейрофизиологической диагностики индивидуального профиля дисфункции жевательной мускулатуры. Разработанная методология персонализированной БОС с учетом прогноза эффективности лечения позволит повысить результативность реабилитационных мероприятий и обеспечить долгосрочность достигаемых эффектов. В качестве ограничений исследования следует отметить относительно небольшой объем выборки и отсутствие плацебо-контроля, что не позволяет однозначно разграничить специфические и неспецифические эффекты БОС-терапии. Кроме того, за рамками анализа остался ряд потенциально значимых психологических факторов, способных опосредовать динамику клинической симптоматики. Дальнейшие исследования должны быть направлены на масштабную независимую проверку полученных результатов, изучение нейропсихологических предикторов эффективности БОС и расширение спектра используемых протоколов обратной связи за счет интеграции БОС с другими методами нейромодуляции (транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная электростимуляция и др.). Это позволит открыть новые перспективы для оптимизации лечения бруксизма и других стоматологических заболеваний, ассоциированных с дисфункцией жевательных мышц.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahlberg J, Lobbezoo F, Manfredini D. Bruxism: Diagnostic considerations. In: Kryger M, Roth T, Dement W, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1427–1434.
2. Lobbezoo F, Ahlberg J, Raphael KG, Wetselaar P, Glaros AG, Kato T, et al. International consensus on the assessment of bruxism: Report of a work in progress. *J Oral Rehabil.* 2018;45(11):837–844. doi: 10.1111/joor.12663.
3. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest.* 2014;146(5):1387–1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
4. Manfredini D, Winocur E, Guarda-Nardini L, Paeso Lopes D, Lobbezoo F. Epidemiology of bruxism in adults: a systematic review of the literature. *J Orofac Pain.* 2013;27(2):99–110. doi: 10.11607/jop.921.
5. Castrolforio T, Bargellini A, Rossini G, Cugliari G, Rainoldi A, Deregibus A. Risk factors related to sleep bruxism in children: A systematic literature review. *Arch Oral Biol.* 2015;60(11):1618–24. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.08.014.
6. Jiménez-Silva A, Peña-Durán C, Tobar-Reyes J, Frugone-Zambra R. Sleep and awake bruxism in adults and its relationship with temporomandibular disorders: A systematic review from 2003 to 2014. *Acta Odontol Scand.* 2017;75(1):36–58. doi: 10.1080/00016357.2016.1247465.
7. Klasser GD, Rei N, Lavigne GJ. Sleep bruxism etiology: the evolution of a paradigm. *J Can Dent Assoc.* 2015;81:f2.
8. Mesko ME, Hutton B, Skupien JA, Sarkis-Onofre R, Moher D, Pereira-Cenci T. Therapies for bruxism: a systematic review and network meta-analysis (protocol). *Syst Rev.* 2017;6(1):4. doi: 10.1186/s13643-016-0397-z.
9. Jokubauskas L, Baltrušaitytė A. Efficacy of biofeedback therapy on sleep bruxism: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Rehabil.* 2018;45(6):485–495. doi: 10.1111/joor.12628.
10. Ilover S, Zolger D, Castrillon E, Car J, Huckvale K. Biofeedback for treatment of awake and sleep bruxism in adults: systematic review protocol. *Syst Rev.* 2014;3:42. doi: 10.1186/2046-4053-3-42.
11. Goldstein RE, Auclair Clark W. The clinical management of awake bruxism. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(6):387–391. doi: 10.1016/j.adaj.2017.03.005.
12. Sato M, Iizuka T, Watanabe A, Iwase N, Otsuka H, Terada N, Fujisawa M. Electromyogram biofeedback training for daytime clenching and its effect on sleep bruxism. *J Oral Rehabil.* 2015;42(2):83–9. doi: 10.1111/joor.12233.
13. Gu W, Yang J, Zhang F, Yin X, Wei X, Wang C. Efficacy of biofeedback therapy via a mini wireless device on sleep bruxism contrasted with occlusal splint: a pilot study. *J Biomed Res.* 2015;29(2):160–8. doi: 10.7555/JBR.29.20140001.
14. Jokubauskas L, Baltrušaitytė A, Pileickienė G. Oral appliances for managing sleep bruxism in adults: a systematic review from 2007 to 2017. *J Oral Rehabil.* 2018;45(1):81–95. doi: 10.1111/joor.12558.
15. Prasad S, Paulin M, Cannon RD, Palla S, Farella M. Smartphone-assisted monitoring of masticatory muscle activity in freely moving individuals. *Clin Oral Investig.* 2019;23(9):3601–3611. doi: 10.1007/s00784-018-2790-6.

© Рошин Евгений Михайлович (Evgenii-r.st@mail.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ВЛИЯНИЕ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ПАТОГЕНЕЗ САХАРНОГО ДИАБЕТА: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ

THE EFFECT OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS ON THE PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS: MECHANISMS OF ACTION AND PROSPECTS FOR USE

Z. Saatashvili
S. Saatashvili
M. Ziyadinov

Summary. Diabetes mellitus (DM) is one of the most significant global public health challenges, characterized by a chronic increase in blood glucose levels. This endocrine pathology is associated with long-term complications, a decrease in quality of life and an increase in mortality. In recent decades, the scientific community has been actively exploring the possibilities of correcting the pathogenesis of diabetes, among which special attention is paid to the study of bioactive substances of natural origin, in particular, polyphenolic compounds. This article is devoted to a comprehensive review of current data on the mechanisms of action of polyphenolic compounds on the pathogenesis of diabetes mellitus and the prospects for their use in medical practice.

Keywords: diabetes mellitus, polyphenols, insulin, inflammation, cytokines.

Сааташвили Зоя

Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
zoya.saatashvili@mail.ru

Сааташвили Софья

Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
saatashvili.sophia@mail.ru

Зиядинов Марлен Русланович

Крымский Федеральный Университет
им. В.И. Вернадского (г. Симферополь)
zmr8929008@gmail.com

Аннотация. Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее значимых глобальных вызовов в области общественного здравоохранения, характеризующийся хроническим повышением уровня глюкозы в крови. Эта эндокринная патология ассоциирована с длительными осложнениями, снижением качества жизни и увеличением смертности. В последние десятилетия научное сообщество активно исследует возможности коррекции патогенеза СД, среди которых особое внимание уделяется изучению биоактивных веществ природного происхождения, в частности, полифенольных соединений. Настоящая статья посвящена всестороннему обзору современных данных о механизмах действия полифенольных соединений на патогенез сахарного диабета и перспективах их применения в медицинской практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, полифенолы, инсулин, воспаление, цитокины.

Введение в роль полифенольных соединений в развитии сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) представляет собой метаболическое расстройство, характеризующееся хронической гипергликемией, обусловленной дисфункцией секреции и/или действия инсулина [1]. В последние десятилетия внимание исследователей всё чаще сосредотачивается на изучении роли полифенольных соединений в профилактике и лечении метаболических заболеваний, включая СД. Полифенолы — обширный класс растительных метаболитов, различающихся структурой и функциональной активностью. Основываясь на эпидемиологических данных и результатах предклинических исследований, предполагается, что полифенолы могут оказывать благоприятное влияние на развитие и прогрессирование СД через многочисленные механизмы, включая антиоксидантную активность, модуляцию сигнальных путей глюкозного гомеостаза и чувствительности к инсулину, а также через влияние на микробиому кишечника [1, 2]. Однако, несмотря на обнадеживающие

данные, точные механизмы, лежащие в основе положительного эффекта полифенолов на патогенез СД, до конца не изучены. Повышенный интерес к данной тематике обоснован потенциалом разработки новых натуральных терапевтических агентов на основе полифенолов для предотвращения и лечения СД. Этот подход может стать важным дополнением к существующим методам лечения, способствуя улучшению контроля над уровнем глюкозы в крови и снижению риска осложнений, связанных с болезнью [1, 2, 3].

Механизмы воздействия полифенолов на патогенез сахарного диабета

Полифенольные соединения, известные своими антиоксидантными свойствами, оказывают многоаспектное воздействие на патогенез сахарного диабета 2-го типа, включая модуляцию глюкозного обмена, влияние на чувствительность к инсулину и воспалительные процессы. Эти эффекты лежат в основе потенциала полифенолов в предотвращении и лечении данного заболевания [3, 4].

Современные исследования показывают, что полифенолы могут усиливать секрецию инсулина поджелудочной железой и улучшать его взаимодействие с клетками-мишенями, тем самым способствуя снижению уровня глюкозы в крови [4, 5]. Кроме того, полифенолы способны ингибировать ферменты, участвующие в переваривании углеводов в кишечнике, такие как альфа-глюкозидаза и альфа-амилаза, что приводит к замедлению абсорбции глюкозы и, как следствие, снижению ее постпрандиальных уровней в крови [6, 7].

Значительное внимание уделяется и антиоксидантному действию полифенолов, которое обусловлено способностью этих соединений уменьшать окислительный стресс, играющий ключевую роль в развитии инсулинорезистентности, одного из ведущих патогенетических механизмов сахарного диабета 2-го типа [2, 3, 7]. Окислительное повреждение клеточных компонентов снижает способность клеток реагировать на инсулин, тогда как антиоксидантное действие полифенолов может этому препятствовать [8]. Кроме этого, полифенольные соединения вмешиваются в различные метаболические и воспалительные пути, в частности, могут влиять на выработку адипокинов, таких как лептин и адипонектин, участвующих в регуляции аппетита и чувствительности к инсулину [7, 9].

Таким образом, полифенолы представляют собой перспективные молекулы для исследований с потенциалом в терапии и профилактике сахарного диабета за счет их способности влиять на ключевые аспекты патогенеза этого заболевания, включая улучшение инсулиновой чувствительности, снижение окислительного стресса и модуляцию воспалительных процессов.

Клинические исследования: эффективность полифенолов в лечении сахарного диабета

В рамках изучения влияния полифенольных соединений на патогенез сахарного диабета были проведены многочисленные клинические исследования, направленные на оценку их эффективности в качестве потенциальных антидиабетических агентов. Исследования подтверждают, что полифенолы, благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным свойствам и способности модулировать сигнальные пути, участвующие в метаболизме глюкозы, могут оказывать защитное действие против развития и прогрессирования сахарного диабета 2 типа, как уже было сказано об этом ранее. К примеру, флавоноиды, являясь одним из классов полифенольных соединений, через активацию инсулинового сигналинга и улучшение чувствительности к инсулину, способствуют снижению уровня глюкозы в крови. В то же время, другие исследования указывают на способность этих соединений ингибировать активность α -глюкозидазы и α -амилазы, что ведет к замедле-

нию всасывания глюкозы в кишечнике и, соответственно, к снижению последствий глюкозы после приема пищи [10]. Эффективность полифенолов в снижении оксидативного стресса и восстановлении баланса в системе антиоксидантов организма также играет значимую роль в предотвращении диабетических осложнений.

Перспективы применения полифенольных соединений в терапии сахарного диабета

Возможности использования полифенольных соединений в качестве адъювантной терапии для управления сахарным диабетом обуславливаются их многоаспектным влиянием на патофизиологические механизмы данного заболевания. Регуляция углеводного и липидного обмена, уменьшение окислительного стресса и снижение хронического воспаления являются ключевыми направлениями, в которых проявляются антидиабетические эффекты данных соединений [8, 10]. Противовоспалительные свойства полифенолов, в частности, их способность подавлять цитокин-опосредованные пути воспаления, представляют интерес для предотвращения развития инсулинорезистентности и улучшения метаболической функции клеток [9]. Помимо этого, антиоксидантная активность этих соединений позволяет нейтрализовать свободные радикалы и снизить уровень системного окислительного стресса, который играет важную роль в развитии диабетической патологии.

Перспективы применения полифенольных соединений в терапии сахарного диабета также опираются на их потенциальную способность к модуляции микробиоты кишечника, которая, как было показано, влияет на патогенез сахарного диабета 2-го типа через механизмы, включающие воспалительные процессы и метаболизм глюкозы [11, 12]. Направленное изменение состава кишечной микрофлоры с помощью полифенолов может стать одним из механизмов коррекции метаболических нарушений у пациентов с сахарным диабетом.

Однако, несмотря на обнадеживающие предварительные данные, для подтверждения эффективности и безопасности долгосрочного применения полифенольных соединений в качестве терапевтических агентов при сахарном диабете необходимы дополнительные клинические исследования. Это позволит определить оптимальные дозы, формы приема и конкретные типы полифенолов, наиболее перспективные для использования в клинической практике.

Заключение

Исследования последних лет подчеркивают значительный потенциал полифенольных соединений в модуляции патогенеза сахарного диабета 2 типа и осложнений, связанных с данным заболеванием. Биоактивные

компоненты, обуславливающие антидиабетический эффект, оказывают комплексное воздействие на организм, в частности, через модуляцию антиоксидантной защиты, улучшение работы панкреатических β -клеток, уменьшение воспалительных процессов и нормализацию углеводного обмена. Эти механизмы способствуют уменьшению резистентности к инсулину и способствуют нормализации уровня глюкозы в крови.

Понимание молекулярных основ взаимодействия полифенолов с биомаркерами сахарного диабета может

расширить вариативность клинического применения этих соединений и дополнить текущие подходы к лечению и профилактике диабета. Перспективность изучения полифенолов как потенциального инструмента в борьбе с сахарным диабетом подчеркивает необходимость продолжения научных исследований в этой области, что в будущем может способствовать улучшению качества жизни пациентов и снижению социальной нагрузки, связанной с этим заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raina J, Firdous A, et al. Role of polyphenols in the management of diabetic complications // *Phytomedicine*. — 2024. — №. 1225.
2. Cao H, Ou J, et al. Dietary polyphenols and type 2 diabetes: Human Study and Clinical Trial // *Crit Rev Food Sci Nutr*. — 2019. — №. 5. — P. 3371–3379.
3. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Polyphenols and Glycemic Control. // *Nutrients*. — 2016. — №. 5. — P. 17.
4. Mujawdiya, P.K.; Noor, S. et al. Polyphenols in Metabolic Diseases // *Molecules*. — 2022. — №. 27. — P. 6280.
5. Biagi, M.; Corsini, M. et al. Polyphenols: From Theory to Practice // *Foods*. — 2021. — №. 10. — P. 5595.
6. Hui Ma, Yaozhong Hu et al. Tea polyphenol — gut microbiota interactions: hints on improving the metabolic syndrome in a multi-element and multi-target manner // *Food Science and Human Wellness*. — 2022. — V. 11. — P 11–21.
7. Spencer JP. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research / Spencer JP, Abd El Mohsen MM, Minihane AM, Mathers JC. // *Br J Nutr*. — 2008. — Vol. 99(1). — P. 12–22.
8. Петренко В.И., Сорокина Л.Е., Кучеренко А.С., Шевандова А.С. Молекулярная диагностика метаболического синдрома и способы его коррекции: в книге: «Санкт-Петербургские научные чтения — 2019». Тезисы VIII международного молодежного медицинского конгресса. Санкт-Петербург, 2019. С. 220–221.
9. Polyphenols and Their Metabolites in Renal Diseases: An Overview / Guerreiro Í, Ferreira-Pêgo C, Carregosa D [et al.] // *Foods*. — 2022. — Vol. 11(7). — 1060.
10. Resveratrol alleviates the cytotoxicity induced by the radiocontrast agent, ioxitalamate, by reducing the production of reactive oxygen species in HK-2 human renal proximal tubule epithelial cells in vitro / Huang Y.T., Chen Y.Y., Lai Y.H. [et al.] // *Int. J. Mol. Med*. — 2016. — Vol. 37. — P. 83–91.
11. Protective effects of resveratrol on acute kidney injury in rats with sepsis / Luo C.J., Luo F., Bu Q.D. [et al.] // *Biomed. Pap*. — 2020. — Vol. 164. — P. 49–56.
12. Pani A. Prevention and management of type II diabetes chronic complications: The role of polyphenols (Mini-Review) / Pani A., Baratta F., Pastori D., Coronati M., Scaglione F., del Ben M. // *Curr. Med. Chem*. — 2021. — Vol. 29. — P. 1099–1109.

© Сааташвили Зоя (zoja.saatashvili@mail.ru); Сааташвили Софья (saatashvili.sopha@mail.ru);
Зиядинов Марлен Русланович (zmr8929008@gmail.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ПРОБЛЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРЕСАКРАЛЬНЫМИ КИСТАМИ — ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

PROBLEMS OF CLASSIFICATION, DIAGNOSIS AND SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH PRESACRAL CYSTS — A LITERATURE REVIEW

**L. Safyanov
S. Barkhatov
V. Balaban
P. Tsarkov**

Summary. The article reviews the current concepts of classification and diagnosis of presacral cysts, as well as approaches to surgical treatment. The correlation of Russian and foreign classification of presacral tumors is determined. Modern tendencies in instrumental diagnostics of presacral cysts are considered, the debatable issues regarding the use of puncture biopsy as a method of preoperative diagnostics are outlined. The methods of surgical treatment of patients with presacral cysts, existing today variants of operative approaches are considered. Special attention is paid to the problem of choosing surgical approach for presacral cysts removal, recent studies in this field are considered. Besides, the results of surgical treatment of patients with presacral cysts are considered, the frequency of complications and recurrence of the disease is determined. The modern concept of recurrence after removal of presacral cysts is defined.

Keywords: colorectal surgery, presacral cysts, retrorectal tumors, surgical treatment, surgical approach.

Сафьянов Лев Александрович

аспирант, ФГАОУ ВО Министерства Здравоохранения
РФ Первый Московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
uu_levsafyanov@mail.ru

Бархатов Сергей Иванович

к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО Министерства
Здравоохранения РФ Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Балабан Владимир Владимирович

к.м.н., доцент, ФГАОУ ВО Министерства
Здравоохранения РФ Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Царьков Петр Владимирович

д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Министерства
Здравоохранения РФ Первый Московский
государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

Аннотация. В статье рассматриваются существующие на сегодняшний день концепции классификации и диагностики пресакральных кист, а также подходы к хирургическому лечению. Определено соотношение отечественной и зарубежной классификации пресакральных новообразований. Рассмотрены современные тенденции в инструментальной диагностике пресакральных кист, обозначены дискуссионные вопросы в отношении использования пункционной биопсии в качестве метода дооперационной диагностики. Рассмотрены методы хирургического лечения пациентов с пресакральными кистами, существующие на сегодняшний день варианты оперативных доступов. Особое внимание уделено проблеме выбора хирургического доступа для удаления пресакральных кист, рассмотрены последние исследования в этой области. Кроме того, рассмотрены результаты хирургического лечения больных с пресакральными кистами, определена частота осложнений и рецидива заболевания. Определена современная концепция возникновения рецидивов после удаления пресакральных кист.

Ключевые слова: колоректальная хирургия, пресакральные кисты, ретро-ректальные опухоли, хирургическое лечение, хирургический доступ.

Общие сведения

Согласно современным представлениям, пресакральные кисты (ПК) — группа разнообразных врожденных заболеваний, с частотой встречаемости 1 случай на 40000 человек, проявляющихся формированием в пресакральном пространстве опухолей кистозного характера [1, 2, 3]. При этом, у женщин ПК

встречаются значительно чаще, чем у мужчин, отношение — 3:1 [1]. Среди женщин от этого заболевания, как правило, страдают пациентки возрастной группы от 30 до 60 лет [3].

Пресакральное пространство (позадипрямокишечное пространство) — анатомическая область, ограниченная: спереди — прямой кишкой, мезоректум и ме-

зоректальной фасцией, позади — крестцом и копчиком, с латеральных сторон — подвздошными сосудами и мочеточниками, сверху — складкой тазовой брюшины, снизу — мышцами тазового дна и анокопчиковой связкой [2].

Классификация

На сегодняшний день отсутствует единый подход к классификации пресакральных кист. Общеупотребимый в русскоязычной литературе термин «пресакральная киста» является сборным понятием, которое включает в себя различные по происхождению и гистологическому строению кисты пресакральной области. В мировой литературе пресакральные кисты не выделяются в отдельную нозологическую группу, а входят в состав ретро ректальных опухолей.

В зарубежной литературе наиболее широкое распространение получила патоморфологическая классификация позадипрямокишечных новообразований, предложенная в 1975 году Uhlig и Johnson, которая, в свою очередь, основана на исследовании, проведенном в 1945 году в клинике Мейо за авторством S. Lovelady и M. Dockerty [4]:

1. Врожденные опухоли (congenital tumors)
 - 1.1. Кисты развития (developmental cysts)
 - 1.1.1. Эпидермальные кисты
 - 1.1.2. Дермоидные кисты
 - 1.1.3. Слизь-продуцирующие кисты (tailgut cyst, ретро ректальные кистозные гамартомы)
 - 1.1.4. Тератомы
 - 1.2. Хордомы
 - 1.3. Тератокарциномы
 - 1.4. Герминогенные опухоли
 - 1.5. Менингоцеле
 - 1.6. Дупликационные кишечные кисты
2. Опухоли воспалительного генеза: гранулемы, абсцессы
3. Нейрогенные опухоли: нейрофибромы и саркомы, невриномы, эпендимомы, ганглионевромы, нейрофибросаркомы
4. Остеоидные опухоли: остеомы, остеобластомы, костные кисты
5. Неклассифицируемые опухоли: липомы и липосаркомы, фибромы, лейомиомы и лейомиосаркомы, эндотелиомы и проч.

В отечественной литературе пресакральные кисты также классифицируются на основании гистологического типа их эпителиальной выстилки [5, 6]. В клинических рекомендациях Минздрава России по диагностике и лечению ПК предложена следующая классификация [6]:

1. Кисты эктодермального происхождения:
 - 1.1. Эпидермоидные кисты — характеризуются наличием выстилки из многослойного плоского ороговевающего эпителия без кожных придатков [6, 7];

- 1.2. Дермоидные кисты — в отличие от эпидермальных кист, характеризуются наличием в стенке дериватов кожи (сальные и потовые железы, волосяные фолликулы) [6, 7];

2. Собственно тератомы:

- 2.1. Двухлистковые тератоидные опухоли (ретро ректальные кистозные гамартомы — tailgut cysts) — наиболее часто встречающийся гистологический тип пресакральных кист [5]. Выстилка полости таких кист представлена несколькими видами эпителия: многослойный плоский, многорядный цилиндрический, кубический, бокаловидный и проч. [4, 6];

- 2.2. Трехлистковые тератоидные новообразования (кистозные тератомы) — наиболее редкий вид пресакральных кист [4]. Поскольку берут начало из всех трех зародышевых листков, могут иметь в своей структуре зачатки различных органов и тканей [5, 6, 7]. Зачастую характеризуются наличием солидного компонента в составе кисты [7].

Таким образом, термин «пресакральные кисты» в отечественной литературе соответствует понятию «developmental congenital cysts» (врожденные кисты развития) в зарубежной литературе.

Клиническая картина

Клиническая картина пресакральных кист характеризуется бессимптомным течением в 16–50 % наблюдений [1, 8, 9]. До половины всех случаев выявления пресакральных кист приходится на случайное обнаружение при обследовании по поводу другого заболевания [8, 9]. При этом манифестация клинических проявлений обусловлена сдавлением окружающих органов при достижении пресакральной кистой значительных размеров [1, 2, 9]. Основным симптомом наличия пресакральной кисты являются боли различной локализации и интенсивности [1, 5]. Помимо болевого синдрома, пациенты страдают от нарушений дефекации — запоры, лентовидный стул, чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации [1, 5, 8]. Реже пациенты отмечают нарушения мочеиспускания и парестезии нижних конечностей [1, 10].

Важно отметить, что клиническое течение пресакральных кист может осложняться нагноением и малигнизацией [5, 6, 10, 11]. Частота инфекционных осложнений пресакральных кист по данным мировой литературы составляет от 6 % до 33 % [11, 12]. При этом нагноение кисты в околопрямокишечной клетчатке может протекать под маской острого парапроктита или абсцесса эпителиального копчикового хода, что затрудняет постановку клинического диагноза [5, 6, 12]. Кроме того, дренирование нагноившейся кисты может осуществляться в просвет прямой кишки с формированием свищевого

хода [5, 11, 12, 13]. Подобные ситуации требуют проведения дифференциальной диагностики с криптогенными прямокишечными свищами, поскольку стандартные методы хирургического лечения криптоглангулярных свищей, такие как: иссечение свища в просвет, проведение дренирующей лигатуры не являются оптимальными для лечения ректальных свищей, дренирующих пресакральные кисты в связи с высокими рисками развития недостаточности анального сфинктера [11, 13].

Частота озлокачествления ПК по разным данным составляет 1,5–7 % [5, 12, 14]. В зависимости от характера эпителиальной выстилки кисты, возможны несколько вариантов малигнизации: эпидермальные и дермоидные кисты могут трансформироваться в плоскоклеточный рак, а из ретроректальных кистозных гамартом (tailgut cyst) чаще всего произрастают аденокарциномы по типу колоректального рака [12, 14, 15]. Кроме того, в литературе описаны случаи нейроэндокринных опухолей, происходящих из мышечного компонента ретроректальных кистозных гамартом [16].

Неспецифическая клиническая картина, склонность ПК к протеканию под маской других заболеваний колопроктологического профиля, а также их способность к озлокачествлению определяет необходимость точной дооперационной диагностики.

Диагностика пресакральных кист

Наиболее простым способом диагностики ПК является проведение пальцевого ректального исследования — этот физикальный метод позволяет установить предварительный диагноз в 67–96 % наблюдений [2]. При пальпации киста определяется как смещаемое при пальпации новообразование мягко-эластической консистенции за задней стенкой прямой кишки [2, 10]. Однако, с целью определения структуры ПК, ее отношения к окружающим органам и тканям и для составления плана хирургического вмешательства необходимо проведение дополнительного обследования с помощью методов инструментальной диагностики [2].

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) применяется с целью определения основных характеристик ПК, таких как: локализация, размеры, особенности строения, количество камер [17]. Однако, ТРУЗИ не дает полного представления о топографо-анатомических взаимоотношениях кисты с близлежащими структурами, а чувствительность и специфичность метода составляет 64 % и 83 % соответственно [17]. По мнению ряда авторов, ТРУЗИ стоит применять в качестве метода дополнительной диагностики для определения отношения ПК к анальным сфинктерам [18].

Компьютерная томография органов брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием

(КТ) в рамках диагностики ПК имеет ряд преимуществ перед ТРУЗИ, благодаря более высокой разрешающей способности, которая позволяет оценить отношение ПК к окружающим органам и тканям, а также определить характер содержимого кисты, выявить солидные включения, которые могут свидетельствовать об озлокачествлении [19]. Кроме того, КТ характеризуется более высокой точностью метода: чувствительность составляет 73 %, а специфичность 86 % [17].

«Золотым стандартом» диагностики ПК признается магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным контрастированием (МРТ) с 86 % чувствительностью и 96 % специфичностью [17]. За счет лучшего контрастирования жидкостных и жировых структур МРТ с высокой точностью позволяет определить взаимоотношения ПК с прямой кишкой, мышцами тазового дна, сосудисто-нервными структурами, связочным аппаратом малого таза, что имеет критическую значимость для составления плана операции и определения рисков хирургического вмешательства [10, 19].

Использование пункционной транскутанной или трансректальной биопсии для дооперационной верификации диагноза остается дискуссионным вопросом [10, 12]. Основными доводами против рутинного проведения пункционной биопсии являются: риск инфицирования и формирования свищевых ходов, а также возможность диссеминации опухолевых клеток при пункции озлокачествленной кисты [10, 20]. Кроме того, значения чувствительности и специфичности метода в отношении определения малигнизации кисты сопоставимы с таковыми у МРТ и составляют 83 % и 100 % соответственно против 88 % чувствительности и 97 % специфичности при проведении МРТ [19].

Лечение пациентов с пресакральными кистами

На сегодняшний день единственным радикальным методом лечения пациентов с ПК является хирургическое удаление новообразования в пределах неизмененных тканей [5, 6, 12].

В зависимости от уровня локализации кисты для ее иссечения применяется один из трех традиционных хирургических доступов [6, 12]:

1. Трансбрюшинный (передний) — при локализации кисты выше S4 крестцового позвонка;
2. Парасакральный (задний, промежностный) — при локализации кисты на уровне, либо ниже S4 крестцового позвонка;
3. Комбинированный абдомино-перинеальный — при распространении кисты выше S4 в краниальном направлении и ниже S4 в каудальном направлении.

Трансабдоминальный доступ. В связи с развитием медицинских технологий традиционный передний доступ с выполнением лапаротомии отходит на второй план, а наиболее широкое распространение получили лапароскопические операции, которые характеризуются меньшей операционной травмой, меньшей продолжительностью госпитализации и периодом восстановления, меньшей частотой возникновения послеоперационных осложнений, а также лучшими косметическими результатами [10, 21]. Медианная продолжительность послеоперационного койко-дня после лапароскопического иссечения ПК составляет 4–7 дней [22, 23]. Тем не менее, использование лапаротомного доступа оправдано при удалении ПК у пациентов с наличием множественных спаечных сращений в полости малого таза в связи с ранее проведенными хирургическими операциями в анамнезе [10]. На данный момент, данные о применении робот-ассистированных хирургических систем для иссечения ПК ограничены и представлены единичными клиническими случаями и ретроспективными исследованиями с небольшой выборкой [24, 25].

Парасакральный доступ. В рамках хирургии пресакральных кист применяется наиболее часто — до 85 % наблюдений [12]. Данный доступ осуществляется через продольный разрез между копчиком и задним проходом, для обеспечения оптимальной экспозиции операционного поля, зачастую сочетается с резекцией копчика или крестца [5, 6, 10, 12]. Продолжительность послеоперационного койко-дня после операций, выполненных через промежностный доступ, составляет 2–7 дней [8].

Комбинированный доступ. Применяется для удаление протяженных ПК больших размеров и выполняется в 2 этапа: первым этапом происходит мобилизация верхнего полюса кисты через трансабдоминальный доступ, а вторым этапом осуществляется диссекция нижнего полюса кисты и удаление препарата через парасакральный доступ [12]. Поэтапное удаление новообразование с переворотом пациента в прон-позицию значительно увеличивает продолжительность операции [2].

Проблема выбора хирургического доступа

Изолированное использование костных ориентиров, таких как уровень S3 и S4 крестцовых позвонков для выбора хирургического доступа имеет ряд недостатков, обусловленных: вариативностью анатомии органов малого таза и крестцово-копчикового отдела позвоночника, многокамерной структурой ПК, а также возможным наличием десценции тазовых органов [26, 27, 28].

Важно отметить, подобное широкое применение промежностного доступа для иссечения высоких пресакральных кист влечет за собой риски повреждения магистральных сосудов малого таза с последующим

неконтролируемым кровотечением [29]. Помимо этого, описаны случаи нерадикального удаления новообразования парасакральным доступом из-за недостаточной экспозиции операционного поля [26]. Кроме того, близость операционной раны к заднему проходу ведет к увеличению частоты развития инфекции области хирургического вмешательства — А. Sakr и соавт. сообщают о 72,7 % случаев инфицирования раны в группе промежностного доступа [27].

Рядом авторов были внесены предложения по оптимизации выбора хирургического доступа для иссечения пресакральных кист, однако проведенные ими исследования основывались на небольшой выборке пациентов [26, 27, 28].

Критерием выбора доступа, предложенным Х. Gao и соавт., стала воображаемая линия, проведенная от нижнего края S3 до нижнего края лобковой кости на сагитальной проекции МРТ. По мнению авторов ПК, локализованные проксимальнее этой линии должны быть удалены через трансабдоминальный доступ, дистальнее — через парасакральный доступ [26]. Показанием к комбинированному доступу, по мнению авторов, является вовлечение в патологический процесс позвонков крестца и копчика [26].

А. Sakr и соавт. предложили удалять трансабдоминально кисты, локализованные выше пластинки мышц, поднимающих задний проход, а кисты, расположенные ниже леваторов — иссекать через промежностный доступ [27]. В случае наличия у пациента кисты больших размеров, распространяющейся верхним полюсом выше леваторной пластинки, а нижним — ниже нее, следует применять комбинированный абдомино-перинеальный доступ [27].

Значительный вклад в обсуждение проблемы выбора оперативного доступа для удаления ПК внесло исследование, проведенное Т. Bardol и соавт. [28]. В качестве границы применения трансабдоминального и промежностного доступа был предложен уровень S5 крестцового позвонка: при локализации кисты на уровне или выше S5 — опухоль следует удалять лапароскопически, при расположении кисты ниже S5 — операцию следует проводить через промежностный доступ [28]. Кроме того, для удаления небольших ПК, локализованных ниже уровня S5, авторами предлагается использование трансанального эндоскопического микрохирургического доступа [28].

Интраоперационные осложнения и послеоперационный период

Помимо повреждения магистральных сосудов с сопутствующей клинически значимой кровопотерей, к ин-

траооперационным осложнениям относятся: повреждение элементов вегетативной нервной системы таза, а также травма стенки прямой кишки и влагища [12, 27, 29].

Травма (повреждение или полнослойная перфорация) стенки прямой кишки может возникнуть при интимном прилежании к ней капсулы кисты, а также при наличии фиброзных поствоспалительных сращений [22, 29]. По данным литературы частота интраоперационной травмы стенки прямой кишки составляет 12–18 % [22, 27, 29]. При этом полнослойный дефект стенки прямой кишки требует формирования протективной коло-, либо илеостомы с целью профилактики несостоятельности кишечного шва в послеоперационном периоде [22].

Частота послеоперационных осложнений после удаления пресакральных кист составляет 13,2 % от общего числа наблюдений [30]. Наиболее часто встречаются: кровотечение из области операции (28 %), нейрогенный мочевого пузыря (23 %), другие неврологические нарушения (18 %) и инфекция области хирургического вмешательства (15 %) [31].

Частота рецидивов заболевания по данным различных исследований сильно различается вследствие малой выборки, недостаточного срока послеоперационного

наблюдения, редкости заболевания в целом и составляет 10–30 % [9, 10, 22]. По данным систематического обзора, проведенного S. Ваек и соавт., частота рецидивирования ПК составила 21,6 % [30].

По мнению ряда авторов, интраоперационный разрыв капсулы кисты с истечением содержимого просвета в полость малого таза сопровождается ростом числа рецидивов и инфекционных осложнений в области проведения операции [3, 17, 26]. Однако, перфорация капсулы ПК во время операции происходит в 34–75 % наблюдений [12]. А причиной рецидива заболевания является не интраоперационное вскрытие просвета кисты, а нерадикальный характер проведенного оперативного вмешательства [29, 31].

На сегодняшний день многие вопросы в классификации ПК, их диагностики и тактике лечения до сих пор остаются без ответов, а лечением таких пациентов занимаются только крупные специализированные хирургические центры. Отсутствует единый подход к использованию инструментальных методов диагностики, особенно в свете выбора оптимального хирургического доступа для удаления ПК. Кроме того, отсутствие унифицированного дифференциального подхода к выбору оптимального оперативного доступа обуславливает необходимость проведения новых исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mastoraki, A., Giannakodimos, I., Panagiotou, K., Frountzas, M., Chrysikos, D., Kykalos, S., Theodoropoulos, G.E., & Schizas, D. (2021). Epidemiology, diagnostic approach and therapeutic management of tailgut cysts: A systematic review. In *International Journal of Clinical Practice* (Vol. 75, Issue 11). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14546>
2. Niu, B. (2020). Clinical Characteristics and Surgical Treatment of Presacral Cysts. *Academic Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2(2). <https://doi.org/10.33552/ajgh.2020.02.000534>
3. Li, Z., & Lu, M. (2021). Presacral Tumor: Insights From a Decade's Experience of This Rare and Diverse Disease. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.639028>
4. Uhlig, B., & Johnson, R. L. (n.d.). (1975). Presacral Tumors and Cysts in Adults*.
5. Коплатадзе А.М. Тератоидные образования околопрямокишечной клетчатки у взрослых: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1981. 30 с.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пресакральных кист у взрослых пациентов Минздрава России (2016)
7. Teratomas, & Dermoids, E. (n.d.). From the Archives of the AFIP.
8. Challenges in Retrorectal Cysts: Is Preoperative Diagnosis Essential? (2020). *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 30(4), 429–432. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.04.429>
9. Balci B, Yildiz A, Leventoğlu S, Montes B. Retrorectal tumors: A challenge for the surgeons. *World J Gastrointest Surg* 2021; 13(11): 1327–1337 [PMID: 34950423 DOI: 10.4240/wjgs.v13.i11.1327]
10. Wang, G., & Miao, C. (2023). Chinese expert consensus on standardized treatment for presacral cysts. *Gastroenterology Report*, 11. <https://doi.org/10.1093/gastro/goac079>
11. Волков М.В. (2003). Хирургическое лечение каудальных тератом, осложненных ректальными свищами: дис. канд. мед. наук. Москва, 2003. 139 с.
12. Carpelan-Holmström, M., Koskenvuo, L., Naarämäki, C., Renkonen-Sinisalo, L., & Lepistö, A. (2020). Clinical management of 52 consecutive retro-rectal tumours treated at a tertiary referral centre. *Colorectal Disease*, 22(10), 1279–1285. <https://doi.org/10.1111/codi.15080>
13. Кузьминов, А.М. Хирургическое лечение каудальных тератом, осложненных супралеаторными свищами. / А.М. Кузьминов, М.В. Волков, Ю.Ю. Чубаров // Колопроктология. — 2004. — № 2. — с. 3–7.
14. Dahan, H., Arrivé, L., Wendum, D., Ducou Le Pointe, H., Djouhri, H., & Tubiana, J.-M. (n.d.). EDUCATION EXHIBIT Retrorectal Developmental Cysts in Adults: Clinical and Radiologic-Histopathologic Review, Differential Diagnosis, and Treatment 1.
15. Ohsawa, M., Kagawa, T., Ochiai, R., Kobayashi, N., Hato, S., Nozaki, I., Takahata, H., Teramoto, N., & Kobatake, T. (2020). Rare squamous cell carcinoma arising from a presacral epidermoid cyst: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 66, 283–287. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2019.12.022>

16. Liang, F., Li, J., Yu, K., Zhang, K., Liu, T., & Li, J. (2020). Tailgut cysts with malignant transformation: Features, diagnosis, and treatment. *Medical Science Monitor*, 26. <https://doi.org/10.12659/MSM.919803>
17. Zhang, D., Sun, Y., Lian, L., Hu, B., Zhang, H., Zou, Q., Huang, D., & Ren, D. (2021). Long-term surgical outcomes after resection of presacral tumours and risk factors associated with recurrence. *Colorectal Disease*, 23(9), 2301–2310. <https://doi.org/10.1111/codi.15691>
18. Stegnii, K.V., Rakhmonov, Zh.A., Goncharuk, R.A., Krekoten, M.A., Dvoynikova, E.R., Morova, E.V., & Dmitriev, M.O. (2023). Surgery of presacral cysts: case series analysis and literature review. *Pacific Medical Journal*, 2, 15–19.
19. Sagar, A.J., Koshy, A., Hyland, R., Rotimi, O., & Sagar, P.M. (2014). Preoperative assessment of retrorectal tumours. *British Journal of Surgery*, 101(5), 573–577. <https://doi.org/10.1002/bjs.9413>
20. al Khaldi, M., Mesbah, A., Dubé, P., Isler, M., Mitchell, A., Doyon, J., & Sideris, L. (2018). Neuroendocrine carcinoma arising in a tailgut cyst. *International Journal of Surgery Case Reports*, 49, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2018.05.032>
21. Mullaney, T.G., Lightner, A.L., Johnston, M., Kelley, S.R., Larson, D.W., & Dozois, E.J. (2018). A systematic review of minimally invasive surgery for retrorectal tumors. In *Techniques in Coloproctology* (Vol. 22, Issue 4, pp. 255–263). Springer-Verlag Italia s.r.l. <https://doi.org/10.1007/s10151-018-1781-6>
22. Patsouras, D., Pawa, N., Osmani, H., & Phillips, R. K. S. (2015). Management of tailgut cysts in a tertiary referral centre: A 10-year experience. *Colorectal Disease*, 17(8), 724–729. <https://doi.org/10.1111/codi.12919>
23. Nedelcu, M., Andreica, A., Skalli, M., Pirllet, I., Guillon, F., Nocca, D., & Michel Fabre, J. (2013). Laparoscopic approach for retrorectal tumors. *Surgical Endoscopy*, 27(11), 4177–4183. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3017-1>
24. Oh, J.K., Yang, M.S., Yoon, D.H., Ho Rha, K., Kim, K.N., Yi, S., & Ha, Y. (2013). Robotic Resection of Huge Presacral Tumors Case Series and Comparison With an Open Resection. www.jspinaldisorders.com
25. Ferrari, D., Violante, T., Addison, P. et al. Robotic resection of presacral tumors. *Tech Coloproctol* 28, 49 (2024). <https://doi.org/10.1007/s10151-024-02922-6>
26. Gao, X.H., Zhang, W., Fu, C.G., Liu, L.J., Yu, E. da, & Meng, R. G. (2011). Local recurrence after intended curative excision of presacral lesions: Causes and preventions. *World Journal of Surgery*, 35(9), 2134–2142. <https://doi.org/10.1007/s00268-011-1155-y>
27. Sakr, A., Kim, H.S., Han, Y.D., Cho, M.S., Hur, H., Min, B.S., Lee, K.Y., & Kim, N.K. (2019). Single-center experience of 24 cases of tailgut cyst. *Annals of Coloproctology*, 3(5), 268–274. <https://doi.org/10.3393/AC.2018.12.18>
28. Bardol, T., Souche, R., Druet, C., Bertrand, M.M., Ferrandis, C., Prudhomme, M., Borie, F., & Fabre, J.M. (2024). Minimally invasive approach for retrorectal tumors above and below S3: a multicentric tertiary center retrospective study (MiaRT study). *Techniques in Coloproctology*, 28(1). <https://doi.org/10.1007/s10151-024-02938-y>
29. Li, R., Yu, Z., Ye, J., Liu, X., Li, P., & Zhao, X. (2024). Surgical outcomes after reoperation for patients with recurrent presacral tumors: a retrospective study. *World Journal of Surgical Oncology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-024-03332-6>
30. Baek, S.K., Hwang, G.S., Vinci, A., Jafari, M.D., Jafari, F., Moghadamyeghaneh, Z., & Pigazzi, A. (2016). Retrorectal Tumors: A Comprehensive Literature Review. *World Journal of Surgery*, 40(8), 2001–2015. <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3501-6>
31. Zhou, J., Zhao, B., Qiu, H., Xiao, Y., Lin, G., Xue, H., Xiao, Y., Niu, B., Sun, X., Lu, J., Xu, L., Zhang, G., & Wu, B. (2020). Laparoscopic resection of large retrorectal developmental cysts in adults: Single-centre experiences of 20 cases. *Journal of Minimal Access Surgery*, 16(2), 152–159. https://doi.org/10.4103/jmas.JMAS_214_18

© Сафьянов Лев Александрович (uu_levsafyanov@mail.ru); Бархатов Сергей Иванович; Балабан Владимир Владимирович;

Царьков Петр Владимирович

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МАЛОБЕРЦОВОГО ЛОСКУТА В ЗАМЕЩЕНИИ ДЕФЕКТОВ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

USE OF FIBULAR FLAP IN REPLACING MANDIBULAR DEFECTS

S. Tereshchuk
D. Demin
B. Khudaynazarov
A. Tiselskaya
I. Proposhin

Summary. Currently, there are many techniques for filling defects of both osseous and soft tissues. With the development of microsurgery, the use of revascularized autografts has become possible. These flaps are reliable due to the abundant network of anastomoses. Thanks to this advantage, it becomes possible to perform flap modeling in various variations. As a result, the possibilities of their application are expanding.

The fibular vascularized flap, which is used as a donor for replacing defects of the lower jaw, has this quality. Due to the convenience of harvesting, the required caliber and length of the vessels, strength and reliability, and almost complete restoration of the functionality and aesthetics of the lower part of the face, this flap is the «gold standard» for replacing defects of the lower jaw.

This article highlights the features of the technique of performing a fibular flap, its various modifications and engraftment.

Keywords: mandible, fibula, fibular flap, autograft, free vascularized flap.

Терещук Сергей Васильевич

канд. мед. наук, доцент, начальник центра
челюстно-лицевой хирургии и стоматологии
ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко» Минобороны России
tereschuksv@gmail.com

Демин Дмитрий Александрович

Врач челюстно-лицевой хирург
ГБУ РО «Областная клиническая больница»;
Ассистент, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный
медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
demin3005@icloud.com

Худайназаров Бабаджан Аллакулович

Врач челюстно-лицевой хирург,
ГБУ РО «Областная клиническая больница»
Aappless@bk.ru

Тисельская Анастасия Дмитриевна

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
w_jjj@inbox.ru

Пропошин Игорь Игоревич

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
igorynproposhin@gmail.com

Аннотация. В настоящее время существует множество техник заполнения дефектов как костных, так и мягких тканей. С развитием направлений микрохирургии стало возможным использование реvascularизированных аутоотрансплантатов. Данные лоскуты надежные за счёт обильной сети анастомозов. Благодаря этому преимуществу становится возможным выполнять моделирование лоскута в различных вариациях. Вследствие этого расширяются возможности их применения.

Таким качеством обладает малоберцовый васкуляризованный лоскут, который используется как донор при замещении дефектов нижней челюсти. Благодаря удобству забора, необходимому калибру и длине сосудов, прочности и надежности, практически полному восстановлению функциональности и эстетики нижней части лица, этот лоскут является «золотым стандартом» для замещения дефектов нижней челюсти.

В данной статье освещены особенности техники выполнения малоберцового лоскута, различных его модификаций и приживления.

Ключевые слова: нижняя челюсть, малоберцовая кость, малоберцовый лоскут, аутоотрансплантат, свободный васкуляризованный лоскут.

При вторичной после резекции необходимо длительное заживление реципиентной зоны (6-8 месяцев) перед реконструктивной операцией. Как к первичной, так и ко вторичной существуют свои показания и противопоказания [6].

При выборе первой стратегии выделяют следующие этапы:

1. Подготовка реципиентной зоны, включающая заранее определенный объем резекции НЧ с возможной экзартикуляцией ВНЧС. Выделение и мобилизация сосудов.
2. Формирование лоскута малоберцовой кости, его моделирование и фиксация к реципиентным фрагментам НЧ.
3. Формирование микрососудистого анастомоза или реваскуляризации.
4. Восстановление целостности тканей [6].

Как показывает практика, с целью достижения успешных функциональных и эстетических результатов при реконструкции необходимо предоперационное планирование. Суть заключается в использовании современных технологий компьютерной 3D графики, в создании хирургических шаблонов с заранее определенной проекцией остеотомии и в формировании нужных сегментов донорской кости, возможности оценки анатомии НЧ и сопоставлении дефекта и трансплантата. Все это приводит к повышению эффективности восстановления и устранению технических трудностей во время проведения операции. Стоимость виртуального планирования компенсируется значительной экономией времени на проведение операции и реабилитацию [7].

Сосуды, входящие в состав лоскута, имеют значительную анатомическую вариабельность, что часто затрудняет его выделение из окружающих тканей и сохранение жизнеспособности трансплантата. Очевидна роль предоперационного изучения положения и количества ветвей главного сосудистого пучка, представленного в данном случае малоберцовой артерией и венами. Немаловажно знать количество перфорантных ветвей. А их расположение влияет на возможность включения кожного компонента в состав лоскута и предотвращения его дальнейшего некроза в послеоперационном периоде [8].

КТ ангиография, МРТ, доплеровская сонография сосудов нижней конечности являются универсальными методами [9], которые, помимо анатомических особенностей, позволяют оценить характер кровотока и наличие сосудистых заболеваний, являющихся строгим противопоказанием к использованию данной области в качестве донора. К ним относятся атеросклероз, тромбоз, флебит и др. В случае непригодности к трансплантации существует возможность использования контралатеральной конечности или же рассмотрения другого

лоскута. Определение различных критериев пригодности сосудистого компонента на этапе планирования позволяет избежать послеоперационных осложнений. Исключение составляют вены, сопровождающие малоберцовую артерию. Их соответствие, как правило, определяется интраоперационно [9,10].

Первый этап: Резекция НЧ.

Широкая мобилизация тканей с возможной шейной лимфодиссекцией при злокачественных новообразованиях позволяет свободно манипулировать на кости и выделять большее количество более протяженных промежутков реципиентных сосудов. В случаях короткой сосудистой ножки малоберцового лоскута это даст возможность избежать технических трудностей с формированием анастомозов. Объем необходимой резекции тканей сильно варьируется и напрямую зависит от характера дефекта. Технология CAD-CAM «Компьютерное моделирование / производство под управлением компьютера» позволяет создать шаблоны, которые фиксируются к кости с помощью шурупов, и направляющие пластины для проведения точной проекции линии остеотомии. Данный метод, в отличие от рутинного, технически сильно упрощает ход операции, сокращает время и силы на моделирование кости и предотвращает возникновение диастаза между фиксируемыми участками костей. Как следствие, улучшает консолидацию и уменьшает риск развития осложнений. Удобство метода также заключается в использовании одних и тех же отверстий и шурупов для фиксации шаблона резекции и для фиксации пластины или минипластины между НЧ и малоберцовой костью [7].

Второй этап: Забор малоберцового лоскута.

Существует мнение о том, что использование МК ипсилатеральной конечности относительно стороны поражения НЧ положительно сказывается на приживлении лоскута, уменьшая вероятность развития некротических осложнений. В этой теории учитывается также сторона поражения НЧ [11].

Преимущественно выделяют нижние 2/3 МК в связи с преобладанием в этой зоне количества перфорантных сосудов, лучшего питания самой кости периостальными сосудами и возможности выделить достаточной длины сосудистую ножку, не забывая о необходимости оставить проксимальные и дистальные фрагменты кости длиной около 8см для крепления сухожилий и связок, обеспечивающих стабильность голеностопного сустава, и для сохранности малоберцового нерва [12].

Желательно включение в состав лоскута задней межмышечной перегородки и прилегающие к ней с обеих сторон мышцы (камбаловидная и задняя большеберцо-

вая мышцы), в которых часто проходят перфорантные сосуды, значимые в случае использования кожного компонента. Положительным качеством включения достаточно широкой межмышечной перегородки является хорошая подвижность кожи лоскута, позволяющая без натяжения замещать интраоральные дефекты [8, 13].

Вариабельное количество кожных подушек дает возможности закрытия сложных дефектов. Однако в случаях недостатка площади можно прибегнуть к использованию кожных лоскутов других донорских мест. К наиболее популярному такому варианту относится передне-боковой лоскут бедра. В некоторых случаях принятие решения о включении кожного и мышечного компонентов проводится интраоперационно. [14,15].

В истории описано выделение лоскута совместно с икроножным нервом, который анастомозировали с нервами ротовой полости. Это позволило восстановить кожную чувствительность. [16]

Важно обращать внимание на положение конечности пациента. Необходимо согнуть ногу в коленном суставе, приподнять бедро и обеспечить максимальное расслабление мышц сгибателей. Это позволит создать достаточный оперативный доступ. Несмотря на тщательное предоперационное планирование, окончательное решение касаясь состава и объема лоскута принимается интраоперационно. На всем протяжении диссекцию мягких тканей необходимо проводить крайне аккуратно, сохраняя целостность сосудов, не забывая периодически пальпировать перонеальную артерию. Резекционный шаблон, как и при выделении НЧ, облегчает выделение нужного фрагмента МБК. Остеотомию необходимо проводить поднадкостнично на кровотоке. Несомненным преимуществом лоскута является сегментарная и центральная схема кровоснабжения МБК, позволяющая выполнить необходимое количество остеотомий [17].

После этапа мобилизации костно-мышечного-кожных компонентов начинается выделение сосудистой ножки. Достаточная ее длина для микрососудистого анастомоза играет важную роль в успешной трансплантации. Существует способ удлинения сосудов свободного лоскута с помощью расширения доступа дополнительной резекцией проксимального участка МК вплоть до задних большеберцовых артерии и вены. При необходимости проводится моделирование кости на кровотоке и примерка к стереолитографической модели интактной НЧ для дополнительной коррекции [18].

Недостатком малоберцового лоскута является небольшая ширина кости, составляющая примерно половину высоты альвеолярной части НЧ. Следовательно, грамотное позиционирование малоберцовой кости относительно нижней челюсти позволяет предотвра-

тить трудности, возникающие с ортопедической реабилитацией в случае расположения донорского участка по нижнему краю реципиентной зоны и формировании контура НЧ, а также возникновение заломов мягких тканей на границе костей при заполнении высоты в проекции альвеолярной части. Оба варианта в данном случае не являются методами выбора, в отличие от способа «double barrel». Вертикально-сдвоенная в виде ружья малоберцовая кость отвечает всем предъявленным требованиям реконструкции НЧ, формируя контур и выполняя подобную нативной НЧ высоту, и в настоящее время является стандартом. Вариабельность расположения «стволов» относительно друг друга продиктована наличием как линейных, так и многоплоскостных дефектов. Для формирования альвеолярной части или ветви НЧ преимущественно используется проксимальный фрагмент МБК, а для нижнего контура или тела кости — дистальный. Причем нижний фрагмент при необходимости замещения двуплоскостных дефектов ротируется относительно верхнего. Высота конструкции также корректируется с помощью дополнительных продольных остеотомий нижнего фрагмента с дальнейшей фиксацией минивинтами. В процессе достаточно сложного моделирования важно обращать внимание на сохранение кровотока сосудистой ножки и перфорантов. После окончания моделирования и примерки питающие сосуды отсекаются, и лоскут переносится в челюстно-лицевую область. [19].

С целью фиксации свободного лоскута и НЧ можно использовать титановые пластины, минипластины или персональные внутренние протезы. Каждый способ имеет свои преимущества и недостатки. Прорезывание, отсутствие стабильной фиксации и возникновение диастаза в случае пластин и минипластин является их самым частым осложнением, несмотря на удобство использования. В отличие от индивидуальных протезов, располагаемых по внутренней поверхности кости, плюсом которых является снижение риска возникновения ложного сустава. Данный способ в настоящее время наиболее популярен. Достижение максимально точного сопоставления фрагментов костей в процессе фиксации повышает вероятность успешной консолидации [20].

При значительных дефектах донорского места (при заборе большой кожной подушки) производится трансплантация кожи [17].

Третий этап: Реваскуляризация.

Нет существенной разницы в порядке анастомозирования.

Основным требованием к венозному компоненту лоскута является его меньший, но доступный для соединения калибр относительно отводящего сосуда. Таким

12. Jones N, Swartz W, Mears D, Jupiter J, Grossman A (1988) The «double-barrel» free vascularized fibular bone graft. *Plast Reconstr Surg* 81:378
13. Harrison DH (1986) The osteocutaneous free fibula graft. *J Bone Joint Surg Br* 68:804
14. Ло С., Йонджан И., Роуз А., Родити Г., Друри С., Маклин А. В поисках идеального периостального лоскута при несращении кости: химерный малоберцово-периостальный лоскут. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023 Август;83:221–232. doi: 10.1016/j.bjps.2023.04.012. Epub 2023 18 апреля. PMID: 37285775.
15. Цай Хи, Ли Ю.К. Упрощение комбинированного использования лоскута малоберцовой кости и переднебокового лоскута бедра для оромандибулярной реконструкции. Операция по пластической реконструкции глобуса открыта. 2021, 16 ноября; 9(11): e3938. doi: 10.1097/GOX.0000000000003938. PMID: 34796089; PMCID: PMC8594652.
16. Hayden R, O'Leary M (1991) A neurosensory fibula flap: anatomical descripton and clinical applications. Presented at the 94th Annual Meeting of the American Laryngological, Rhinological and Otological Society Meeting, Hawaii
17. Пластическая и реконструктивная хирургия лица / Под ред. П37 А.Д. Пейпла; Пер. с англ. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2007. — 951 е.: 2 с. ил.: ил. ISBN 978-5-94774-289-3 (русс.) ISBN 0-86577-918-X (англ.). С. 617
18. Терещук Сергей Васильевич. — Устранение дефектов нижней челюсти применением реваскуляризированных ауто трансплантатов: дис. ... канд. мед. наук: 31.08.69/ Терещук Сергей Васильевич, 2018
19. Триллес Дж., Чайя Б.Ф., Даар Д.А., Анзай Л., Бочар Д., Родригес Колон Р., Хирш Д.Л., Якобсон А.С., Левин Дж.П. Двухствольные и одноствольные малоберцовые лоскуты для реконструкции нижней челюсти: безопасность и результаты. *Ларингоскоп*. 2022 август; 132(8): 1576–1581. doi: 10.1002/lary.29927. Epub 2021, 27 ноября. PMID: 34837398.
20. Применение технологии CAD/CAM при планировании реконструкции нижней челюсти к.м.н. Болотин Михаил Викторович, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва (XXV Российский онкологический конгресс, 9–11 ноября 2021, Москва)
21. Shindo ML, Nalbone VP. Clinical vessel anastomosis in head and neck free tissue transfer. *Fac Plast Surg* 1996;12:9–12.
22. Urken ML, Weinberg H, Vickery C, et al. Free flap design in head and neck reconstruction to achieve an external segment for monitoring. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:1447–1453.
23. Хейвиг Ю.Х., Йенсен Л.Т., Вольтерс М.С., Келет Х., Бонде К.Т. Изменения перфузии стопы после свободного лоскута малоберцовой кости. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021 Октябрь;74(10):2776–2820. doi: 10.1016/j.bjps.2021.05.028. Epub 2021, 6 июня. PMID: 34176747.
24. Заваттеро Э., Рамиери Г., Агро Г., Фасолис М., Гарзино-Демо П., Борбон С. Имплантационная стоматологическая реабилитация челюстей, реконструированных лоскутом без малоберцовой кости. *J Craniofac Surg*. 01 марта-апреля 2021;32(2): e134–e136. doi: 10.1097/SCS.0000000000006874. PMID: 33705050.
25. Day TA, Resser JR. Mandibular reconstruction. *Curr Opin Otolaryngol* 1998;6:255–262.
26. Zhang J, Wang Y, Yuan L, Wang W. Masticatory performance in patients undergoing free fibula flap for mandible reconstruction. *BMC Oral Health*. 2022 Mar 18;22(1):78. doi: 10.1186/s12903-022-02114-4. PMID: 35300661; PMCID: PMC8932328.
27. Ди А.Ю., Оконская Ю.И. Пластика сквозного дефекта лица сложным реваскуляризированным лоскутом // ТМЖ. 2008. №4 (34). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/plastika-skvoznogo-defekta-litsa-slozhnym-revaskulyarizirovannym-loskutom> (дата обращения: 01.05.2024).

© Терещук Сергей Васильевич (tereschuksv@gmail.com); Демин Дмитрий Александрович (demin3005@icloud.com);
 Худайназаров Бабаджан Аллакулыевич (Aappless@bk.ru); Тисельская Анастасия Дмитриевна (w_jjj@inbox.ru);
 Пропошин Игорь Игоревич (igorunproposhin@gmail.com)
 Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТЕПЕНИ СТИРАЕМОСТИ ТВЕРДЫХ ТКАНЕЙ ЗУБОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

TO STUDY THE FEATURES OF THE DEGREE OF ABRASION OF HARD DENTAL TISSUES IN PREGNANT WOMEN

**S. Ulitovskiy
A. Leontiev
O. Kalinina
A. Shevtsov**

Summary. For pregnant women, tooth abrasion plays an important role in their dental health. During pregnancy, changes in the condition of teeth and their nutrition may be associated with a woman's hormonal background, which affects their dental health. For this purpose, an index was created that allows to assess the degree of tooth abrasion in pathological conditions by visual examination and assessment of their condition according to appropriate parameters.

Keywords: the degree of abrasion of hard dental tissues, pregnant women, prevention of dental diseases.

Улитовский Сергей Борисович

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИС и ЧЛХ, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, заслуженный врач РФ, заслуженный стоматолог СтАР
Sergio_1954@mail.ru

Леонтьев Александр Александрович

к.м.н., доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
leontieval-r@yandex.ru

Калинина Ольга Владимировна

д.м.н., доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
lori2003@rambler.ru

Шевцов Александр Викторович

к.м.н., ассистент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
FrozenShewa7@rambler.ru

Аннотация. Для беременных женщин стираемость зубов играет важную роль в их стоматологическом здоровье. В период беременности изменения состояния зубов и их питания могут быть связаны с гормональным фоном женщины, что влияет на их состояние стоматологического здоровья. Для этого был создан индекс, позволяющий оценить степень стирания зубов в патологических условиях путем визуального обследования и оценки их состояния по соответствующим параметрам.

Ключевые слова: степень стираемости твердых тканей зубов, беременные женщины, профилактика стоматологических заболеваний.

Введение

Для оценки изменений в твердых тканях зубов мы использовали разработанный нами метод, основанный на индексной оценке параметров состояния зубов. Этот индекс позволил нам отслеживать изменения в состоянии твердых тканей зубов и выявлять наличие или отсутствие изменений под воздействием различных средств гигиены, направленных на их улучшение. Мы осуществляли оценку наличия стираемости зубов, количество зубов с признаками стираемости, количество вовлеченных поверхностей, величину стертости дефекта, глубину проникновения дефекта в ткани и глубину убыли эмали.

Этот метод помог нам эффективно и объективно контролировать состояние твердых тканей зубов и выявлять изменения в них у беременных женщин.

На сегодняшний день, наблюдается заметный рост доли некариозных заболеваний твердых тканей зубов среди нозологических форм патологии, включая эрозию, клиновидный дефект, и патологическую стираемость зубов [4, 7]. В настоящее время, отмечается значительное увеличение случаев повышенной стираемости твердых тканей зубов, с максимальным ростом за последние 20 лет, достигнув 72,9 % [1, 6]. Гормональный фон беременных женщин играет важную роль в процессах, происходящих в организме, и может оказывать влияние на формирование патологических состояний в полости рта [4]. Недостаточный или избыточный синтез гормонов часто становится причиной возникновения проблем с твердыми тканями зубов у женщин в период беременности. Для решения проблемы повышенной стираемости твердых тканей зубов у беременных женщин необходимо выявить и исключить факторы, вызывающие данное заболевание [9].

Доказанным также является факт, что вероятность возникновения гинекологических заболеваний связана с риском повышенной стираемости зубов у беременных женщин и увеличивает вероятность развития этой проблемы [5].

Нагрузка на организм и изменения, связанные с беременностью, влияют на самоощущение женщины и могут привести к нарушениям медицинского статуса, включая стоматологические проблемы, что усиливает стресс и может вызвать не только появление и усугубление стоматологических заболеваний, но и усиление страха перед лечением у стоматолога. Особенно сложно преодолеть страх перед стоматологическим лечением при обнаружении ухудшения состояния твердых тканей зубов, включая повышенную стираемость зубов [8].

В настоящее время отмечается увеличение патологической стираемости зубов, что связано с изменениями в образе жизни человека, окружающей среде и питании. Обработка пищи приводит к нарушению минерализации зубов и снижению их биомеханических показателей [3, 5]. Диагностика патологической стираемости зубов является актуальным вопросом в стоматологии. Этот процесс является многофакторным и характеризуется потерей твердых тканей, не свойственной биологическому возрасту пациента [8]. Необходим контроль за изменениями в твердых тканях зубов у беременных женщин [2].

Целью нашего исследования было разработать индексную оценку динамических изменений в твердых тканях зубов и изучить особенности оценки степени стираемости твердых тканей зубов у женщин в период беременности для разработки программы профилактики некариозных поражений, мониторинга их изменений и повышения качества стоматологического здоровья.

Методы исследования

Для оценки изменений в твердых тканях зубов мы использовали разработанный нами метод, основанный на индексной оценке параметров состояния зубов. Этот индекс позволил нам отслеживать изменения в состоянии твердых тканей зубов и выявлять наличие или отсутствие изменений под воздействием различных средств гигиены, направленных на их улучшение. Мы осуществляли оценку наличия стираемости зубов, количество зубов с признаками стираемости, количество вовлеченных поверхностей, величину стертого дефекта, глубину проникновения дефекта в ткани и глубину убыли эмали.

Этот метод помог нам эффективно и объективно контролировать состояние твердых тканей зубов и выявлять изменения в них у беременных женщин.

Методика проверки степени стираемости зубов осуществляется при помощи стоматологического инструментария: зонда, зеркала, пинцета. Оцениваются

критерии, такие как количество зубов с признаками стираемости, количество поверхностей зубов, покрытых дефектом, глубина проникновения дефекта в твердые ткани, и глубина убыли эмали. По результатам оценки каждого критерия выставляются баллы от 1 до 5, что позволяет определить степень стираемости зубов. Мною был получен патент РФ № 2778203 от 15.08.2022 на изобретение метода оценки стираемости зубов.

В ходе исследования с участием 157 беременных женщин в возрасте 35–44 лет были сформированы три группы с различными показателями стираемости зубов. Результаты показали, что показатели стираемости у беременных женщин в 1-й и 2-й группах были выше, чем у женщин из 3-й группы. Не было обнаружено статистически значимых различий между группами по оценке степени стираемости зубов и окклюзионных взаимоотношений.

Способ осуществляется следующим образом: зубы осматривают при помощи стоматологического инструментария: зонда, зеркала, пинцета. При осмотре определялось наличие стираемости зубов; оценивалось количество зубов, имеющих признаки стираемости; учитывалось количество поверхностей, вовлеченных в процесс стираемости; определялась величина стертого дефекта; оценивалась глубина проникновения дефекта внутрь твердых тканей и учитывалась глубина убыли эмали. Показатели оценивались по 5 бальной системе, сумма которых устанавливала степень стираемости зубов.

Получен патент РФ № 2778203 от 15.08.2022 на изобретение способа оценки степени стираемости зубов.

Результаты исследования

Предложенный метод оценки стираемости зубов отличается простотой и доступностью проведения на первичном стоматологическом приеме, что сокращает время определения патологической стираемости зубов. Эти результаты помогли разработать программу профилактики некариозных поражений твердых тканей у беременных женщин, включающую оральные средства гигиены, применение фторлака и кальциевых препаратов с учетом беременности. (рис. 1).

Установлено, что в первой и второй группах наблюдалось повышение стираемости твердых тканей зубов по индексам оценки степени стираемости и окклюзионных взаимоотношений, соответственно $18,10 \pm 0,22$ усл. ед. и $17,25 \pm 1,90$ усл. ед. Эти результаты оказались выше, чем у женщин, входящих в третью группу (см. рисунок 1). По результатам наших исследований не обнаружено статистически значимых различий между показателями по указанным индексам. Новый метод оценки стираемости зубов, который мы предлагаем, отличается своей простотой, охватывает все зубы, легко доступен для проведения на первичном стоматологическом приеме и по-

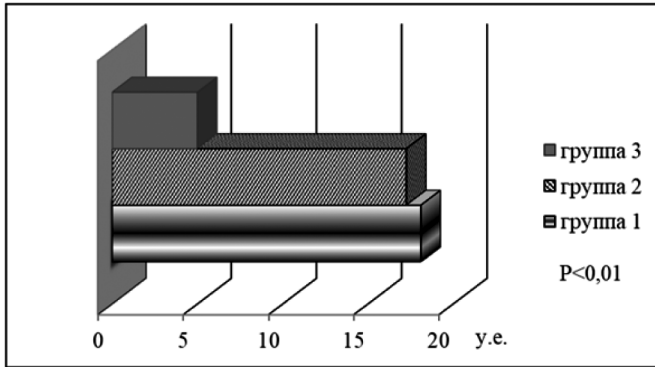


Рис. 1. Увеличение показателей износа твердых тканей зубов у беременных женщин, определенных по индексам степени износа зубов и окклюзионных взаимоотношений между зубами и зубными рядами

зволяет сократить время, затраченное на диагностику степени стираемости зубов.

Полученные данные послужили основой для разработки «Индивидуальной гигиенической программы для профилактики поражений твердых тканей зубов у беременных женщин». Данная программа включает в себя предписания средств для ухода за полостью рта, фторидное покрытие пораженных зубов и прием кальциевых препаратов с учетом периода беременности.

Выводы

1. Исследование показало, что у беременных женщин в 1-й и 2-й группах наблюдалось повышение стираемости твердых тканей зубов, что было подтверждено показателями индексов степени стираемости зубов и окклюзионных взаимоотношений, равными соответственно $18,10 \pm 0,22$ и $17,25 \pm 1,90$ усл.ед. В то же время, у женщин, входивших в 3-ю группу, средний показатель составил $5,00 \pm 0,41$ усл.ед., что подтверждает эф-

фективность разработанного индекса и его применимость в стоматологической практике.

2. Предложенный индекс оценки стираемости зубов дает возможность определить необходимость использования профилактических средств, таких как средства для ухода за полостью рта, фторсодержащие лаки и кальций-содержащие препараты, у беременных женщин в зависимости от индивидуальных потребностей и срока беременности.
3. Коррекция профилактических мер на протяжении всей беременности, основанная на динамике состояния твердых тканей зубов с использованием разработанного индекса, является эффективным подходом.

Выводы исследования показывают значимость оценки стираемости зубов у беременных женщин и открывают возможность разработки эффективных профилактических мер для поддержания здоровья полости рта в данной группе пациентов.

Заключение

Созданный нами индекс оценки степени стираемости зубов легок в использовании, подсчете и контроле. Его удобство сокращает время, затрачиваемое стоматологом на данную процедуру во время приема, что является значимым преимуществом.

Применение индекса оценки степени стираемости зубов для наблюдения за состоянием зубов и анализа динамики этого процесса помогает оценить эффективность лечебных и профилактических средств для ухода за полостью рта. На основе полученных данных формируется график наблюдения, который коррелирует с уровнем кальция в крови и его потреблением в процессе лечения. Такие сведения позволяют эффективно контролировать текущие процессы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнова А.А. Психологические и психические аспекты повышенной стираемости зубов / А.А. Смирнова, О.А. Гаврилова, Л.А. Мурашова, Е.А. Евстифеева // *Стоматология*. — 2023. — Т. 102. — № 3. — С. 83–88.
2. Улитовский С.Б. Оценка стоматологического здоровья у беременных женщин при некариозных поражениях зубов для планирования программ профилактики в пренатальном периоде / С.Б. Улитовский, О.В. Калинина // *Медицина: теория и практика*. — 2019. — Т. 4. — № 5. С. 261–262.
3. Улитовский С.Б. Взаимосвязь сохранения стоматологических профилактических знаний у взрослого населения с их гигиеническим статусом / С.Б. Улитовский, О.В. Калинина, Л.И. Панкратьева, Е.С. Соловьева, Н.К. Фок // *Вестник Санкт-петербургского университета. Медицина*. — 2022. — Т. 17. — № 4. — С. 272–280.
4. Улитовский С.Б. Изучение десенситивных свойств зубной пасты / С.Б. Улитовский, О.В. Калинина, А.А. Леонтьев, О.В. Хабарова, Л.И. Панкратьева, Е.С. Соловьева, Н.К. Фок // *Пародонтология*. — 2022. — Т. 27. — № 1. — С. 81–89.
5. Улитовский С.Б. Персонализированный подход к гигиене рта на фоне общих соматических заболеваний / С.Б. Улитовский, О.В. Калинина // *Институт стоматологии*. — 2022. — Т. 94. — № 1. — С. 88–89.
6. Улитовский С.Б. Исследование очищающего действия спрея для профилактики кариеса «дентабаланс®» синбиотический комплекс, включающий лизат от *streptococcus thermophilus* и пребиотики, как промежуточное средство гигиены полости рта / С.Б. Улитовский, В.В. Садовский, О.В. Калинина, А.А. Леонтьев // *Актуальные проблемы стоматологии*. — 2023. — № 3. — С. 91–95.
7. Улитовский С.Б. Мировой опыт внедрения профилактических программ в стоматологии / С.Б. Улитовский, Л.Ю. Орехова, О.В. Калинина, А.А. Леонтьев, Е.С. Лобода // *Пародонтология*. — 2024. — Т. 29. — № 1. — С. 13–23.
8. Barbour M.E. The role of erosion, abrasion and attrition in tooth wear / M.E. Barbour, G.D. Rees // *J Clin Dent*. — 2006. — Vol. 17. — № 4. — P. 88–93.
9. Kontaxopoulou I., Alam S. Risk Assessment for Tooth Wear / I. Kontaxopoulou, S. Alam // *Prim Dent J*. — 2015. — Vol. 4. — № 3. — P. 25–9.

© Улитовский Сергей Борисович (Sergio_1954@mail.ru); Леонтьев Александр Александрович (leontieval-r@yandex.ru);

Калинина Ольга Владимировна (lori2003@ Rambler.ru); Швецов Александр Викторович (FrozenShewa7@ Rambler.ru)

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»

Наши авторы

Agliullina D. — Kazan (Volga Region)

Aluev A. — Ural Federal University (Ekaterinburg)

Andreiko E. — graduate student, Bryansk State Technological University of Engineering

Arakelyan E. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Azanov M. — Independent researcher

Balaban V. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Sechenov University, Moscow, Russia

Balter R. — Candidate of Medical Sciences, Professor, Samara State Medical University

Balyberdin A. — Financial University under the Government of the Russian Federation,

Barkhatov S. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Sechenov University, Moscow, Russia

Bektimirov A. — Post-graduate student, Moscow City University (MCU)

Borisova E. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov», (Yakutsk)

Budnikova K. — Assistant, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Bulatov M. — Graduate student, MSTU «STANKIN»

Burlakova L. — Postgraduate Student, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Chasovskikh V. — Doctor of Technical Sciences, professor, FGBOU VO Ural State Economic University

Chiskidov S. — Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, Academy of Civil Protection EMERCOM of Russia, Khimki (Moscow Oblast), Russia

Chudakova S. — Researcher at the Laboratory of Ecology and Biomonitoring «EFA» Ecological and Biological Center «Krestovsky Island»

Daeva S. — Candidate of Physical and Mathematical Sciences, RTU MIREA, Moscow

Our authors

Delidova E. — PhD, dentist-surgeon, periodontist, implantologist, Denta Vita Prestige LLC, Moscow, Russia

Demin D. — Maxillofacial surgeon, State Budgetary Institution of the Ryazan Region «Regional Clinical Hospital»; Assistant, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlova» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Dolgalev A. — Grand PhD in Medical Sciences, Professor, Department of General Dentistry and Pediatric Dentistry, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Dudak A. — Tomsk State University of Control Systems and Radioelectronics

Dzhemilova Sh. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Egorova D. — Applicant, National Research University «MIET»

Eliseeva N. — Associate Professor, Candidate of Technical Sciences, MSTU «STANKIN»

El-Samad Ya. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Emirveli S. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Erokin S. — Assistant, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol

Gaevaya E. — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Tyumen Industrial University

Gizinger O. — Grand PhD in Biological Sciences, Peoples' Friendship University of Russia Moscow, Russia

Gryankin A. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Imnadze I. — head of the structural unit (pediatric cardiology), GBUZRK «Republican Children's Clinical Hospital», Simferopol

Ishankhonov A. — National University of Science and Technology «MISIS» (Moscow)

Ivanov S. — Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Grand PhD in Medical Sciences, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Ivanova T. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Samara State Medical University

Kalafatova N. — V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Kalinina O. — DMSc, assistant professor, Pavlov's First St. Petersburg State Medical University

Kaluzhskikh E. — general practitioner, GBUZ SO «Samara city polyclinic»

Kantakuzin E. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Kapitanov A. — Associate Professor, National Research University «MIET»

Kapsuzyan Ju. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Kaptilnyy V. — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Karpusha V. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Kazenov D. — general practitioner, GBUZ SO «Samara city polyclinic No. 4»

Khafizov I. — Candidate of Medical Sciences, Kazan (Volga Region)

Khudaynazarov B. — Maxillofacial surgeon, State Budgetary Institution of the Ryazan Region «Regional Clinical Hospital»

Koch E. — Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor, FGBOU VO Ural State Economic University

Kokhraidze Z. — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Kondrashova I. — candidat of pedagogical sciences, associate professor, Orel State University named after I.S. Turgenev

Kopeykin A. — post-graduate student, RGAU-Moscow State Agricultural Academy named after K.A. Timiryazev

Kotelnikova N. — Applicant, Samara State Medical University

Krivokhizhin I. — Postgraduate student, «Surgut State University»; Oncologist, «Surgut District Clinical Hospital»

Krynetsky B. — Senior Lecturer, RTU MIREA, Moscow

Kurbanova E. — Kazan (Volga Region)

Kuzmin N. — Independent researcher

Lagutina N. — Candidate of Technical Sciences, Associate Professor, RGAU-Moscow State Agricultural Academy named after K.A. Timiryazev

Leontiev A. — PhD in medicine, assistant professor, Pavlov's First St. Petersburg State Medical University

Lomakin A. — National Research Mordovia State University

Luchinin D. — researcher of laboratory of arbovirus infections, FKUZ «Volgograd Anti-Plague Research Institute» of Rospotrebnadzor

Lystsev D. — post-graduate, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Mamedova K. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Manucheva T. — Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Martynov D. — Candidate of Technical Sciences, Senior lecturer, Academy of Civil Protection of the Ministry of Emergency Situations of Russia

Melteva D. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Molchanova E. — Ph.D. biol. sciences, senior researcher of laboratory of arbovirus infections, FKUZ «Volgograd Anti-Plague Research Institute» of Rospotrebnadzor

Mozharovskii E. — M.V. Lomonosov Moscow State University

Muraev A. — Grand PhD in Medical Sciences, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Nazarov D. — Ph.D., senior researcher, Institute of Automation and Control Processes Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences

Olkhovaya A. — Post-graduate student, Moscow City University

Orlova K. — V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Pankina K. — Graduate student, National Research Mordovia State University

Parsadanyan A. — MD, Professor, «Surgut State University», Chief oncologist; «Surgut District Clinical Hospital»

Petrushkina Yu. — National Research Mordovia State University (Saransk)

Platonova P. — Federal State Educational Institution of Higher Education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University», Simferopol

Podgornyya M. — Applicant, Samara State Medical University

Proklova G. — Assistant, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Proposhin I. — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Puzakova D. — National Research Mordovia State University (Saransk)

Rakhimov D. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol;

Rogunov I. — Teacher, Kazan (Volga Region)

Romashkova O. — Doctor of Engineering, Professor, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

Roshchin E. — Candidate of Medical Sciences, Chief Physician, Orthopedic dentist, orthodontist, Sdi Dent Clinic

Saatashvili S. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Saatashvili Z. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Safyanov L. — graduate student, Sechenov University, Moscow, Russia

Sayfiyev R. — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Tyumen Industrial University

Sergeev Yu. — PhD, Orthopedic Dentist, Assistant at the Department of Pharmacology, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

Shakhovskaya K. — Head of the Environmental Control Department of the Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Defense of the Russian Federation

Sharov T. — Ph.D. med. sciences, senior researcher of laboratory of proteomic analysis, FKUZ «Volgograd Anti-Plague Research Institute» of Rospotrebnadzor

Shelamov A. — Applicant, National Research University «MIET»

Shevtsov A. — PhD in medicine, assistant, Pavlov's First St. Petersburg State Medical University

Silantev D. — Graduate student, MSTU «STANKIN»

Sivkov Yu. — Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Tyumen Industrial University

Smolentseva V. — RSU SocTech, Moscow

Stepannikova A. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Suleimanov S. — V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Svidinskaya E. — Assistant, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Tereshchuk S. — Ph.D., Associate Professor, Head of the Center for Maxillofacial Surgery and Dentistry Federal State Budgetary Institution «N.N. Burdenko State Military Clinical Hospital» of the Ministry of Defense of the Russian Federation

Tevfikova L. — V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Tiselskaya A. — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Trofimov V. — Doctor of bioscience, National Research Mordovia State University

Trushina V. — RTU MIREA, Moscow

Tsarkov P. — Doctor of Medical Sciences, Professor, Sechenov University, Moscow, Russia

Tselkovich L. — Doctor of Medical Sciences, Samara State Medical University

Udabashi E. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Ulitovskiy S. — DMSc, professor, Deputy Director for Science of the Pavlov's First St. Petersburg State Medical University's Research Institute for Dentistry and Maxillofacial surgery, Honored doctor of the Russian Federation, Honored dentist of the RDA, Pavlov's First St. Petersburg State Medical University

Umerova O. — V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Vashurkina I. — PhD in Medical sciences, Assoc. Prof. National Research Mordovia State University (Saransk)

Vaynshteyn A. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Vilms H. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Voennaya E. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Vvedenskaya I. — Candidate of Medical Sciences, Assistant, Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Vvedensky V. — head of the department, GBUZ SB «Otradnenskaya City Hospital»

Yamurkova N. — Grand PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, maxillofacial surgeon of the highest category of City Clinical Hospital No. 39, Nizhny Novgorod, Russia

Yushina Yu. — National Research Mordovia State University

Zakharov N. — candidat of biological sciences, associate professor, Bryansk State Technological University of Engineering

Zakharova O. — Candidate of Veterinary Sciences, GNOU «Regional Center for the Identification, Support and Development of abilities and talents in children and Youth»

Zavjalov A. — Ph.D., MIREA — Russian Technological University

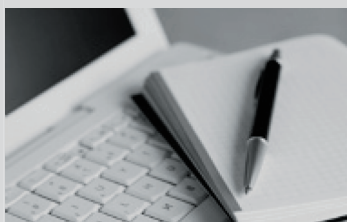
Zhuginskii I. — Applicant, National Research University «MIET»

Zinoviev M. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Ziyadinov M. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University (Simferopol)

Zopunian L. — V.I. Vernadsky Crimean Federal University

Требования к оформлению статей, направляемых для публикации в журнале



Для публикации научных работ в выпусках серий научно-практического журнала «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» принимаются статьи на русском языке. Статья должна соответствовать научным требованиям и общему направлению серии журнала, быть интересной достаточно широкому кругу российской и зарубежной научной общественности.

Материал, предлагаемый для публикации, должен быть оригинальным, не опубликованным ранее в других печатных изданиях, написан в контексте современной научной литературы, и содержать очевидный элемент создания нового знания. Представленные статьи проходят проверку в программе «Антиплагиат».

За точность воспроизведения дат, имен, цитат, формул, цифр несет ответственность автор.

Редакционная коллегия оста вляет за собой право на редактирование статей без изменения научного содержания авторского варианта.

Научно-практический журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» проводит независимое (внутреннее) рецензирование.

Правила оформления текста.

- ◆ Текст статьи набирается через 1,5 интервала в текстовом редакторе Word для Windows с расширением “.doc”, или “.rtf”, шрифт 14 Times New Roman.
- ◆ Перед заглавием статьи указывается шифр согласно универсальной десятичной классификации (УДК).
- ◆ Рисунки и таблицы в статью не вставляются, а даются отдельными файлами.
- ◆ Единицы измерения в статье следует выражать в Международной системе единиц (СИ).
- ◆ Все таблицы в тексте должны иметь названия и сквозную нумерацию. Сокращения слов в таблицах не допускается.
- ◆ Литературные источники, использованные в статье, должны быть представлены общим списком в ее конце. Ссылки на упомянутую литературу в тексте обязательны и даются в квадратных скобках. Нумерация источников идет в последовательности упоминания в тексте.
- ◆ Литература составляется в соответствии с ГОСТ 7.1-2003.
- ◆ Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Правила написания математических формул.

- ◆ В статье следует приводить лишь самые главные, итоговые формулы.
- ◆ Математические формулы нужно набирать, точно размещая знаки, цифры, буквы.
- ◆ Все использованные в формуле символы следует расшифровывать.

Правила оформления графики.

- ◆ Растровые форматы: рисунки и фотографии, сканируемые или подготовленные в Photoshop, Paintbrush, Corel Photopaint, должны иметь разрешение не менее 300 dpi, формата TIF, без LZW уплотнения, CMYK.
- ◆ Векторные форматы: рисунки, выполненные в программе CorelDraw 5.0-11.0, должны иметь толщину линий не менее 0,2 мм, текст в них может быть набран шрифтом Times New Roman или Arial. Не рекомендуется конвертировать графику из CorelDraw в растровые форматы. Встроенные — 300 dpi, формата TIF, без LZW уплотнения, CMYK.

По вопросам публикации следует обращаться к шеф-редактору научно-практического журнала «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики» (e-mail: redaktor@nauteh.ru).