

**АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»**

**EUROPEAN JOURNAL
OF NATURAL
HISTORY**

**ЕВРОПЕЙСКИЙ
ЖУРНАЛ
ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ**

The journal is based in 2005

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ = 0,283

Пятилетний импакт-фактор РИНЦ = 0,121

№6, 2022

ISSN 2073-4972

Журнал **ЕВРОПЕЙСКИЙ ЖУРНАЛ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ** зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС 77-19917.

The **EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY** is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications. Certificate PI No. FS 77-19917.

Актуальный сайт журнала:
<https://world-science.ru>

The current website of the journal:
<https://world-science.ru>

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
к.и.н. Н.Е. Старчикова

EDITOR
Ph.D. N.E. Starchikova

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

д.п.н., проф. Кашапова Л.М. (Уфа), д.вет.н., доцент Ермолина С.А. (Киров), к.филол.н., доцент Семькина Е.Н. (Белгород), к.психол.н., доцент Петровская М.В. (Воронеж), д.с.-х.н., проф. Дементьев М.С. (Ставрополь), д.филол.н. доцент Шакирова Е.Ю. (Воронеж), к.э.н., доцент Лаврова Е.В. (Москва), к.б.н. Кантаржи Е.П. (Москва), д.п.н., проф. Николаева А.Д. (Якутск), д.ф.-м.н., проф. Логинов В.С. (Томск), д.полит.н., проф. Жирнов Н.Ф. (Саратов), д.соц.н., проф. Покровская Н.Н. (Санкт-Петербург), к.г.н., доцент Хромешкин В.М. (Иркутск), д.х.н., проф. Трунин А.С. (Самара), д.и.н., доцент Туфанов Е.В. (Ставрополь)

EDITORIAL COUNCIL:

Doctor of Pedagogical Sciences, Prof. Kashapova L.M. (Ufa), Doctor of Veterinary Sciences, Associate Professor Ermolina S.A. (Kirov), Candidate of Philological Sciences, Associate Professor Semykina E.N. (Belgorod), Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor Petrovskaya M.V. (Voronezh), Doctor of Agricultural Sciences, Prof. Dementiev M.S. (Stavropol), Doctor of Philosophy, Associate Professor Shakirova E.Yu. (Voronezh), Candidate of Economic Sciences, Associate Professor Lavrova E.V. (Moscow), Candidate of Biological Sciences Kantarzh E.P. (Moscow), Candidate of Pedagogical Sciences, Prof. Nikolaeva A.D. (Yakutsk), Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Prof. Loginov V.S. (Tomsk), Doctor of Political Science, Prof. Zhirnov N.F. (Saratov), Doctor of Social Sciences, Prof. Pokrovskaya N.N. (St. Petersburg), Candidate of Geological Sciences, Associate Professor Khromeshkin V.M. (Irkutsk), Doctor of Chemical Sciences, Prof. Trunin A.S. (Samara), Doctor of Historical Sciences, Associate Professor Tufanov E.V. (Stavropol)

EUROPEAN JOURNAL OF NATURAL HISTORY

Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ.

Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals directory» в целях информирования мировой научной общественности.

Журнал представлен в ведущих библиотеках страны и является рецензируемым.

Журнал представлен в НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКЕ (НЭБ) – главном исполнителе проекта по созданию Российского индекса научного цитирования (РИНЦ) и имеет импакт-фактор Российского индекса научного цитирования (ИФ РИНЦ).

Учредитель, издательство и редакция:
ООО ИД «Академия Естествознания»

Founder, publisher and editor:
Academy of Natural History

Почтовый адрес:
101000, г. Москва, а/я 47
Адрес редакции и издателя:
440026, Пензенская область,
г. Пенза, ул. Лермонтова, 3
ООО ИД «Академия Естествознания»

Postal address:
101000, Moscow, BOX 47
The address of the editorial office
and publisher: 440026, Penza region,
Penza, Lermontov st., 3
Academy of Natural History

Тел. редакции: 8-(499)-705-72-30
E-mail: edition@rae.ru

Tel: 8-(499)-705-72-30
E-mail: edition@rae.ru

Техническое редактирование и верстка
Е.Н. Доронкина
Корректоры
Е.С. Галенкина, Н.А. Дудкина

Technical editing and layout by
E.N. Doronkina
Correctors
E.S. Galenkina, N.A. Dudkina

Подписано в печать – 30.12.2022
Дата выхода номера – 31.01.2023

Signed for print – 30.12.2022
Number issue date – 31.01.2023

Формат 60x90 1/8
Типография
ООО НИЦ «Академия Естествознания»
410035, Саратовская область, г. Саратов,
ул. Мамонтовой, д. 5

Format 60x90 1/8
Printing house
Academy of Natural History
410035, Saratov region, Saratov,
st. Mamontova, 5

Распространение по свободной цене

Distribution at a free price

Усл. печ. л. 7,25
Тираж 500 экз.
Заказ 2022/6

Conditionally printed sheets 7,25
Circulation 500 copies.
Order 2022/6

© ООО НИЦ «Академия Естествознания»

© Academy of Natural History

ARTICLES

Medical sciences

- BENZODIAZEPINES: THE MAJOR REPRESENTATIVES
AND THEIR PHARMACOLOGICAL SIGNIFICANCE
Kodintsev V.V., Ponomarev A.V., Lenda I.V., Salatov Ia.S., Naumov N.A. 4
- APPLICATION OF THE MELD SCALE TO ASSESS THE SEVERITY
OF LIVER CIRRHOSIS IN THE OUTCOME OF CHRONIC HEPATITIS C
IN THE KYRGYZ REPUBLIC
*Tashpolotova A.Sh., Suranbaeva G.S., Alisherova A.Sh.,
Anarbaeva J.A., Murzakulova A.B., Zairova I.T., Sholpanbai uulu M.* 8
- CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES TO THYROTROPIC HORMONE
RECEPTOR AS A BIOMARKER OF GRAVES DISEASE ACTIVITY
Tsurkan A.A., Lushchik M.V., Makeeva A.V. 13

Technical sciences

- NANOTECHNOLOGY IN THE «NATIONAL QUALITY MANAGEMENT SYSTEM
OF PACKAGED LIQUID PRODUCTS»
Martynov V.V. 17

Economical sciences

- MAIN WAYS OF FINANCING INNOVATIVE ACTIVITIES OF FOREST INDUSTRY
Shanin I.I. 21
- CURRENT ISSUES AND PROSPECTS TRANSPORT SUPPORT
OF THE TOURISM INDUSTRY
Shatskaya I.I., Maleshina L.M. 26

МАТЕРИАЛЫ XIV МЕЖДУНАРОДНОЙ СТУДЕНЧЕСКОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ 2022»

СТАТЬИ

Медицинские науки

- ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ
Менжулов В.М., Макеева А.В., Губин А.И. 32
- КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ И МЕДИЦИНСКИХ
СОТРУДНИКОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
Меркулова М.Д., Королькова Л.Е., Мокашева Ек.Н., Мокашева Евг.Н. 37
- АНТИТЕЛОЗАВИСИМОЕ УСИЛЕНИЕ КОРОНАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
Мокрушина А.Е., Гуляева И.Л., Ганеева Е.Р. 42
- ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ. СТРЕСС И АДАПТАЦИЯ
Мухина Е.М., Магламян А.А., Луцник М.В. 47

Экономические науки

- АНАЛИЗ ФОРМИРОВАНИЯ СЕБЕСТОИМОСТИ КАПИТАЛЬНОГО
РЕМОНТА И МОДЕРНИЗАЦИИ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ПУТИ
Карташова О.А. 53

UDC 615.214.22

BENZODIAZEPINES: THE MAJOR REPRESENTATIVES AND THEIR PHARMACOLOGICAL SIGNIFICANCE

Kodintsev V.V., Ponomarev A.V., Lenda I.V., Salatov Ia.S., Naumov N.A.

Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: my1989@inbox.ru

Benzodiazepine tranquilizers, which appeared later than neuroleptics and antidepressants, have undergone both a colossal rise in popularity and an equally large-scale decline in their short time. The first benzodiazepine, chlordiazepoxide, was synthesized in 1955 by Leo Sternbach as a result of the search for methods for the synthesis of tranquilizers. In less than 10 years, this class of drugs has occupied more than 90% of the market, which was previously dominated by barbiturates. Although benzodiazepines have good anxiolytic properties, side effects were discovered quite quickly during therapy with this group of drugs: it was shown that benzodiazepine tranquilizers can enhance the withdrawal syndrome of alcohol and barbiturates. However, the main undesirable effect that prevented the promotion of benzodiazepines not only in the pharmaceutical markets, but also in clinical practice, was the risk of addiction. Currently, benzodiazepine drugs continue to be widely used not only by psychiatrists in the treatment of mental and anxiety disorders and withdrawal syndrome, but also by general practitioners. We conducted a brief review of information on the pharmacological significance of the main representatives of benzodiazepines, their application features and the consequences of their administration.

Keywords: benzodiazepines, tranquilizers, anxiolytics, chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, oxazepam, alprazolam, flunitrazepam, clonazepam

Introduction. The term “benzodiazepine” means the chemical name of a heterocyclic compound formed by combining a benzene and diazepine ring system. According to the Ganch-Widman nomenclature, diazepine is a heterocycle with two nitrogen atoms, five carbon atoms and the maximum possible number of cumulative double bonds. The prefix “benzo-” denotes a benzene ring connected to a diazepine ring.

Benzodiazepines are drugs that slow down the reaction of the central nervous system, thereby creating a feeling of peace and relaxation.

Commonly known as “benzos”, benzodiazepines discovered by chance in the mid-1950s were adopted by medical professionals as a safer alternative to barbiturates. By the early 1960s, these medications were being used to treat problems such as anxiety, panic disorder, insomnia, muscle spasms and seizures. They are intended only for short-term treatment, as they are extremely addictive [1].

Relevance. Benzodiazepines are a large group of drugs that have anti-anxiety, sedative and hypnotic effects. In addition, drugs from this group promote muscle relaxation, preventing the appearance of muscle cramps. Benzodiazepines are prescribed to eliminate physiological and psychological manifestations of anxiety, to combat the consequences of a violation of the autonomic system (heaviness in the stomach, excessive sweating, blood flushes), alertness, anxious premonitions, fears, pathological manifestations from the muscles.

In recent years, the problem of dealing with stress, anxiety, panic attacks has become a very topical issue. The life of a modern person is

very fast and active, so it is almost impossible to avoid stress. Benzodiazepines have proven to be the most effective and safe drugs – they are low-toxic, cause less dependence compared to alcohol or barbiturates, in therapeutic doses does not cause motor disorders or depression [2].

Purpose of research. To study the list of Russian and foreign sources describing the principle of action of benzodiazepines, their pharmacological features, the consequences of their use and effects on the human body.

Materials and methods of research

To study the features of the use of benzodiazepines, we have worked out a list of Russian and foreign sources containing reliable and officially confirmed information about the pharmacological and chemical features of drugs based on benzodiazepines, as well as their most important representatives.

Research results and their discussion

Benzodiazepines have a similar chemical structure, and their effect on the human body is mainly due to allosteric modification of a special type of neurotransmitter receptors, GABA receptors, which increases the conductivity of this inhibitory channel. This leads to both therapeutic and side effects of benzodiazepines. At the same time, the targets of anxiolytics are the limbic system of the hypothalamus, the reticular formation of the brain stem, and the thalamic nuclei. Dependence on benzodiazepines can occur with prolonged use of drugs or with a constant overdose. The patient may feel that the effect of taking it is insufficient, and he will constantly increase the dose in order to get rid of

unpleasant symptoms completely – this is how dependence is formed during overdoses [3].

Symptoms of overdose with benzodiazepine derivatives resemble a picture of barbiturate intoxication. There is lethargy, drowsiness, muscles relax, coordination is disrupted. At the same time, fussiness, activity, mood lifting may sometimes occur, all this is accompanied by inhibition of reactions, difficulties in switching attention. In appearance, drug addicts resemble people in a state of strong alcoholic intoxication. A few hours after taking the drugs, intoxication turns into lethargy, weakness, the patient falls asleep. During the day, all residual effects disappear.

Benzodiazepines and their active metabolites bind to plasma proteins. The degree of binding significantly depends on lipophilicity and ranges from 70% for alprazolam to almost 99% for diazepam. The concentration of free benzodiazepines in the liquor is about the same as in plasma. Benzodiazepines can compete for plasma proteins with other drugs, but clinically significant interactions have not been described [4].

There are a large number of benzodiazepine derivatives, among which chlordiazepoxide, diazepam, nitrazepam, oxazepam, alprazolam, flunitrazepam, clonazepam and others can be distinguished.

1. Chlordiazepoxide. After ingestion on an empty stomach, up to 75% is absorbed in the gastrointestinal tract. The maximum concentration in the blood plasma is reached after 0.5-4 hours. The bond with plasma proteins is 96%. Deposited in adipose tissue. Penetrates through the blood-brain and placental barrier, enters breast milk [5].

Metabolism in the liver is carried out with the formation of four active metabolites: oxazepam (half-elimination period of 5-15 hours), desmethyl chlordiazepoxide (half-elimination period of 8-24 hours), demoxepam (half-elimination period of 14-95 hours) and desmethyldiazepam (half-elimination period of 40-250 hours). Elimination is performed by the kidneys [6].

2. Diazepam. After ingestion on an empty stomach, up to 75% is absorbed in the gastrointestinal tract. The maximum concentration in the blood plasma is reached after 90 minutes. The bond with plasma proteins is 98%. It is deposited in adipose tissue. Penetrates through the blood-brain and placental barrier, enters breast milk. Metabolism in the liver occurs with the formation of active metabolites in the form of desmethyldiazepam with a half-elimination period of 40-250 hours. The half-life is

24-48 hours. Elimination of the drug is carried out by the kidneys [5].

3. Nitrazepam. It is absorbed from the gastrointestinal tract quickly and in full. Bioavailability is 54-98% (depending on the dosage form). When taken simultaneously with food, absorption slows down and the maximum plasma concentration decreases by about 30%. With a single oral administration of 10 mg of nitrazepam, the average maximum concentration is 0.08-0.1 mcg / ml and is reached after 1-4 hours. The bond with plasma proteins is approximately 85-90%. The phase of distribution of the active substance in the body varies greatly and ranges from 1.7 to 3.5 hours. The volume of distribution increases with the age of patients and is 1.3-2.6 l/kg. It penetrates well through histohematic barriers, including blood-brain and placental barriers, and is found in mother's milk. It is metabolized in the liver by reducing the nitro group and subsequent acetylation with the formation of inactive acetyl derivatives. The half-life is 16-48 hours (depends on the age and body weight of patients), from the cerebrospinal fluid – about 68 hours. The main metabolites are 7-aminonitrazepam, 7-acetaminonitrazepam, 2-amino-5-nitrobenzophenone and hydroxy-2-amino-5-nitrobenzophenone, excreted by the kidneys (65-71%) and with feces (14-20%). About 1-5% is excreted unchanged by the kidneys. Accumulation during repeated administration is minimal (refers to benzodiazepines with a short or medium half-life), excretion after discontinuation of treatment is rapid [6].

4. Oxazepam. Absorption after oral administration is achieved within 2 hours in full. Binds to plasma proteins by 97%, biotransformation in the liver is carried out by direct conjugation with glucuronic acid to inactive metabolites, the half-life is 5-15 hours. It is excreted by the kidneys and gastrointestinal tract. The drug passes through the blood-brain barrier, placental barrier and penetrates into breast milk [7].

5. Alprazolam. A derivative of benzodiazepine of medium duration of action, causes central nervous system depression from mild sedation to coma, depending on the dose. Absorption after ingestion is rapid and occurs within 2 hours. It can pass through the placenta, the blood-brain barrier, and penetrate into breast milk. The bond with plasma proteins is 80%. It is metabolized in the liver by hydroxylation to low-activity ($\leq 1/2$ of alprazolam activity) or inactive metabolites. Elimination by the kidneys (in the form of compounds with glucuronic acid). Accumulation during repeated admin-

istration is minimal (refers to benzodiazepines with an average half-elimination period), elimination after discontinuation of treatment is rapid. After withdrawal, the plasma concentration decreases to subclinical within 24 hours. It is not removed during hemodialysis [8].

6. Flunitrazepam. After oral administration at a dose of 1 mg, the maximum concentration is noted after 0.75-2 hours and is 6-11 ng / ml. Bioavailability reaches 70-90%. Eating reduces the rate and degree of absorption. Binding to blood proteins is approximately 78%. Daily intake is accompanied by moderate plasma accumulation. With repeated administration, the equilibrium concentration of flunitrazepam in plasma is reached after 5 days and at a dose of 2 mg is at least 3-4 ng / ml. The equilibrium concentration of pharmacologically active N-demethylmetabolite is almost identical to that of the starting substance. The volume of distribution in the equilibrium state is 3-5 l/kg. Quickly penetrates into the cerebrospinal fluid. Slowly passes through the placental barrier, penetrates into breast milk. It is metabolized in the liver (10-15% at the first pass). The main metabolites in plasma are 7-aminoflunitrazepam and norflunitrazepam, in urine – 7-aminoflunitrazepam. It is excreted mainly by the kidneys mainly in the form of metabolites and with feces. The half-life of flunitrazepam is 16-35 hours, the half-life of norflunitrazepam is 28 hours. Reduces excitability of subcortical structures of the brain, inhibits polysynaptic spinal reflexes. The hypnotic effect develops quickly and lasts 6-8 hours. It also has a sedative, anxiolytic, muscle relaxant (central) and anticonvulsant effect. Reduces psychomotor activity, causes amnesia [7].

7. Clonazepam. Clonazepam is well absorbed from the digestive tract. Oral bioavailability is 90%. When ingesting a single dose of the drug, the maximum concentration in the blood serum is observed after 1-4 hours. Clonazepam binds approximately 85% to blood proteins. The drug passes through the blood-brain and placental barriers, also penetrates into the mother's milk. The volume of distribution is 1.8-4.4 l/kg. It is metabolized in the liver to pharmacologically inactive metabolites. The half-life is 20-60 hours. It is excreted mainly in the urine in the form of metabolites. Less than 0.5% of the dose of the drug is excreted unchanged by the kidneys [8].

At the moment of reaching the maximum serum concentration, hypnotic doses of benzodiazepines to one degree or another cause nausea, fatigue, impaired coordination of movements, slowing of reaction, deafness,

anterograde amnesia. Cognitive functions suffer less than motor functions. If the drugs are taken at night, the preservation of these phenomena after waking up is considered as a side effect. They can greatly interfere with driving and other activities; it is extremely dangerous to drink alcohol at the same time. The severity of these disorders clearly depends on the dose, but a person may not notice them: most patients underestimate how far their condition is from the norm. Daytime drowsiness can also be a side effect, although treatment reduces drowsiness caused by chronic insomnia. The risk and severity of side effects increase with age; age-related changes in both pharmacokinetics and pharmacodynamics play a role here [4, 7].

Despite the listed side effects, benzodiazepines are relatively safe. In the absence of other drugs, even very high doses rarely lead to death or coma. Death from benzodiazepines is often caused by the simultaneous use of alcohol. An overdose of benzodiazepines rarely causes severe respiratory and circulatory disorders, but even normal doses can exacerbate respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea.

The differences between the doses of benzodiazepines that cause motor disorders and disinhibition strongly depend on the drug, the type of animal and the scheme of experience. Although these differences may have contributed to the market promotion of some benzodiazepines as selective tranquilizers and hypnotics, they did not predict the sedative activity of benzodiazepines used as anxiolytic drugs [8].

Benzodiazepines suppress epileptic seizures caused by pentetrazole and picrotoxin, but seizures caused by strychnine and high-voltage current are prevented only in doses that sharply disrupt motor activity. In clonazepam, nitrazepam and nordazepam, anticonvulsant activity is more selective than in other drugs. Benzodiazepines also suppress photogenic seizures in baboons and seizures with alcohol withdrawal syndrome in humans. Unfortunately, tolerance to anticonvulsant action limits the use of benzodiazepines in epilepsy.

Benzodiazepines have an analgesic effect in animals, but in humans there is only a transient analgesic effect with intravenous administration of these drugs, which in fact may be due to amnesia. There is no doubt, however, that benzodiazepines, unlike barbiturates, do not cause hyperalgesia [9].

Benzodiazepine drugs are widely used in the treatment of patients with bipolar affective disorder, schizophrenia or other psychotic disorders. They are prescribed mainly as an addi-

tional therapy to neuroleptics or mood stabilizers in order to achieve a short sedative effect to reduce the symptoms of manic or psychotic arousal, aggression, behavioral disorders or sleep problems. Currently, there is insufficient reliable data in the literature on the effectiveness of benzodiazepine derivatives in anxiety and depression in patients with schizophrenia. A number of studies warn of the need for a more scrupulous analysis of the effectiveness of drugs as monotherapy for aggression and agitation caused by psychosis, and indicate that their benefits as an additional therapy are difficult to assess due to the large number of side effects available, as well as the insufficient quality of comparative studies. Despite this, some recommendations allow the use of benzodiazepines with similar symptoms in this group of patients [7].

Using benzodiazepines in old age leads to other side effects, including constipation, urinary retention, an increase in the number of car accidents, especially when benzodiazepines are combined with antidepressants, and earlier death. An atypical reaction to benzodiazepines in the form of psychomotor agitation, hallucinations and delirium is also more typical for the elderly [9].

Conclusion

Analysis of literature sources has shown that long-term use of benzodiazepines can lead to addiction and abuse. At the same time, their risk of occurrence is lower than in the case of barbiturates and narcotic analgesics.

The main side effects of benzodiazepine tranquilizers, manifested against the background of abuse or non-medical use of drugs of this group, include hypersedation (drowsiness, decreased concentration, memory problems), hypermyorelaxation (lethargy, muscle weakness), behavioral toxicity (impaired cognitive functions and psychomotor skills), paradoxical reactions (agitation, aggressiveness, sleep disorders), addiction (mental and physical dependence with manifestations of neurotic anxiety). Constant intake of benzodiazepines leads to the formation of tolerance – in order

to achieve the desired state of euphoria, an increasing dose is required each time. Prolonged abuse of benzodiazepines often causes personality disorders – facial expressions become impoverished, memory is impaired, speech and movements slow down, intelligence suffers, a person becomes more selfish, cruel, callous towards others, rude. The longer the patient takes benzodiazepines, the worse he tolerates physical and mental stress, the less he wants to work and observe moral norms.

References

1. Sathe A.G., Underwood E., Coles L.D., Elm J.J., Silbergleit R., Chamberlain J.M., Kapur J., Cock H.R., Fountain N.B., Shinnar S., Lowenstein D.H., Rosenthal E.S., Conwit R.A., Bleck T.P., Cloyd J.C. Patterns of benzodiazepine underdosing in the Established Status Epilepticus Treatment Trial. *Epilepsia*. 2021. Vol. 62. No. 3. P. 795-806. DOI: 10.1111/epi.16825.
2. Cornett E.M., Novitch M.B., Brunk A.J., Davidson K.S., Menard B.L., Urman R.D., Kaye A.D. New benzodiazepines for sedation. Best practice & research. *Clinical anaesthesiology*. 2018. Vol. 32. No. 2. P. 149-164. DOI: 10.1016/j.bpa.2018.06.007.
3. Bateson A.N. Basic pharmacologic mechanisms involved in benzodiazepine tolerance and withdrawal. *Current Pharmaceutical Design*. 2002. Vol. 8. No. 1. P. 5-21. DOI: 10.2174/1381612023396681.
4. McDonald E.M., Caslangen J. Benzodiazepine Use and Falls in Older Adults: Is It Worth the Risk? Research in gerontological nursing. 2019. Vol. 12. No. 5. P. 214-216. DOI: 10.3928/19404921-20190813-01.
5. Shafie A., Mohammadi-Khanaposhtani M., Asadi M., Rahimi N., Ranjbar P.R., Ghasemi J.B., Larijani B., Mahdavi M., Shafaroodi H., Dehpour A.R. Novel fused 1,2,3-triazolo-benzodiazepine derivatives as potent anticonvulsant agents: design, synthesis, in vivo, and in silico evaluations. *Molecular diversity*. 2020. Vol. 24. No. 1. P. 179-189. DOI: 10.1007/s11030-019-09940-9.
6. da Silva A.V., Meneghetti S.M.P., Meneghetti M.R. Benzodiazepines: Drugs with Chemical Skeletons Suitable for the Preparation of Metallacycles with Potential Pharmacological Activity. *Molecules*. 2021. Vol. 26. No. 9: 2796. P. 2304-2319. DOI: 10.3390/molecules26092796.
7. Neutel C.I. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *International Review of Psychiatry*. 2005. Vol. 17. No. 3. P. 189-197. DOI: 10.1080/09540260500071863.
8. Ismail C., Nocentini A., Supuran C.T., Winum J.Y., Gharbi R. 1,5-Benzodiazepines as a platform for the design of carbonic anhydrase inhibitors. *Archiv der Pharmazie*. 2022. Vol. 355. No. 3. P. 2100405. DOI: 10.1002/ardp.202100405.
9. Mancini R., Fernandez-Lopez L., Falcon M., Pellegrini M., Luna A., Rotolo M. Postmortem Analysis of Benzodiazepines in Human Bone by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of analytical toxicology*. 2020. Vol. 44. No. 9. P. 985-992. DOI: 10.1093/jat/bkaa020.

UDC 616.36-004-036.1-07

APPLICATION OF THE MELD SCALE TO ASSESS THE SEVERITY OF LIVER CIRRHOSIS IN THE OUTCOME OF CHRONIC HEPATITIS C IN THE KYRGYZ REPUBLIC

¹Tashpolotova A.Sh., ^{1,2}Suranbaeva G.S., ³Alisherova A.Sh., ²Anarbaeva J.A.,
³Murzakulova A.B., ³Zairova I.T., ²Sholpanbai uulu M.

¹Scientific and Production Centre for Preventive Medicine of the Ministry of Health
of the Kyrgyz Republic, Bishkek, e-mail: npopm@mail.ru;

²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek;

³Osh State University, Osh

The paper presents the possibility of using the MELD scale to assess the severity of liver cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C, predict an unfavorable outcome in patients with end-stage liver cirrhosis, and also use it in patients awaiting liver transplantation. To determine the MELD scale, 107 patients with subcompensated cirrhosis of the liver according to the severity of Child-Pugh class B (n=68), decompensated cirrhosis of the liver according to the severity of Child-Pugh class C (n=39) were examined. In the observed patients with liver cirrhosis with decompensated stage in the outcome of HCV class C on the Child-Pugh scale, the levels of total bilirubin, creatinine and the international normalized ratio index (INR) were significantly higher than in the subcompensated stage of liver cirrhosis class B on the Child-Pugh scale. The average score on the MELD scale in the analyzed patients significantly increased with an increase in the severity of liver cirrhosis in the outcome of HCV: in the subcompensated stage of liver cirrhosis, the index was $15 \pm 1,66$, in the decompensated stage of the disease – $25 \pm 0,8$ ($p < 0,001$). Also, a higher MELD index in the subcompensated stage of liver cirrhosis of class B on the Child-Pugh scale and decompensated stage of liver cirrhosis of class C on the Child-Pugh scale was observed in patients with low albumin levels and high levels of γ -globulin and AFP. The MELD index in our study ranged from 1 to 44 points. In patients in the stages of subcompensation and decompensation, having up to 10 points and 11-19 points on MELD, 3-month survival is high and amounts to 98.1% and 94.0%, respectively. With an increase in the MELD index, the three-month survival rate decreases. In patients with 30-39 and ≥ 40 points, the prognostic three-month survival rate decreases sharply. The results obtained by us with the determination of the MELD index can be used to assess the severity of liver cirrhosis in the outcome of HCV and makes it possible to predict three-month survival and prioritize candidates for liver transplantation.

Keywords: MELD scale, chronic hepatitis C virus infection, liver cirrhosis, outcome, survival, mortality, liver transplantation

Viral hepatitis is one of the leading causes of death in the world, which until recently was not given sufficient attention as a priority public health problem. It is estimated that in the European region of the World Health Organization (WHO), about 171 000 people die annually from causes related to viral hepatitis (approximately 2% of all deaths), which corresponds to more than 400 deaths per day. Approximately 98% of these deaths are caused by long-term consequences of chronic viral hepatitis B and C, such as liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC).

A high frequency of liver cirrhosis formation was established in the outcome of chronic viral hepatitis C genotype 1b [1-3]. According to observations, the frequency of liver cirrhosis formation in patients with chronic viral hepatitis C (HCV) caused by various HCV genotypes have values close to each other [4, 5]. Conflicting information regarding genotypes HCV, which play a leading role in the development of liver cirrhosis, require further research.

Cirrhosis of the liver of viral origin has a very high rate of progression, which determines a shorter life expectancy, so, 5 years after diagnosis, the mortality rate reaches 70%. In the USA, 4 million people are infected with the chronic HCV, in 80-85% of cases, cirrhosis of the liver

may develop in the future, but at the same time, in approximately 10-20% of cases, the cause of cirrhosis of the liver cannot be established.

In economically developed countries, cirrhosis of the liver is among the six most common causes of death in patients aged 35 to 60 years, accounting for 14-30 cases per 100 thousand population [6].

In the Kyrgyz Republic, the prevalence of cirrhosis of the liver over a 10-year period increased from $30,6 \text{‰}$ (2008) to $37,6 \text{‰}$ (2017) (1,3 times). The largest changes in indicators were observed in the southern region of the republic, so, in the Jalal-Abad region, the values increased by 1,9 times during this period. Of great concern is the high mortality rate among the able-bodied population and the increase in the number of cases of disability, in general, in the republic by 1,2 times and by 1,2-1,4 times in the regions [7, 8, 9].

In this regard, at present, an urgent task in the Kyrgyz Republic is to timely assess the severity of liver cirrhosis, further predict the survival and mortality of patients, as well as to plan the selection of patients for liver transplantation.

The high rates of liver cirrhosis in the republic, the increase in disability and mortality among the able-bodied population served as

the basis for this study to develop timely adequate therapeutic and diagnostic measures.

Purpose of the study. Assessment of the severity of the disease and the prognosis of life in patients with cirrhosis of the liver in the outcome of chronic viral hepatitis C on the MELD scale.

Materials and methods of research

To determine the MELD scale, 107 patients with subcompensated cirrhosis of the liver according to the severity of Child-Pugh class B (n=68), decompensated cirrhosis of the liver according to the severity of Child-Pugh class C (n=39) in the outcome of chronic viral hepatitis C aged 25 to 60 years were examined.

To assess the severity of liver cirrhosis and the prognosis of survival in the patients we observed, as well as to determine the priority of candidates for liver transplantation, we used the MELD (Model for End – Stage Liver Disease) calculation scale developed using regression analysis in the USA, in which the degree of renal dysfunction is taken into account during the assessment of portal hypertension parameters [10, 11, 12].

The calculation of this indicator includes the level of bilirubin, serum creatinine, as well as the level of INR (international normalized ratio). Calculated using the following formula:

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & 11.2 \times \ln(\text{INR}) + \\ & + 9.57 \times \ln(\text{creatinine, mg/dl}) + \\ & + 3.78 \times \ln(\text{bilirubin, mg/dl}) + 6.43 \end{aligned}$$

Statistical processing of the results of the study was carried out using the Microsoft Excel 2016 program. The correlation analysis was carried out with the calculation of the Pearson correlation coefficient. The reliability of the differences was determined by the Student's t criterion.

Results of the research and discussions

Considering that our patients were at different stages of the disease, we were interested

in exploring the possibility of using the MELD scale to assess the severity of liver cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C, predict an unfavorable outcome in patients with end-stage liver cirrhosis, and also use it in patients awaiting liver transplantation.

In the observed patients with decompensated liver cirrhosis, the levels of total bilirubin, creatinine and the International Normalized Ratio index (INR) were significantly higher than in the subcompensated stage of class B liver cirrhosis on the Child-Pugh scale. The average score, according to the MELD scale, in the analyzed patients significantly increased with an increase in the severity of cirrhosis of the liver in the outcome of HCV. In the subcompensated stage of liver cirrhosis, the MELD index was $15 \pm 1,66$ points, and in the decompensated stage of the disease – $25 \pm 0,8$ points ($p < 0.001$) (table 1).

In all the observed patients, we calculated the correlation coefficient between the index of the MELD scale and the levels of albumin and globulin.

As can be seen from fig. 1, there is an inverse correlation at the average level between the albumin content in the blood and the MELD scale index ($r = -0,69$), so lower albumin level was associated with higher values of the MELD scale.

A statistically significant correlation was also noted between the level of MELD and the level of γ -globulin. As can be seen in fig. 2 there is a positive strong correlation between the level of γ -globulin and the values of the MELD scale ($r = 0,73$).

In patients with an increased AFP index, the correlation with the MELD index was studied. An average correlation was found between the AFP level and the MELD index ($r = 0,59$) (Fig. 3). In the observed patients, an increased level of AFP was associated with a higher MELD index. At the same time, a correlation between the MELD index and AFP was observed, but not always.

Table 1

Assessment of the severity of liver cirrhosis in the outcome of chronic viral hepatitis C on the MELD scale (n=107)

Indicators	Subcompensated cirrhosis of the liver Class B (n=68)	Decompensated cirrhosis of the liver Class C (n=39)	P
Total bilirubin, mmol/l	26,7 \pm 1,8	38,9 \pm 1,6	p < 0,001
International normalized attitude, un.(N=0,8-1,2)	1,7 \pm 0,05	2,20 \pm 0,32	p > 0,05
Creatinine, mmol/l	95,2 \pm 2,5	169,0 \pm 10,1	p < 0,001
MELD, points	15 \pm 1,66	25 \pm 0,8	p < 0,001

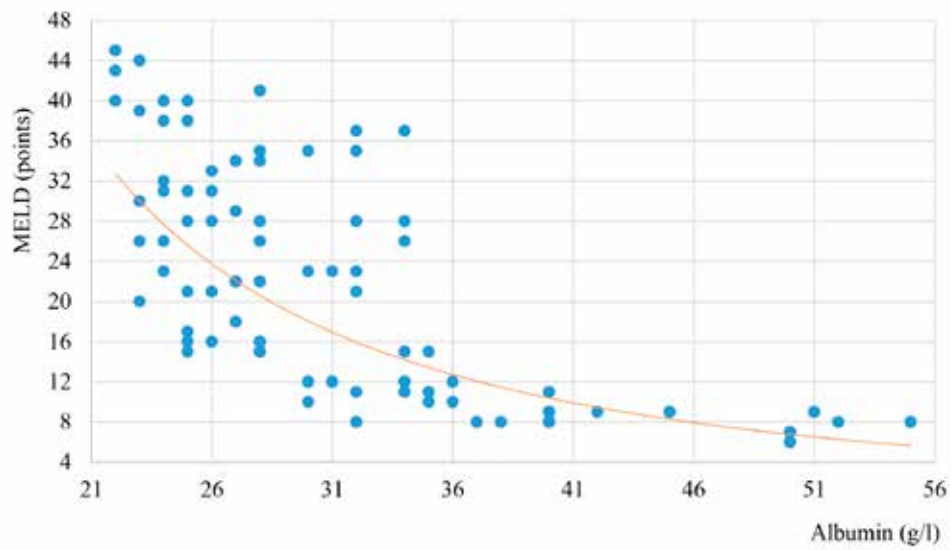


Fig. 1. Correlation between the albumin index and the values of the MELD scale, $r = -0,69$ ($n=107$)

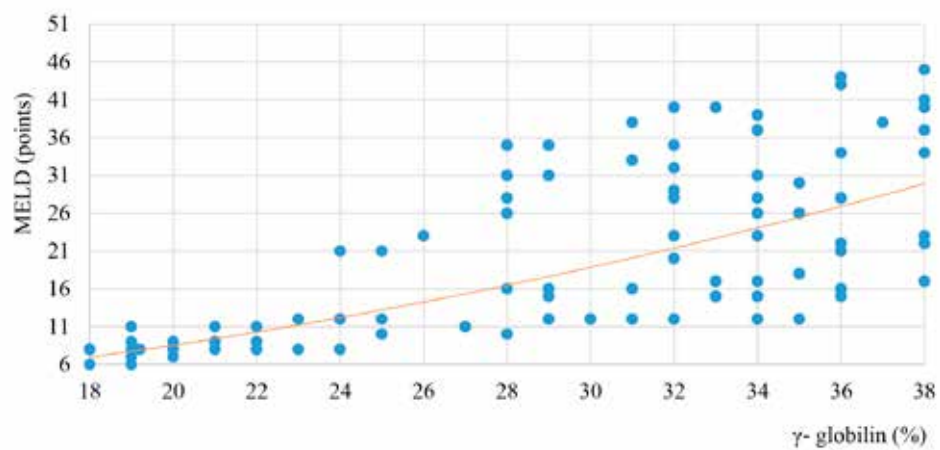


Fig. 2. Correlation of the γ -globulin index and the values of the MELD scale, $r = 0,73$ ($n=107$)

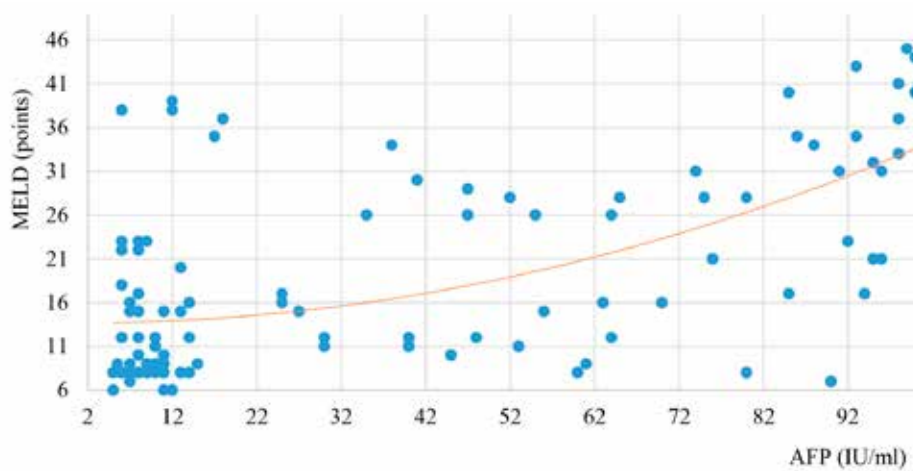


Fig. 3. Correlation of AFP and MELD indicators, $r = 0,59$ ($n=107$)

Table 2

Prognostic assessment of 3-month survival of patients with cirrhosis of the liver in the outcome of HCV in the stages of subcompensation and decompensation (class B and C according to Child-Pugh) by MELD scale (n=107)

№	MELD score	survival, %	Subcompensated cirrhosis of the liver Class B (n=68)			Decompensated cirrhosis of the liver Class C (n=39)		
			Patients, abs. qty	Survival, abs. qty	Lethality, abs. qty	Patients, abs. qty	Survival, abs. qty	Lethality, abs. qty
1	≤10	98,1%	35	34	1	-	-	-
2	11-19	94,0%	16	15	1	13	12	1
3	20-29	80,4%	8	6	2	12	10	2
4	30-39	47,4%	6	3	3	10	5	5
5	≥40	28,7%	3	1	2	4	1	3
TOTAL			68	60	8	39	28	11

The data obtained make it possible to predict the severity of the content of these components in the blood, identify possible candidates for liver transplantation, or outline treatment tactics and necessary medications.

Thus, a higher MELD index in the subcompensated stage of liver cirrhosis of class B, determined by the Child-Pugh scale, and the decompensated stage of liver cirrhosis of class C on the Child-Pugh scale is observed in patients with low albumin levels and high levels of γ -globulin and AFP.

The value of the MELD index in our study ranged from 1 to 44 points. To interpret the data obtained, the MELD index uses the prognosis of survival depending on the follow-up period and complications in patients. To predict the survival of patients with cirrhosis of the liver in the outcome of HCV, we used the recommended survival values for a 3-month period (Table. 2), since, when using 6 and 12 month survival rates, a large percentage of mortality is obtained for classes B and C on the Child Pugh scale. Therefore, for patients in the stages of subcompensation and decompensation of liver cirrhosis, the results of a 3-month survival period in terms of treatment and immediate decision-making related to liver transplantation will be relevant.

As can be seen from Table 2, in patients at the stages of subcompensation and decompensation, having up to 10 and 11-19 points on the MELD scale, the 3-month survival rate is very high and amounts to 98,1% and 94,0%, respectively. With an increase in the MELD score, the three-month survival of patients decreases. In patients with 30-39 or more than 40 points, the prognostic three-month survival rate decreases sharply.

Thus, the results of the study of serological, virological and clinical-biochemical data in patients with cirrhosis of the liver in the outcome of chronic viral hepatitis C, with high values on the MELD scale, are recommended for timely hospitalization or surgical intervention. Taking into account the polysymptomaticity of the clinical characteristics of liver cirrhosis in the outcome of HCV, it is promising to identify the leading syndrome, followed by its concretization and definition of therapeutic tactics.

Conclusions

The average score on the MELD scale in the analyzed patients significantly increased with an increase in the severity of cirrhosis in the outcome of HCV: in patients with subcompensated stage of liver cirrhosis, the index was $15 \pm 1,66$, and with decompensated stage of class C disease on the Child-Pugh scale – $25 \pm 0,8$ ($p < 0.001$). Statistically significant correlation was also noted by the indicator of the MELD scale and the levels of albumin ($r = -0,69$), γ -globulin ($r = 0,73$) and AFP ($r = 0,59$).

References

1. Eugene R. Schiff, Michael F. Sorrell, Willis C. Madrey. Schiff's Diseases of the Liver. Cirrhosis of the liver and its complications. Liver transplantation. M.: GEOTAR-Media, 2014. 592 c.
2. Murzakulova A.B. Evaluation of the effectiveness of recombinant interleukin-1 β as part of combined antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis C: candidate's dissertation in medicine. Bishkek, 2015. 115 p.
3. Forns X., Lee S.S., Valdes J., Lens S., Ghalib R., Aguilar H., Felizarta F., Hassanein T., Hinrichsen H., Rincon D., Morillas R., Zeuzem S., Horsmans Y., Nelson D.R., Yu. Y., Krishnan P., Lin C.W., Kort J.J., Mensa F.J. Glecaprevir plus pibrentasvir for chronic hepatitis C virus genotype 1, 2, 4, 5, or 6 infection in adults with compensated cirrhosis (EXPEDITION-1): a single-arm, open-label, multicentre phase 3 trial. Lancet Infect. Dis. 2017. Vol. 17. № 10. P. 1062-1068. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30496-6.

4. Asselah T., Bourgeois S., Pianko S., Zeuzem S., Sulkowski M., Foster G.R., Han L., McNally J., Osinusi A., Brainard D.M., Subramanian G.M., Gane E.J., Feld J.J., Mangia A. Sofosbuvir/velpatasvir in patients with hepatitis C virus genotypes 1-6 and compensated cirrhosis or advanced fibrosis. *Liver Int.* 2018. Vol. 38. № 3. P. 443-450. DOI: 10.1111/liv.13534.
5. Gane E., Poordad F., Wang S., Asatryan A., Kwo P.Y., Lalezari J., Wyles D.L., Hassanein T., Aguilar H., Maliakkal B., Liu R., Lin C.W., Ng T.I., Kort J., Mensa F.J. High Efficacy of ABT-493 and ABT-530 Treatment in Patients With HCV Genotype 1 or 3 Infection and Compensated Cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018. Vol. 16. № 3. P. 417-426. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.07.020.
6. Balistreri W.F., Murray K.F., Rosenthal P., Bansal S., Lin C.H., Kersey K., Massetto B., Zhu Y., Kanwar B., German P., Svarovskaia E., Brainard D.M., Wen J., Gonzalez-Peralta R.P., Jonas M.M., Schwarz K. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology.* 2017. Vol. 66. № 2. P. 371-378. DOI: 10.1002/hep.28995.
7. Suranbaeva G.S. Clinical and epidemiological features of chronic viral hepatitis in the Kyrgyz Republic: monograph. Bishkek, 2011. 195 p.
8. Anarbaeva J.A., Suranbaeva G.S., Tashpolotova A.Sh., Murzakulova A.B., Maksytov S.B. Clinical and epidemiological features of chronic HDV infection in Kyrgyzstan // *Modern problems of science and education.* 2016. T. XCV. № 6. C. 161-168. URL <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27694966> (accessed: 28.09.2022).
9. Tashpolotova A.Sh., Alisherova A.Sh., Suranbaeva G.S., Nurmatov K.K. Changes in immunological parameters in cirrhosis of the liver in the outcome of chronic hepatitis C virus infection. *European Journal of Natural History.* 2022. № 1. P. 10-13.
10. Paducheva S.V., Bulatova I.A., Schekotova A.P., Tretyakova Y.I., Schekotova I.V. Possibilities of using MELD scale for determining hepatic cirrhosis degree of severity. *Perm medical journal.* 2017. Vol. 34. № 6. P. 40-44. DOI 10.17816/pmj34640-44.
11. Rahimi-Dehkordi N., Nourijelyani K., Nasiri-Tousi M., Ghodssi-Ghassemabadi R., Azmoudeh-Ardalan F., Nedjat S. Model for end stage liver disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh (CTP) Scores: Ability to Predict Mortality and Removal from Liver Transplantation Waiting List due to Poor Medical Conditions. *Archives of Iranian Medicine.* 2014. № 2 (17). P. 118-121.
12. Kucheriavyi I.U.A., Stukova N.I.U., Akhtaeva M.L. Chronic hepatitis, cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma are links in the same chain. *Clinical perspectives of gastroenterology and hepatology.* 2012. № 5. P. 3-12.

UDC 616.594.1-002.3:577.175.324

CLINICAL SIGNIFICANCE OF ANTIBODIES TO THYROTROPIC HORMONE RECEPTOR AS A BIOMARKER OF GRAVES DISEASE ACTIVITY

Tsurkan A.A., Lushchik M.V., Makeeva A.V.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh,
e-mail: alexandertsu@yandex.ru

Objective: to study the clinical significance of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors as a biomarker of Graves' disease activity in patients in the Voronezh region. A retrospective study of 76 patients with Graves' disease treated at Voronezh Regional Clinical Hospital #1 from 2018 to 2021 was carried out. Qualitative and quantitative indicators were assessed: anamnestic data, features of the clinical picture, the results of laboratory and instrumental research methods at the first visit, in 6 and 12 months after antithyroid therapy. During the study, 3 groups were formed: group 1 – patients with Graves' disease – 35 people, group 2 – patients with Graves' disease in combination with previously untreated endocrine ophthalmopathy – 41 people, group 3 – control group of 15 people without thyroid disease. Our study found that male gender, smoking, free triiodothyronine levels, the severity of thyrotoxicosis and the presence of endocrine ophthalmopathy had a positive correlation with high levels of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors. Measurement of the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors in the blood in patients with Graves' disease helps to assess the course of Graves' disease complicated by endocrine ophthalmopathy and allows to determine the risk of activity and severity of endocrine ophthalmopathy. Determining the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors is recommended not only for rapid diagnosis, differential diagnosis, but also for monitoring the adequacy of treatment of patients with Graves' disease.

Keywords: Graves' disease, antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor

Pathological and physiological mechanisms of the formation of Graves' disease are under the influence of stimulating antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor due to hypersecretion of thyroid hormones, which develops diffuse thyroid damage, thyrotoxicosis syndrome, and extrathyroid pathology [1, 2]. Endocrine ophthalmopathy is the most common non-thyroidal manifestation of Graves' disease with an incidence of 42.2/million people per year [3].

About 80% of all cases of hyperthyroidism are due to Graves' disease [4]. The prevalence of thyrotoxicosis in Russia in 2001 was 18.4 cases per 100,000 people [1]. In the Voronezh region in 2018, 17.6 cases were detected per 100,000 people, while in a number of territories the incidence rate significantly exceeded this indicator [5].

The autoimmune nature of Graves' disease has formed a vector for the search for the most informative immunological markers of the disease, among which today one of the leading places belongs to the antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors. Antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors are specific biomarkers of Graves' disease and associated endocrine ophthalmopathy, which affect the pathogenesis and course of the disease [6].

In respect that Graves' disease and endocrine ophthalmopathy most often develop in people of working age [1], the study of the clinical utility and prognostic value of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors is relevant and can help determine the choice of treatment tactics for this pathology.

Objective: to study the clinical significance of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors as a biomarker of Graves' disease activity in patients in the Voronezh region.

Materials and methods of research

A retrospective study of 76 patients with Graves' disease treated at Voronezh Regional Clinical Hospital #1 from 2018 to 2021 was carried out. Among these there were 57 women and 19 men, aged 28 to 67 years, the average age was 43.4 ± 12.8 years.

The study did not include patients with nodular neoplasms resulting from Graves' disease, patients with relapse of Graves' disease who had previously been operated on or received radioiodine therapy, as well as patients with Graves' disease with inactive endocrine ophthalmopathy.

When making a diagnosis, first of all, blood counts for thyroid-stimulating hormone, the level of free thyroxine, free triiodothyronine, and antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor were taken into account.

Manifest thyrotoxicosis was diagnosed in 64 patients (84.2%), complicated thyrotoxicosis was diagnosed in 12 patients (15.8%) with atrial fibrillation.

The titer of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor ranged from 3.8 to 40 IU/l (reference values: ≤ 1.75 IU/l – negative, >1.75 IU/l – positive), averaged $25.6 \pm 11, 4$ IU/l.

All patients underwent an ultrasound examination of the thyroid gland with color Doppler flow mapping, which found that against the background of a diffuse decrease in echo-

genicity, an increase in the level of blood supply to the tissue of both lobes of the thyroid gland was clearly seen, in accordance with the international classification – TIRADS II. The volume of the thyroid gland ranged from 15.6 cm³ to 68.5 cm³, averaging 41.7±18.4.

Scintigraphy was performed in 14 patients (18.4%) for the purpose of differential diagnosis, computed tomography – in 1 patient (1.3%) with a low thyroid gland and suspected retrosternal goiter.

Patients with endocrine ophthalmopathy were examined and consulted by an ophthalmologist. When diagnosing endocrine ophthalmopathy, activity and severity were determined for the most affected eye, taking into account EUGOGO recommendations [7]. Clinical activity was diagnosed using the CAS clinical activity scale, and the severity was set according to the NOSPECS classification [8]. In all patients, endocrine ophthalmopathy was detected for the first time during examination for Graves' disease and was in an active form according to CAS from 3 to 7 points.

Qualitative and quantitative indicators were assessed: anamnestic data, features of the clinical picture, the results of laboratory and instrumental research methods at the first visit, in 6 and 12 months after conservative treatment – antithyroid therapy.

All patients received monotherapy or “block and replace” treatment for 12 months. Blood control for thyroid stimulating hormone, thyroxine and triiodothyronine was done throughout the treatment; the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors was determined after 6 months, as well as during the normalization of thyroid status before the abolition of antithyroid drugs 12 months after treatment.

Statistical analysis was carried out using the statistical data analysis software package Statistica, 9.1 and Microsoft Excel for Windows.

Descriptive statistics of qualitative features are given by absolute or relative frequencies. When analyzing quantitative traits, the following were determined: mean, minimum, maximum values, standard deviations ($M \pm SD$, where M is the arithmetic mean).

Differences between groups with a normal distribution of a trait were assessed using Student's t-test, in groups that differ from the normal distribution of a trait the Mann-Whitney test with a critical significance level of 0.05 ($p < 0.05$) was taken. When analyzing the nature and strength of the relationships between the indicators, the Spearman correlation coefficient was determined.

Results of the research and discussions

During the study, 3 groups were formed. Two clinical groups: the first group – patients with Graves' disease – 35 people and the second group – patients with Graves' disease in combination with previously untreated endocrine ophthalmopathy – 41 people.

The indicators of the two clinical groups were compared with the results of the examination of the control group (group 3) – 15 people without thyroid disease, similar in sex and age, who considered themselves practically healthy and were examined by various doctors during medical examination.

We have analyzed the main clinical data of the primary examination of patients in the study groups. All patients were divided according to gender, age, smoking habit, thyroid volume, thyrotoxicosis severity, endocrine ophthalmopathy activity (CAS – clinical activity score), endocrine ophthalmopathy severity (NOSPECS), and thyroid-stimulating hormone receptor antibody levels.

The assessment of correlations between the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and clinical signs of Graves' disease and endocrine ophthalmopathy at the initial stage of eye disease was performed.

The study included 57 women (75%) and 19 men (25%). In the first group 29 women (82.9%) and 6 men (17.1%), in the second group 28 women (68.3%) and 13 men (31.7%). The proportion of men is statistically significantly higher than women ($p=0.02$) in patients with Graves' disease in combination with endocrine ophthalmopathy.

The levels of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors were significantly higher in men compared to female patients in both the first and second groups, $p = 0.049$ and $p = 0.038$ respectively, which is confirmed in the works of other authors [9, 10].

The age of patients ranged from 28 to 67 years, the average age was 43.4±12.8 years, while in patients with Graves' disease without endocrine ophthalmopathy – 39.1±11.4 years, in patients with endocrine ophthalmopathy – 42.2 ±12.3 years, in the control group – 40.7±9.1 years. There was no statistically significant difference in age in all three groups ($p > 0.05$).

27 people (35.5%) had a smoking habit, in which 8 patients (22.9%) in the first group, 19 (46.3%) in the second group, there were no smokers in the control group. Among patients with Graves' disease in combination with endocrine ophthalmopathy, there are statistical-

ly significantly more smokers than non-smokers ($p=0.017$).

Thyroid-stimulating hormone receptor antibody levels were significantly higher in smokers in comparison with non-smokers in both groups ($p=0.047$, $p=0.0031$), which corresponds to the data of other authors [9].

The volume of the thyroid gland ranged from 15.6 cm³ to 68.5 cm³, averaged 41.7±18.4, in the first group – 32.3±11.4 cm³, in the second group – 46.8±14.7 cm³, in the control group – 18.7±6.2 cm³. When comparing the results of the study groups, it was found that a statistically significant increase in the thyroid gland was observed in the group of patients with Graves' disease in combination with endocrine ophthalmopathy in comparison with the group of patients with Graves' disease without endocrine ophthalmopathy and the control group ($p_{1.2}=0.049$, $p_{2.3}=0.018$), as well as in the group of patients with Graves' disease without endocrine ophthalmopathy in comparison with the control group ($p_{1.3}=0.031$).

The study of correlations between the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and indicators of thyroid status in patients with Graves' disease showed that antibody titers to thyroid-stimulating hormone receptors positively correlated with the level of free triiodothyronine in the blood ($p=0.025$) and negatively with the level of thyroxine ($p=0.034$).

Manifest thyrotoxicosis was found in 64 patients (84.2%), complicated – in 12 patients (15.8%) with atrial fibrillation. In 12 patients with complicated course of thyrotoxicosis in the first group there were 5 patients with Graves' disease without endocrine ophthalmopathy, in the second group – 7 patients with Graves' disease with endocrine ophthalmopathy. In patients with a complicated form of thyrotoxicosis, the titers of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors were higher than in patients with overt thyrotoxicosis ($p=0.01$).

The titer of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor ranged from 3.8 to 40 IU/l, averaging 25.6±11.4 IU/l. The level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors in patients of the second group with Graves' disease in combination with endocrine ophthalmopathy is statistically significantly higher than in patients with Graves' disease without endocrine ophthalmopathy 27.7 IU/l versus 14.9 IU/l ($p<0.01$), which is consistent with the results of other authors [6].

At the time of the initial visit, the average CAS inflammation activity score was 4 ± 0.2 ,

while low CAS activity from 3 to 4 points was found in 30 patients (73.2%), high CAS activity from 5 to 7 points was found in 11 patients (26.8%). In patients with Graves' disease with high activity of endocrine ophthalmopathy, the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors is statistically significantly higher than in patients with low activity of endocrine ophthalmopathy 31.7 IU/l versus 18.6 IU/l ($p<0.001$).

The titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors positively correlated with the degree of activity of endocrine ophthalmopathy ($r=0.41$). Our results do not contradict the studies of domestic and foreign scientists [6, 10, 11, 12].

When examined by an ophthalmologist the severity of endocrine ophthalmopathy was revealed along with the determination of the activity of endocrine ophthalmopathy. A mild degree of endocrine ophthalmopathy (1-2) was diagnosed in 12 patients (29.3%), moderately severe endocrine ophthalmopathy (3-4) – in 29 (70.7%), there were no patients with severe endocrine ophthalmopathy (5-6). In moderately severe endocrine ophthalmopathy, a statistically significant predominance of men was observed ($p<0.05$).

The level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors is statistically significantly higher in moderately severe endocrine ophthalmopathy 21.6 IU/l in comparison with mild endocrine ophthalmopathy 12.9 IU/l ($p=0.001$), which corresponds to the results of most researchers [6, 10, 12, 13, 14].

Analysis of the results of examination of patients with Graves' disease without endocrine ophthalmopathy and in combination with endocrine ophthalmopathy during the year of treatment with thyreostatics showed that the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors decreased in both groups during 12 months of treatment in 56 of 76 patients (73.7%).

In 11 patients (14.5%), a decrease in titer was first detected within 6 months, and then, from 6 to 12 months, the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors decreased slightly. In 9 patients (11.8%), the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors remained consistently high.

12 months after continuous treatment, antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors were detected in 27.6% of patients, their average content did not reach normal levels.

Thus, when the thyroid status is normalized one year after continuous treatment with thyreostatics in patients with Graves' disease, both in combination with endocrine

ophthalmopathy and without it, antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors are detected, clinical remission is ahead of the achievement of correction of immunological parameters. At the same time, the activity of endocrine ophthalmopathy decreased in most patients (88.2%) in the first six months, and the severity of endocrine ophthalmopathy remained practically unchanged for 12 months.

Conclusions

In our study, it was found that male gender, smoking, free triiodothyronine level, the severity of thyrotoxicosis, the presence of endocrine ophthalmopathy had a positive correlation with high levels of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors.

Measurement of the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors in the blood in patients with Graves' disease helps to assess the course of Graves' disease complicated by endocrine ophthalmopathy, and allows to determine the risk of activity and severity of endocrine ophthalmopathy.

Determination of the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors is recommended not only for rapid diagnosis, differential diagnosis, but also for monitoring the adequacy of treatment of patients with Graves' disease, since a slight decrease or no decrease in the titer of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors during treatment or at the end of treatment with thyreostatics is a marker of ongoing autoimmune disease activity.

References

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (Graves' disease), nodular / multinodular goiter. 2021. 50 p. URL: <https://congress-med.ru/assets/files/2021/2021-rossijskie-rekomendaczii-po-tireotoksikozu.pdf> (date of access: 07.11.2022).
2. Bartalena L., Piantanida E., Gallo D., Ippolito S., Tanda M.L. Management of Graves' hyperthyroidism: present and future. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2022. № 17(2). P. 153-166. DOI: 10.1080/17446651.2022.2052044.
3. Nowak M., Marek B., Kos-Kudła B., Siemińska L., Londzin-Olesik M., Głogowska-Szeląg J., Nowak W., Kajdaniuk D. Optimization of the treatment of moderate to severe and active thyroid orbitopathy considering the recommendations of the European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *Endokrynol Pol.* 2022. № 73(4). C. 756-777. DOI: 10.5603/EP.a2022.0040.
4. Gunn A.H., Frisco N., Thomas S.M., Stang M.T., Scheri R.P., Kazaure H.S. Patient-Reported Outcomes Following Total Thyroidectomy for Graves' Disease. *Thyroid.* 2022. № 32(1). P. 54-64. DOI: 10.1089/thy.2021.0285.
5. Report "On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Voronezh region in 2021" – Voronezh: Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Voronezh Region, 2022. 190 p. URL: <https://36.rosпотребнадзор.ru/documents/dir/24578> (date of access: 01.11.2022).
6. Petunina N.A., Martirosyan N.S., Trukhina L.V., Goncharova E.V., Telnova M.E., Saakyan S.V., Panteleeva O.G. Possibilities of predicting the course of endocrine ophthalmopathy. *Effective pharmacotherapy.* 2020. V. 16. № 36. S. 8-11. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-36-8-11.
7. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K., Eckstein A., Kahaly G., Marcocci C., Perros P., Salvi M., Wiersinga W. European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2016. № 5. C. 9–26. DOI: 10.1159/000443828.
8. Sviridenko N.Yu., Bessmertnaya E.G., Belovalova I.M., Mikheenkova A.A., Sheremeta M.S., Nikankina L.V., Malysheva N.M. Autoantibodies, immunoglobulins and cytokine profile in patients with Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. *Problems of Endocrinology.* 2020. № 66 (5). P. 15-23. DOI: 10.14341/probl12544.
9. Zuhur S.S., Bilen O., Aggul H., Topcu B., Celikkol A., Elbuken G. The association of TSH-receptor antibody with the clinical and laboratory parameters in patients with newly diagnosed Graves' hyperthyroidism: experience from a tertiary referral center including a large number of patients with TSH-receptor antibody-negative patients with Graves' hyperthyroidism. *Endocrinol Pol.* 2021. № 72(1). P. 14-21. DOI: 10.5603/EP.a2020.0062.
10. Jeon H., Lee J.Y., Kim Y.J., Lee M.J. Clinical relevance of thyroid-stimulating immunoglobulin as a biomarker of the activity of thyroid eye disease. *Eye* (2022). DOI: 10.1038/s41433-022-01981-z.
11. Nicoli F., Lanzolla G., Mantuano M., Ionni I., Mazzi B., Leo M., Sframeli A., Posarelli C., Maglionico M.N., Figus M., Nardi M., Marcocci C., Marinò M. Correlation between serum anti-TSH receptor autoantibodies (TRAbs) and the clinical feature of Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest.* 2021. № 44(3). P. 581-585. DOI: 10.1007/s40618-020-01353-y.
12. Lat A.M., Jauculan M.C., Sanchez C.A., Jimeno C., Sison-Peña C.M., Pe-Yan M.R., Pagkatipunan P.M., Suller A., Cena M. Risk Factors Associated with the Activity and Severity of Graves' Ophthalmopathy among Patients at the University of the Philippines Manila-Philippine General Hospital. *ASEAN Fed Endocr Soc.* 2017. № 32(2). P. 151-157. DOI: 10.15605/jafes.032.02.09.
13. Nabi T., Rafiq N. Factors associated with severity of orbitopathy in patients with Graves' disease. *Taiwan J Ophthalmol.* 2020. V. 4. № 10(3). P. 197-202. DOI: 10.4103/tjo.tjo_10_20.
14. Stöhr M., Oeverhaus M., Lytton S.D., Horstmann M., Zwanziger D., Möller L., Stark A., Führer-Sakel D., Bechrakis N., Berchner-Pfannschmidt U., Banga J.P., Philipp S., Eckstein A. Predicting the Relapse of Hyperthyroidism in Treated Graves' Disease with Orbitopathy by Serial Measurements of TSH-Receptor Autoantibodies. *Horm. Metab. Res.* 2021. V. 53(4). P. 235-244. DOI: 10.1055/a-1373-5523.

UDC 53.087.92

NANOTECHNOLOGY IN THE «NATIONAL QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF PACKAGED LIQUID PRODUCTS»

Martynov V.V.

Don state technical university, Rostov-on-Don, e-mail: 89054516201@mail.ru

This article deals with a fundamentally new approach to the implementation of tasks for the express identification of parameters of liquid packaged food and industrial products using the method of comparative analysis and an automated complex (AC) implementing it, protected by a patent of the Russian Federation, the use of which is potentially capable of completely eliminating the falsification of packaged liquids, as well as becoming appropriate a subsystem in the "National Food Quality Management System". The low efficiency of standard methods and means of monitoring the parameters and safety of packaged industrial and food-household liquids does not allow them to be used to control each individual product in the entire batch, since withdrawal and sampling is required, which creates a "loophole" for the penetration of low-quality, counterfeit products and harms the health and well-being of our citizens. As our research has shown, the liquid packaged product, in addition to determining the chemical composition, can be identified by density, kinematic and dynamic viscosity, permittivity, conductivity, characteristic oscillation frequency and a number of other parameters. The article shows that in order to implement a continuous control system, it is necessary, firstly, to establish the production of developed lid sensors introduced at the stage of liquid packaging; secondly, to supply manufacturers, regulatory authorities and retail outlets with complexes; and, thirdly, to form a single base of "reference images", enabling manufacturers upload the certificate.

Keywords: counterfeit, control methods, express identification, automated complex, immitance meter, product image, standard image, comparative analysis

The relevance of the research presented in the paper is due to statistics: according to the results of a large-scale inspection of drinking water, including mineral water, in seven federal districts in January 2021, it was determined that slightly less than half of the total number of the studied trademarks sold in the markets of the Russian Federation meets the established standards [1]. In alcoholic beverages, every third bottle turned out to be a fake, and for dairy products, every fourth [2, 3].

Thus, in the illegal production of glass-washing liquids, the proportion of methanol, toxic alcohol for humans, can be up to 70%, which exceeds the MPC by 1400 times and, when evaporated, can lead to inhalation poisoning: over time, it oxidizes to toxic formaldehyde, causing blindness, suppressing the nervous system and reacting with proteins [4]. The organoleptic properties of methyl alcohol are difficult to distinguish from ethyl alcohols, which is why the victims at the time of poisoning do not even suspect substitution, and, meanwhile, methanol poisoning develops already when taking 7-8 ml, so cases of mass poisoning are not rare [5].

In relation to dairy products, adulteration usually boils down to its dilution with liquid, the introduction of preservatives, the use of milk powder, whey, non-protein nitrogen, urea, lowering fat content and acidity through the addition of soda and other foreign components: melamine, maltodextrin, cyanuric acid, sodium nitrite. Moreover, from 50 to 90% of the counterfeit falls on the low price segment [6].

Enterprises that produce products in large batches, as a rule, carry out quantitative falsification by under-filling the product in containers, but with their appearance they create a false idea of the quantity of goods.

The use of counterfeit food products may not only have no effective therapeutic effect, but also has a negative impact and be deadly to the lives of citizens.

In our opinion, such a situation has developed due to the inefficiency of the methods and means of parameter control used, which, due to their duration and unprofitability, do not allow for continuous control, i.e., of each packaged product in a batch. Manufacturers, regulatory authorities and retail outlets selling liquid packaged products do not have automated controls that provide continuous output and input control of products, which creates a "loophole" for the penetration of counterfeit [7].

The purpose of the study. Based on the above, the purpose of the study is to increase the effectiveness of quality control of liquid packaged products.

Materials and methods of research

The study involved the method of weight impedance electrometry (WIE), set out in the RF patent RU 2696810 C1 «Method of express analysis of liquid packaged products and installation for its implementation», and the concept of comparative analysis.

The object of the study is the processes of identification of a liquid packaged product and the container in which it is packaged using the WIE method.

The subject of the study is liquid packaged products, including drinking water.

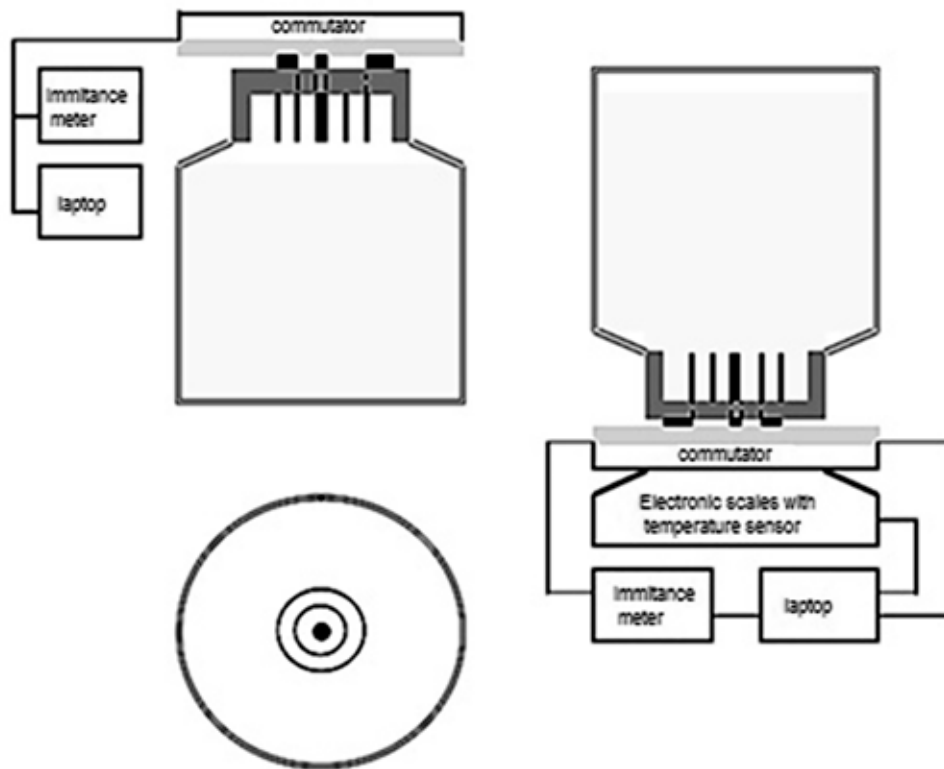


Fig. 1. Structure of the automated complex

Results of the research and discussions

Since, in addition to determining the chemical composition, the liquid product can be identified by kinematic and dynamic viscosity, density, standard temperatures, characteristic frequencies, permittivity, etc., the method of weight impedance electrometry (WIE) was developed and patented [8] – a method of express identification of liquid packaged products, as well as a complex for its implementation (Figure 1).

The complex for checking packaged liquid products consists of an immittance meter, electronic scales, a temperature sensor, a switchboard and a computer with special software.

Its functions according to the following algorithm:

- first, the mass (m) and temperature (T) of the product are determined;

- then the computer calculates the current density (ρ_i) according to the formula (1), as well as densities at standard positive and negative temperatures (ρ_j) according to the formula (2);

- the immittance meter transmits data on electrical conductivity (G), resistance (R), capacitance (C) or inductance (L), tangents of loss angles ($tg\delta$) and leakage currents (I) of

the sensor-lid (Figure 2 and 3) inside a sealed container in a gaseous medium (at normal position) and in a liquid medium (when the container is turned over), at fixed values of measurement frequencies from the operating range of the device [7];

- the obtained data form spectra of values recorded by a computer and are used for subsequent calculations of the relative permittivity (ε) of water according to formula (3), its dynamic viscosity (η_0) according to formula (4), for which macro- (τ) and microscopic relaxation times (τ_0) are calculated according to formulas (5 and 6), and the kinematic viscosity (ν) caused by temperature is calculated by formulas (7, 8 and 9) [7, 8]:

$$\rho_i = (P_i - P_j) / V_{ij}, \quad (1)$$

$$\rho_t = \rho_{20^\circ C} - \Delta t \cdot (t - 20^\circ C), \quad (2)$$

$$\varepsilon = C_m / C_0, \quad (3)$$

$$\eta_0 = \tau_0 \eta_s / \tau_s, \quad (4)$$

$$\tau = \frac{3\varepsilon\tau_0}{2\varepsilon + 1}, \quad (5)$$

$$\tau_{1,2} = \frac{\varepsilon - 1}{4\pi f t g \delta} \pm \sqrt{\frac{(\varepsilon - 1)^2}{16 f^2 \pi^2 t g^2 \delta} - \frac{\varepsilon}{4\pi^2 f^2}}, \quad (6)$$

$$\lg \lg(\nu + 0.8) = a + b \lg T, \quad (7)$$

$$a = \lg \lg(\nu_1 + 0.8) - b \lg T_1, \quad (8)$$

$$b = \frac{\lg[\lg(\nu_1 + 0.8) / \lg(\nu_2 + 0.8)]}{\lg \frac{T_1}{T_2}}, \quad (9)$$

where P_i – measured weight of the i -th sample in a packed container, kg;

P_j – weight of the j -th reference container, kg;

$V_j^i = 0.5, 1.5 \dots \text{Nl}$ – reference container volume, l;

$\Delta t = (18,31 - 13,233 \cdot \rho_{20^\circ\text{C}}) \cdot 10^{-4}$ – temperature correction to density by one degree;

t – the desired temperature, °C;

ρ_T – the density of the liquid at the current temperature and at 20°C;

C_0 – sensor capacity in the air;

C_m – sensor capacity in liquid;

η_0 – dynamic viscosity;

ω – cyclic frequency;

η_s and τ_s – tabular air data uploaded to the computer;

a and b – empirical coefficients;

T_1 and T_2 – standard temperature of liquid and viscous media.

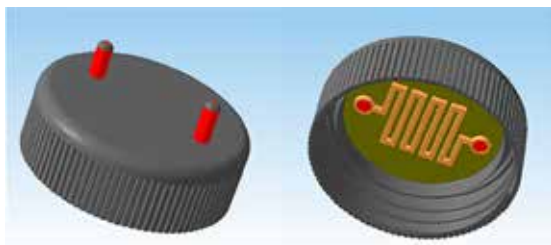


Fig. 2. 3D model of an inductive sensor-cover

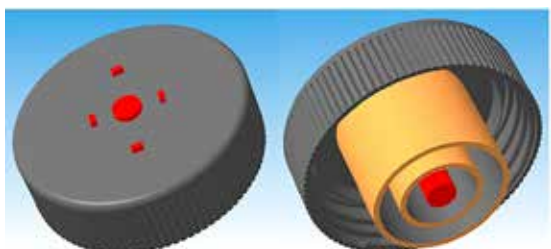


Fig. 3. 3D model of the coaxial sensor-cover

Due to the design of the sensor-lid, it becomes possible to realize local heating of the liquid under study inside the container and

measure the electrical conductivity at two different temperatures in the interval from the point of vaporization to crystallization. And according to the intersection of these dependencies, the characteristic oscillation frequency is found, which can be applied as the main criterion for determining the kind of fluid [9].

The totality of the measured and calculated parameters of the sample forms a “liquid image” (Table), which is already compared with the “image of the standard”.

List of parameters of the “image” of drinking water

№	Name of the parameter	Range of variation
1	Product weight, m	0,25 – 20 kg
2	Product scope, V	$(0,25 - 20) \cdot 10^{-3} \text{ m}^3$
3	Product density, ρ	990 – 1000 kg/m ³
4	Electrical conductivity, G	0,000001 – 0,2 S (1/Ω)
5	Resistance, R	5 – 10 ⁶ Ω
6	Leakage current, I	10 ⁻⁶ – 0,2 A
7	Capacity (with a capacitive sensor), C	10 ⁻³ – 10 ¹² pF
8	Inductance (with an inductive sensor), L	30 – 120 nH
9	Temperature, T	1 – 50°C
10	Loss factor, tgδ	10 ⁻⁶ – 5 ⁻³
11	Specific electrical conductivity, σ	50 – 1500 mkS/cm
12	Magnetic permeability, μ	$(8 - 9) \cdot 10^6 \text{ H/m}$
13	Complex resistance module, Z	900 – 9500 Ω
14	The shear angle of the complex resistance, φ	minus 180° – plus 180°
15	Kinematic viscosity, ν	$(0,3 - 1,8) \cdot 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$
16	Dynamic viscosity, η	$(0,3 - 1,8) \cdot 10^{-3} \text{ N}\cdot\text{s}/\text{m}^2$
17	Frequency, f	25 – 10 ⁶ Hz
18	Dielectric constant, ε	60 – 90
19	Characteristic frequency, F _x	2500 – 5450 kHz

Significant differences in the parameters from the “image of the standard” indicate a fake liquid product.

Conclusion

The inefficiency of the methods and means used to control the parameters of liquid packaged products does not allow for continuous control, which creates a “loophole” for the penetration of counterfeit goods, the use of which undermines the health and well-being of citi-

zens. Therefore, it is very important to develop and implement automated control systems.

In other words, in order to achieve the research goal, it is necessary: firstly, to establish the production of lid sensors introduced at the stage of liquid packaging; secondly, to supply manufacturers, regulatory authorities and retail outlets with complexes for continuous monitoring of parameters and safety; and, thirdly, to form a single base of “reference images” by providing the ability for manufacturers to upload a certificate.

References

1. Roskachestvo: Drinking water (including mineral water). [Electronic resource]. URL: <https://rskrf.ru/ratings/napitki/bezalkogolnye/drinking-water> (accessed: 11/11/2022).
2. Izvestia: Counterfeit in the butter market is 50%. [Electronic resource]. URL: <https://iz.ru/1125999/2021-02-17/eksperty-nazvali-doliu-kontrafakta-moloka-i-masla> (accessed: 11/11/2022).
3. Euromonitor International: in Russia, 28.5% of alcohol consumed is illegal. [Electronic resource]. URL: <https://profi-beer.ru/analytics/35425> (accessed: 11/11/2022).
4. Parliamentary newspaper: Rospotrebnadzor announced the deterioration of the situation with methanol poisoning. [Electronic resource]. URL: <https://www.pnp.ru/social/v-rospotrebnadzore-zayavili-ob-ukhudshenii-situacii-s-otravleniyami-metanolom.html> (accessed: 11/11/2022).
5. Kozyreva O.P., Lebedev M.L., Filyukov A.I., Grebennikov S.V., Milekhina T.V., Shandybaeva T.V., Shumbasov A.Yu., Bryukhanov V.M., Yakovlev L.Yu. Methanol poisoning: diagnosis, therapy and outcomes. Bulletin of Clinical Hospital No. 51. 2012. No. 1. P. 27-32.
6. Komin A.E., Kim I.N., Borodin I.I. On the issue of falsification of milk and dairy products. Technologies of the food and processing industry of the agro-industrial complex – healthy food products. 2020. No. 4. P. 62-66.
7. Martynov V.V., Belozero V.V. Method and portable automated complex of express analysis of bottled water. European journal of Natural History. 2021. No. 1. P. 66-71.
8. Belozero V.V., Lukyanov A.D., Obukhov P.S., Abrosimov D.V., Lyubavsky A.Yu., Belozero V.V. Method of express analysis of liquid products and installation for its implementation. RF Patent No. 2696810. Patent holder of the Don State Technical University. 2019. Byul. No. 22.
9. Usikov A.S., Fomenko V.V. Kartashov Yu.I., Vasilyeva L.K., Astafyeva N.V., Usikov S.V. Method for determining the type of liquid. RF Patent No. 2383010. Patent holder of the Federal State Unitary Enterprise “Russian Scientific Center “Applied Chemistry”. 2010. Byul. No. 6.

UDC 338

MAIN WAYS OF FINANCING INNOVATIVE ACTIVITIES OF FOREST INDUSTRY

Shanin I.I.

Voronezh State University of Forestry and Technologies named after G.F. Morozov, Voronezh, e-mail: kingoao@mail.ru

The article reveals the problem associated with the financing of innovative activities at the timber industry enterprises of the Russian Federation. Today, at many timber industry enterprises there is a need to upgrade the production infrastructure, commission new energy-efficient capacities, and introduce scientifically based effective innovative solutions. It should be noted that the forest complex is in the process of transition to a digital development path, which in the future may have a significant impact on the development of the timber industry in Russia for the next decade. Timber industry enterprises need to transition not only to digitalization, but also to an innovative development path. The implementation of energy-efficient production and the production of better products is impossible without a scientific component and the introduction of innovations in production, including technological ones. The results of the analysis of the indicators of the allocation of financial resources for fundamental and applied scientific research, as well as the main production areas of timber industry enterprises, are presented. The main content of the economic-mathematical model of financing innovative developments at the analyzed enterprises is revealed. All calculations were carried out using the necessary forecasting methods, and the obtained values objectively reflect the feasibility of the approach used. It was revealed that the largest amount of funding for science and innovation is observed at pulp and paper enterprises.

Keywords: Innovative activity, analysis, timber industry enterprises, innovations

Considering the production activity of the timber industry complex, one can note the fact that this industry is characterized by constant variability. If in 2020 there was a decrease in the pace of production of timber products, then in 2021 there was an increase in the pace of production for woodworking products, this was most caused by an increased demand for raw materials for wooden housing construction.

The structure of enterprises of the timber industry complex is represented mainly by 5 areas (Figure 1).

In 2020, on average, the statistical authorities observed a decrease in the production of wood products by 4.4%, the total production of which amounted to 28.7 million m³. For example, plywood and board production also shows a decrease in production, in which the decrease was 3%. One of the most popular products in the woodworking industry is fiberboard and chipboard, the production rate of which is characterized by an observed decrease of 7.1% and 1.5%, respectively. Against the background of these changes in 2020, there was a shortage of chipboard in the domestic market by the end of 2020.

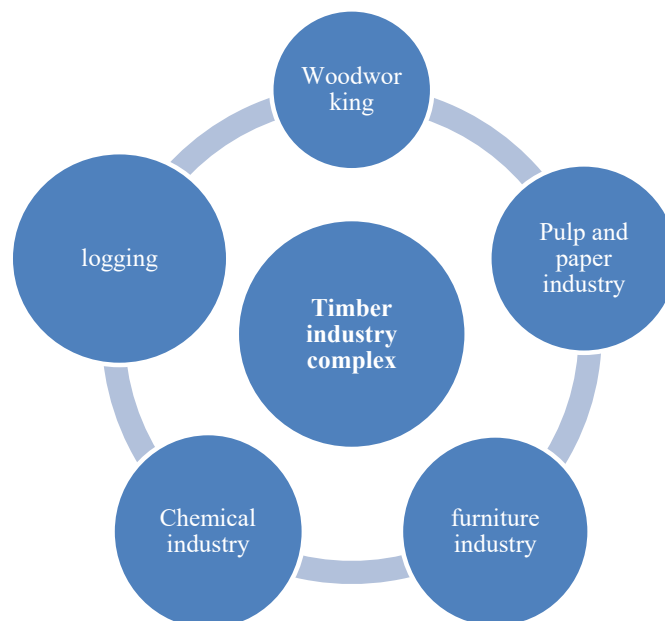


Fig. 1. The structure of the timber industry complex of the Russian Federation

But it is worth noting that one of the most massive types of production in terms of volume is the pulp and paper industry, where in the same period there is a policy of retaining the production of paper and cardboard products, since during the pandemic period there was a jump in demand for packaging paper products and cardboard [1,2].

The purpose of the study is to develop and determine the most effective approaches aimed at attracting financial resources to the innovative activities of timber industry enterprises.

Material and research methods

The article uses a forecasting methodology that allows taking into account the impact of crisis and sanctions factors. In 2021, on the contrary, there is an increase in production indicators, where the index of industrial production of timber products amounted to 105.3% compared to 2020. The production index of the woodworking industry was 107.9% in 2021. In turn, the pulp and paper industry is also characterized by a positive change, where the production index amounted to 103.5%.

In just one calendar year, prices for woodworking products, in particular, the production of sawn timber, and for a number of other timber products have almost doubled. The increase in prices was caused by a shortage of sawn timber both in the domestic and foreign markets and an increase in the export of Russian wood and timber raw materials.

Results of the research and discussions

Table 1 examines the data on the allocation of funds for fundamental and applied scientific research in the structure of federal budget expenditures for 2017-2020 and forecast 2021-2023 [1-3].

According to Table 1, it can be concluded that, under current conditions, research costs from various funding sources will increase. The largest share of funds from the federal budget is planned to be directed to applied research, if in 2020 financial resources were allocated in the amount of 346355.4 million rubles, then in the forecast period already 455513.1 million rubles. At the same time, the total amount of funding for applied and fundamental research may amount to 744,670.7 million rubles [1-3].

In order to support the industry, the Government of the Russian Federation has developed a number of measures aimed at reducing prices and the shortage of woodworking products. So, from July 1, 2021, new duties have been introduced for the export of timber products with a moisture level of 22% or more from the territory of the Russian Federation; it is also planned to ban the export of round wood from January 1, 2022 [3,4].

Table 2 presents indicators reflecting the funding of scientific research at the enterprises of the timber industry complex for 2017-2020 and forecast 2021-2023.

Table 1

Indicators of allocation of financial resources for fundamental and applied scientific research

Indicators	Periods			Forecast values of periods		
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Basic scientific research (fed. budget), million rubles	149550,0	192495,0	203246,8	235460,7	262309,1	289157,5
Applied scientific research (fed. budget), million rubles	270922,3	296663,1	346355,4	380080	417796,6	455513,1
Total:	420472,3	489158,1	549602,2	615540,8	680105,7	744670,7
In the structure of federal budget expenditures, %	2,52	2,69	2,41	2,43	2,375	2,32
In the structure of VVP, %	0,40	0,44	0,51	0,56	0,615	0,67
Funding for research and development, total for the country:	960689,4	1060589,7	1091333,5	1168182	1233504	1298826
fundamental scientific research, million rubles	169175,0	181371,9	205227,9	221311,2	239337,6	257364,1
Applied scientific research, million rubles	197209,3	213363,3	218491,5	230970,2	241611,3	252252,4
Development, million rubles	594305,2	665854,6	667614,1	715900,2	752554,7	789209,1

Source: compiled by the author according to Rosstat.

Table 2

Indicators reflecting research funding at the enterprises of the timber industry complex

Indicators	Periods			Forecast values of periods		
	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Costs in the structure of VVP, %	1,00	1,04	1,10	1,150	1,207	1,265
Costs associated with financing science and innovative activities of organizations, by areas, million rubles, total:	37 199,90	23 259,20	36 480,50	30992,13	30690,99	30392,78
Woodworking enterprises, mil.rub.	3 042,3	7 943,7	5 891,8	10112,77	14073,21	19584,66
Pulp and paper enterprises, mil.rub.	33 878,6	14 829,6	30 490,0	22351,29	21204,04	20115,68
Furniture enterprises, mil.rubles	279,0	485,9	98,7	83,985	49,953	29,711
Share of costs in the structure of total funding for research and innovation, %						
Woodworking organizations, %	0,72	1,62	1,07	1,600	1,951	2,378
Pulp and paper organizations, %	8,06	3,03	5,55	3,537	2,935	2,436
Furniture organizations, %	0,07	0,10	0,02	0,015	0,008	0,004

Source: compiled by the author based on Rosstat data and forecasting.

Table 3

Indicators reflecting the level of innovative development

The value of the level of innovative activity, %						
Woodworking enterprises, %	8,3	10,6	7,2	7,8	93,98	
Pulp and paper enterprises, %	15,2	20,3	14,7	17,9	117,76	
Furniture enterprises, %	6,9	20,1	17,4	12,6	182,61	
The volume of innovative products, million rubles						
Woodworking enterprises, million rubles	7 476,7	14 498,3	8 238,9	9 944,4	133,01	
Pulp and paper enterprises, million rubles	41 626,0	36 599,1	31 946,1	14 055,7	33,77	
Furniture enterprises, million rubles	2 251,9	3 350,9	1 464,2	3 536,6	157,05	

Source: compiled by the author according to Rosstat.

The predictive values in Table 2 were calculated based on a linear approximation methodology. According to the calculations, in general, the costs associated with the financing of science and innovative activities of timber enterprises tend to decrease. The reduction can be obtained in the direction of the pulp and paper industry, where, according to the forecast data, innovation financing may amount to 20115.7 million rubles. in 20203, compared to 2020, where the costs amounted to 30490 million rubles. The same is true in the furniture sector, where, according to forecast data, there will be a decrease in financing costs in innovation. Table 3 presents indicators reflecting the level of innovative development.

The activities of a significant part of the timber industry enterprises and organizations are aimed at obtaining the maximum financial

result and increasing labor productivity, associated with a reduction in production costs, expanding sales markets, improving product quality, and reducing the number of physically and morally obsolete equipment [5-7].

To determine the dynamics of indicators that determine the innovative development of timber enterprises, the methodology of deterministic factor analysis was applied, the initial data for the necessary calculations are presented in Table 4.

An economic-mathematical model that reflects the level of provision of innovations at enterprises will take into account the necessary indicators of innovative development, namely, the dynamics of research funding in the structure of GDP, the dynamics of costs associated with financing innovative activities, as well as the volume of innovative products and the lev-

el of innovative activity of forestry enterprises. Based on this, the model will look like this:

$$Y = S * X_1^\alpha * X_2^\beta * X_3^\gamma * X_4^\delta$$

In this model, the dependent variable (Y) reflects the influence of the indicator that determines the financing of scientific research in the structure of VVP (%) [8-10].

For independent variables (X), the following indicators are used:

X_1^α – The amount of costs associated with the financing of science and innovative activities of organizations, by areas of activity (million rubles) [11,12];

X_2^β – The share of costs in the structure of the total volume of financing of scientific research and innovation (%) [13,14];

X_3^γ – The volume of innovative products (million rubles) [15, 16];

X_4^δ – The level of innovative activity (%) [17].

Table 4

Forecast data for building an economic and mathematical model

Period	Financing of scientific research in the structure of VVP, %, Y	Costs associated with financing science and innovative activities of organizations, X_1	Share of costs in the structure of total funding for research and innovation, %, X_2	The volume of innovative products, million rubles, X_3 .	Level of innovation activity, %, X_4
Woodworking enterprises					
2020	0,0034	3996,06	0,64	10438,98	7,3
2021	0,0026	3185,75	0,45	10746,67	6,9
2022	0,0019	2539,76	0,31	11063,43	6,5
2023	0,0015	2024,75	0,22	11389,53	6,1
Pulp and paper mills					
2020	0,0348	41 214,10	6,58863	12 313,43	17,6
2021	0,0452	56 442,67	7,94076	8 770,42	17,9
2022	0,0588	77 298,20	9,57038	6 246,85	18,2
2023	0,0764	105 859,83	11,5344	4 449,41	18,5
Furniture enterprises					
2020	0,0001	125,95	0,02	2851,75	20,0
2021	0,0001	95,53	0,02	3005,84	23,6
2022	0,0001	72,46	0,01	3168,26	27,9
2023	0,0000	54,96	0,01	3339,46	32,9

Source: Author's own calculations.

Table 5

Components of the economic and mathematical model

Direction of activity	Components	Exponent α at the independent variable, « X_1 »	Exponent β at the independent variable, « X_2 »	Exponent of the independent variable, « X_3 »	Exponent of the independent variable, « X_4 »
Woodworking enterprises	$0,0086 \times X_1^{0,85} \times X_2^{2,0} \times X_3^{1,1} \times X_4^{0,85}$	0,85	2,0	1,1	0,85
Pulp and paper mills	$0,0207 \times X_1^{2,1} \times X_2^{4,7} \times X_3^{3,1} \times X_4^{1,7}$	2,1	4,7	3,1	1,7
Furniture enterprises	$0,0003 \times X_1^{0,03} \times X_2^{0,07} \times X_3^{0,27} \times X_4^{1,4}$	0,03	0,07	0,27	1,4

Source: Compiled by the author.

Conclusion

The application of the constructed economic-mathematical model for various production lines of activity of the enterprises of the timber industry complex (woodworking enterprises, pulp and paper and furniture enterprises) will make it possible to determine the dependence of the level of innovative development of each production line of activity and the degree of financing of scientific research and innovation (Table 5).

According to the calculations obtained in the course of assessing the provision with innovations, according to Table 5, we can conclude that the highest level of provision with innovations is characterized by the pulp and paper industry, where during the analyzed periods there is an average and moderate level of provision with innovations, then we can note the woodworking industry, demonstrating a lower dynamics.

References

1. Statistical data of the Federal State Statistics Service of the Russian Federation (Rosstat). [Electronic resource]. URL: <http://www.gks.ru/> (date of access: 01.11.2022).
2. RBC website. [Electronic resource]. URL: <http://www.rbc.ru/> (date of access: 01.11.2022).
3. Strategy for the development of the forestry complex of the Russian Federation until 2030. [Electronic resource]. URL: <http://static.government.ru> (date of access: 01.11.2022).
4. Bezrukova T.L., Igolkin I.S., Salikov Yu.A., Smolyanina I.V., Akhmedov A.E. Innovative approach to diversification of activities of a modern university on the basis of remote education. *The International Journal of Educational Management*. 2019. V. 33. № 3. P. 486-493.
5. Morkovina S.S. Determinants of innovative activity of regional ecosystem enterprises. *Society and economic thought in the XXI century: ways of development and innovation: materials of the VIII International Scientific and Practical Conference*. 2020. P. 138-143.
6. Shanin I.I. Methodology for assessing the provision with innovations at enterprises and organizations of the forest industrial complex. *Current Directions of Scientific Research of the XXI Century: Theory and Practice*. 2021. V. 9. No. 3 (54). P. 130-141.
7. Bezrukova T.L., Shanin I.I. Innovative development of enterprises based on business process reengineering. *Current Directions of Scientific Research of the XXI Century: Theory and Practice*. 2014. Vol. 2. No. 1 (6). P. 338-343.
8. Bezrukova T.L., Shanin I.I., Travnikova V.V., Maradudin A.F. Risk identification methods. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2014. No. 9-3. P. 103-105.
9. Morkovina S.S., Torzhkov I.O. Diversification mechanisms in the forest complex. *Lesotekhnicheskii zhurnal (Forestry Engineering Journal)*. 2017. V. 7. No. 3 (27). P. 253-264.
10. Bezrukova T.L., Shanin I.I., Kudaeva E.Yu. Development of innovations in the enterprise. *Successes of modern natural science*. 2015. No. 1-3. P. 489-491.
11. Morkovina S.S., Rafailov M.K. Tools for economic sustainability of organizations of the forest complex in the implementation of the federal project "conservation of forests". *Current Directions of Scientific Research of the XXI Century: Theory and Practice*. 2020. V. 8. No. 1 (48). P. 335-343.
12. Netrebskaya O.A. Investment projects and features of their management in the forest complex of Russia. *Current Directions of Scientific Research of the XXI Century: Theory and Practice*. 2021. V. 9. No. 4 (55). P. 7-20.
13. Zinovieva I.S., Pecherskaya O.A. Features of the sustainable development of the forest sector of a small forest region (on the example of the Voronezh region). *Current Directions of Scientific Research of the XXI Century: Theory and Practice*. 2021. V. 9. No. 1 (52). P. 7-16.
14. Bezrukova T.L., Kuksova I.V. Conditions for sustainable development of the forest industrial complex. *Current Directions of Scientific Research of the XXI Century: Theory and Practice*. 2020. V. 8. No. 1 (48). P. 317-321.
15. Treiman M.G. Innovative activities in the forestry complex of the Russian Federation. *Lesotekhnicheskii zhurnal (Forestry Engineering Journal)*. 2018. V. 8. No. 1 (29). P. 214-226.
16. Morkovina S.S., Panyavina E.A., Avdeeva I.A. Study of regulation system in forestry of Russia. *Lesotekhnicheskii zhurnal (Forestry Engineering Journal)*. 2019. V. 9. No. 1 (33). P. 176-187.
17. Bezrukova T.L., Shanin I.I., Zabudkov V.A. The role of innovation processes in the functioning and development of the world economy. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2014. No. 10-1. P. 62-63.

UDC 338.47:656

CURRENT ISSUES AND PROSPECTS TRANSPORT SUPPORT OF THE TOURISM INDUSTRY

Shatskaya I.I., Maleshina L.M.

Russian University of Transport, Moscow,

e-mail: irina_shatskaya@mail.ru, docentglm@gmail.com

Transport is a fundamental part of tourism. The relevance of the study is due to the need to adapt the travel industry to the new requirements of transport security, visa control, the consequences of the coronacrisis. The significance of the research lies in the circumstance that it attempts to develop approaches that allow tourism businesses to function complying with various restrictive rules, including social distancing requirements. The key objectives of designing and creating a tourist infrastructure include simplicity and ease of use, environmental friendliness, health safety and multi-purpose approach. In general, the tourism industry uses infrastructure that can be used regularly or occasionally by other groups of individuals to achieve various goals. In the tourism industry, where the cost of capital and entry barriers are usually high, there is a tendency for mergers and acquisitions, as well as strategic alliances. But neither recreational facilities nor venues for tourist events have yet practically resorted to the use of strategic alliances. They are also little used in the field of intermediary business, where the barriers to entry are lower, and mergers and acquisitions are more effective tools. There are also problems related to obtaining fresh, updated, reliable data on the number of tourists who visit specific recreational facilities, or on the motivational tourism market in a particular country. This situation partly reflects the difficulties associated with identifying these markets and customer groups. At the same time, there is also a relative reluctance of governments to fund the research.

Keywords: transport, tourist infrastructure, coronacrisis, strategic alliances

The rise of the contemporary tourism industry dates back to the beginning of the 21st century. At that time, the turnover of international tourism industry hit a historic record of \$US1 trillion for the first time ever. International tourism has taken a lead in international trade in services. Transport services and international tourism combined account for more than half of the world's exports of services. The boom in transportation means, especially the air traffic, stands out as a major factor in this rapid growth of the tourism industry. Short delivery time, flight convenience and high-quality services formed the basis of international tourism.

During the first two decades of the twenty-first century, international tourism and international transportation developed synchronously, i.e. they thrived and stagnated together and went through a period of uncertainty and chaos. This period in the development of international tourism and transport is characterized of two key points that have determined the forms of both industries at present, namely: global terror threat which escalated and peaked at the turn of the centuries and the global financial crisis of 2008-2010 [1].

International tourism has been hit very hard by the two global challenges [2], but it has recovered fairly quickly each time. New requirements were introduced for transport security [3] and visa control, as well as rules governing the movement of people, hotel accommodation and catering. Strict requirements in transport hubs, train stations and airports first reduced the flows of tourists and increased the load on the psychological atmosphere of travel

experience. However, travelers quickly adapted and became more responsible dealing with the problems of life safety. Tensions decreased overtime due to increased discipline and tolerance during the border control. This required the introduction of changes in the daily lives of tourists such as early arrivals at the points of departure and the size and contents of their luggage. International tourism revived again and continued to gain strength until the global financial crisis [4].

The Lehman crisis imposed a different sort of discipline on tourists. It became fiscal and financial in nature [5]. Optimizing budget expense, tax payments and production costs became the main means of adapting for both transport and tourism enterprises.

In 2020, international tourism and transport had to face a new challenge – the global coronavirus epidemic. Quarantines hit both industries much harder than international terrorism and the financial crisis combined. Economists will continue to count the damage in 2021 and beyond [6, 7]. The shutdown of the entire industries in many economies across the globe disrupted supply chains that previously delivered the tourist product. Despite being by definition an intangible, destructible, non-accumulative and non-guaranteed good, the tourist and transport service delivery happens only with direct participation of the consumer. Tourist and transport services lose their value and significance in the conditions of social distancing and cannot be produced in absence of the client. During lockdowns, there is no need to transfer a tourist to a train station, airport, hotel or a taxi. There is no need to move lug-

gage, provide meals or sell souvenirs. Cities, communities and entire countries and regions where tourism is the backbone industry are on the verge of collapse. Virtual tours became practically the only service that tourism operators can provide to customers [8].

Transport also felt the impact of the epidemic in terms of a massive drop in passenger transfer. The international transport system continued to live, though, with certain supply chain disruptions. A number of links in the transportation network suffered severely. However, like the blood circulation of a human being, even a sick one, with a shortage of strength and energy, transportation system laid the basis for the survival of many industries. It has provided communications to millions of enterprises and billions of people on the planet through virtual channels of international, regional, and intercity communication. It has preserved settlement system channels to pay for goods and services, as well as channels to deliver finished products and raw materials on to the doorstep. In some instances the transport industry even preserved the principles of just-in-time. With reduced capacity and transport density, the industry as a whole continues to perform quite satisfactorily while the global economy and international tourism recover from the epidemic [9].

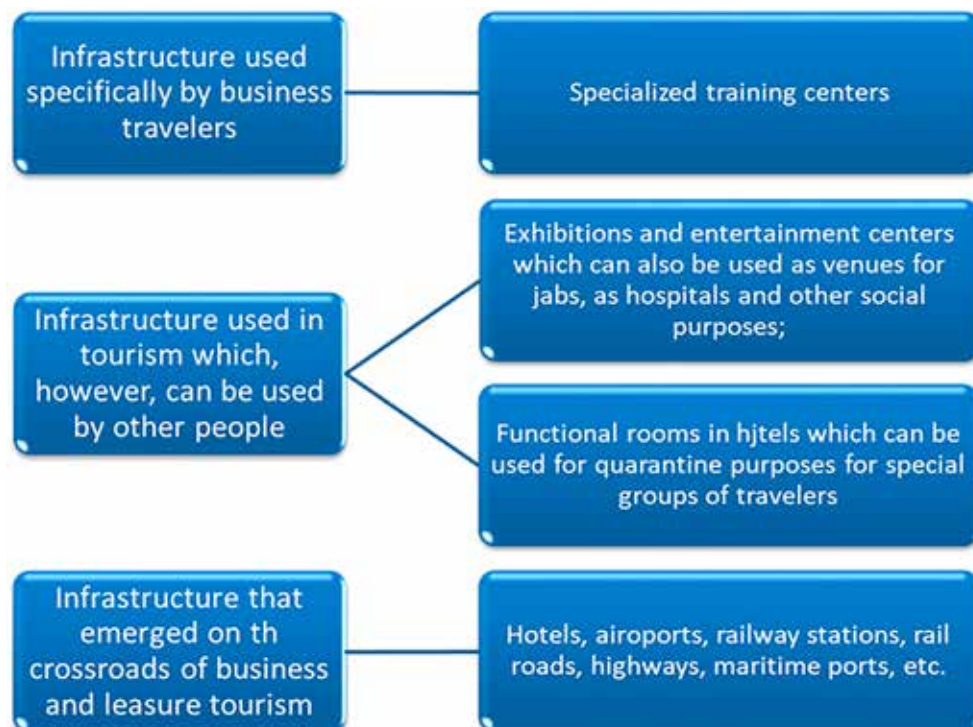
The aim of this work is to develop an approach for tourist enterprises using transport infrastructure to operate under various restrictive regulations, transport security, visa regulations and social distance.

Materials and methods of research

A number of monographic, economic-analytical and comparative methods were used to study the current state of tourism and transport services. The analysis of scientific – theoretical studies made it possible to assess the impact of global problems on the tourism industry and determine the details of transport and infrastructure provision of tourism. Generalization of the information material allowed to formulate the main approaches of tourist enterprises operating within the framework of various restrictive norms.

Results of the research and discussions

The fundamental basis for organizing the tourist and travel support is the transport and infrastructure of a corresponding destination. Figure shows the specifics of transport and infrastructure support in the tourism industry. We do not claim to fully disclose all the elements of this infrastructure, however figure gives a brief description of the entire variety of tourist facilities.



Transport support of the tourism industry

The key issue is that although many people can use this infrastructure (figure), it must be organized according to the principle of maximum satisfaction of specific tourist requirements. The typology presented is very broad, so that each of the categories of general infrastructure can be divided into many elements. For example, in the case of an entertainment center, the following components of the infrastructure are required including the building itself and other facilities; canteens, food court, shops, hygiene items; adjacent territory to the main building and facilities; elements of the general arrangement of the entire center; additional services such as parking lot; registration departments and information services, so that people could be properly informed and catered during the pandemics.

In general, we try to develop a holistic approach to creating the infrastructure of a recreation facility. When developing any project, it is necessary to achieve certain goals. The key objectives of designing and creating a tourist infrastructure include simplicity and ease of use, environmental friendliness, health safety and multi-purpose approach.

We specifically would like to note that the tourist infrastructure should be organized according to the principle of ease of use and easy access. At the same time, you should also determine who is going to use this infrastructure. For example, when building a new entertainment center, one of the most important problems facing the planning department is to identify the groups of people who will eventually use its services. Establishing target markets and potential user groups becomes a priority for each stage of determining the entertainment center design. Here, the functional purpose becomes the primary aspect of the direct form of transport and infrastructure support.

When designing a piece of tourist infrastructure, you should also take into account issues related to environmental and health safety, regardless of the object in mind. Thus, it can be an airport, a hotel, an entertainment center or an exhibition area. In particular, these aspects become essential when it is necessary to take into account national legislation in the field of environmental standards and health safety, as well as the standards of environmental protection established by the International Standardization Organization. In most advanced and developing countries of the world, there are laws that initially require obtaining a permit for construction of transport or infrastructure facilities. For example, in the historical part

of cities and cultural centers, a transport and infrastructure facility under construction must adapt to the architectural style of a specific location [10, 11].

Meeting rooms or exhibition venues can only remain cost-effective and safe for health and hygiene issues if they attract events that are optimal in scale and scope and different in type. This means that their project must be flexible enough to suit different user groups, namely, the space must be large enough to be subdivided into many closed studios, accommodating a different number of participants; designed spaces that are intended to provide seating should also allow for using them for other activities where seating is not required.

Often, the need to create multi-purpose areas causes potential problems. For example, if a conference is held in a hotel where there are two conference rooms, or two venues for public events, and space A is supposed to be used as a conference room, and space B, which is adjacent to the previous one and is therefore most often also used as a conference venue, is planned to be released as a buffet for the participants of Hall A, then there will be a problem, which is that part of the group gathered in Hall A will be in the buffet organized in room B to be socially distant enough to not spread the disease.

Conference and exhibition venues can also be used to organize other tourist events, so there should always be the ability to quickly transform these spaces, which presents serious challenges for designers. For example, the Sheffield Arena in the United Kingdom before the corona used to be the venue for events such as exhibitions; large shows and spectacles; meetings; and sports. Today it can be used for widespread vaccination campaigns.

To achieve the goal of creating transport and infrastructure facilities in the tourism industry, it is necessary to approach a compromising solution for the final architectural project within the specified constraints. Examples of restrictions associated with creating and operating transport and infrastructure facilities in the tourism industry include financial discipline. The budget in an architectural project imposes restrictions on the quality and size of the area given for construction, the scope of construction, the volume of materials, and the quality of the final project [12].

The area needed to create a new tourist complex imposes restrictions on the design, based on the shape and size, quality of drainage systems and territorial accessibility of the object.

The customer sometimes sets requirements for construction companies or developers. These requirements affect the final views of architects.

Finally, government watchdogs control the construction and regulate zoning rules and other legislative acts that must be observed when performing works related to the construction. The intervention of the government regulators is a factor of the external environment, which has a direct impact on most aspects when creating a new object of transport and infrastructure support in the tourism industry. The government watchdogs usually take a decisive part in resolving conflicts between the parties to a commercial transaction, especially in cases where the area allocated for construction is of cultural and historical value, or when it is located in the region that is protected as an object of a protected ecosystem, or a national park.

Transport and infrastructure facilities in the tourism industry, as well as the national economy of their home country, are constantly affected by globalization processes, especially in terms of compliance with the standards of their construction and operation. Globalization and standardization impact the transport and infrastructure facilities of the tourism industry in the territory of modern cities and settlements that are poorly built up or completely empty. The specifics of national legislation and construction standards play a crucial role when transport and infrastructure facilities of the tourism industry are going to be built in the historical part of the city.

Daily, tactical or operational tasks are also of high importance when constructing new transport and infrastructure facilities in the tourism industry. Correctly and clearly formulated tasks allow you to solve numerous problems related to construction more quickly and efficiently.

Initially, the management and owners of a tourist facility face problems connected with managing the costs associated with physical and moral wear and tear and the costs of capital. Transport and infrastructure facilities of the tourism industry have a high cost of capital, which increases the importance of methods and structures for managing amortization funds and other operational items of the firm's budget. For example, the construction of airports requires investments that sometimes amount to several billion dollars. A large shopping and entertainment center is cheaper in terms of construction, maintenance and operation costs, but in some large industrial cities, international financial centers with a high cost of living and

expensive real estate, these capital costs can go up to a billion dollars. When implementing such projects, an important part belongs to public-private partnership. The state's participation in providing funds for such construction projects is significantly limited due to a number of reasons, namely, the debt burden for the country or municipality grows as a result of issuing government and municipal bonds for constructing transport and infrastructure facilities in the tourism industry; debt service can also stretch for a long period of time; transport and infrastructure facilities of the tourism industry compete with other types and forms of infrastructure for limited government funds and private sector investments, i.e. they are opportunity costs associated with making a decision on a specific project; many transport and infrastructure objects in the tourism industry do not bring profit, cause large losses in the case of mistakes when choosing a location, for example, shopping and entertainment centers, because their attractiveness usually depends on the distance from a densely populated area or the presence of rival objects equally distant, so often additional funds and new ideas are required to support such projects to attract interest and people; a significant share of the profit from the operating transport and infrastructure facilities of the tourism industry goes to private businesses, small and medium-sized enterprises, so the government seeks to minimize its participation in subsidies and investments for their construction; finally, the competitiveness of transport and infrastructure facilities in the tourism industry requires a lot of attention and expense, since an alternative object may be located in this area, which may distract some of the customers and tourists' interest, which implies additional costs for advertising, marketing, etc.

As a rule, small-scale entertainment and exhibition centers are built with the money of private companies, compared to public investments which are the basis of large-scale projects. Also, many transport and infrastructure facilities of the tourism industry located in the zone of interests of private business can be built in the areas of similar alternative attractions, and this circumstance reduces the desire to create new facilities in the vicinity.

Transport hubs and communication facilities (airports, roads and railways, or the Internet) are the most important elements of ensuring the competitiveness of travel industry enterprises. Most often, the cost of providing them is borne by the federal or republican, or regional budget, with rare exceptions for the

participation of private businesses from large developing countries, such as China, in other developed and developing countries. Nevertheless, the maintenance of transport and infrastructure facilities of the tourism industry without the participation of the state or municipalities may receive insufficient funding, which usually results in stagnation and gradual destruction.

The accommodation industry is almost entirely in the hands of private individuals, in many cases non-residents. Therefore, most of the expenses for the repair and renovation of hotels are carried by private shareholders, although in certain, usually depressed, regions, the state can issue grants for these purposes to stimulate economic growth and equalize the development of the national economy as a whole, as well as to overcome the consequences of the coronacrisis.

Conclusions

In the tourism industry, where the cost of capital and entry barriers are usually high, there is a tendency for mergers and acquisitions, as well as strategic alliances. Mergers, acquisitions and alliances are becoming an important mechanism for the survival of the travel industry in the period of the pandemic due to the combination of efforts, competitive advantages and their synergy. Strategic alliances of travel industry enterprises can be represented as alliances within the same industry (for example, between airlines); alliances within the same geographical area; as well as alliances between different sectors, such as airlines and hotels.

Strategic alliances provide profits both for the integrating enterprises themselves and for consumers. The former benefit from economies of scale and greater opportunities to offer a wide range of products to their customers, who, in turn, can choose from a larger number of offers, as well as buy them at discount prices.

Airlines were among the first to form strategic alliances in the past and the present. So, the Qualiflyer group today includes: 25 airlines (including Sabena, Swissair, TAP Air Portugal, Austrian Airlines, All Nippon Airlines, Chathay Pacific, Qantas, US Airways); 19 hotel groups; 5 car rental companies; duty-free shops at airports; and a telecommunications company.

In general, there are 5 major aviation alliances in the global economy, namely: Air France/Delta, One World, Qualiflyer, Wings and Star Alliance. These alliances are often criticized for the following reasons: they resort to artificial reduction of the number of competitors in order to optimize the level of costs,

for example, airline A stops flying on the route where airline B operates. This flight will continue to operate under separate special charters of both airlines, but in fact only airline A and its staff work on this line. If the quality standards of the services provided by Airline A are lower than those of Airline B, there will be dissatisfied customers who will feel abused; these mega-alliances may hinder the development of small independent airlines, which blocks competition in the industry. Ultimately, this situation can lead to less choice for customers, as small firms are pushed out of the market.

We would like to specifically note that neither recreational facilities nor venues for tourist events have yet practically resorted to the use of strategic alliances. They are also little used in the field of intermediary business, where the barriers to entry are lower, and mergers and acquisitions are more effective tools.

Like all branches of business, marketing involves finding and meeting the needs of the target market. To solve these problems, market research is necessary, where a high degree of standardization of statistical databases related to the tourist industry in different countries is required.

There are also problems related to obtaining fresh, updated, reliable data on the number of tourists who visit specific recreational facilities, or on the motivational tourism market in a particular country. This situation partly reflects the difficulties associated with identifying these markets and customer groups. At the same time, there is also a relative reluctance of governments to fund the research.

As the barriers to tourism development such as the visa regime and quarantines are reduced, the problems of market research only become more complex due to the lack of institutions responsible for collecting primary information. It is only in countries with strict visa controls and quarantine rules that you can get reliable data on the number of incoming tourists.

If a particular tourist event involves the availability of transport in the tour package, and even if these services are not included in it, the organizers should keep in mind the following important features of activities: railways and airlines tend to operate on their own system of tariffs, which can also take into account situations in which the organizers of tourist events will probably try to advertise their services in a variety of marketing means. In turn, transport companies may be interested in advertising tourist events, since by advertising their products, they promote the transport services of specific transport enterprises on

the market. Therefore, the organizers of events should take into account deviations from the established schedule, determined by many circumstances that do not depend on them, so that time delays do not lead to the disruption of the event, like in a pandemic situation; organizers of tourist events should also take into account the existence of at least five types of transport needs on the part of customers, namely, from the home country of a participant of the event to the airport or railway station; from the airport of the country or region of residence of the participant of the tourist event to the airport or railway station of the country or region of destination; from the airport or railway station of the destination to the hotel; from the hotel of the destination to the venue of the tourist event; from the hotel of the destination and/ or the venue of the tourist event to other leisure activities, including attractions, theme parks, cultural attractions, shops, etc., taking into account the implementation of measures and requirements of social distancing.

References

1. Dorrucchi E., McKay J. The international monetary system after the financial crisis. ECB Occasional Paper. 2011. No. 123. P. 64. DOI: 10.2139/ssrn.1646277.
2. Manrique-de-Lara-Peñate C., Santana-Gallego M., Valle E.V. The economic impact of global uncertainty and security threats on international tourism. *Economic Modelling*. 2022. Vol. 113. P. 105892. DOI: 10.1016/j.econmod.2022.105892.
3. Gruzdeva L.M. Transport as a subject of critical information infrastructure. *Transport law and security*. 2021. No. 1(37). P. 157-163.
4. Gourinchas P.-O., Obstfeld M. Stories of the Twentieth Century for the Twenty-First. *American Economic Journal: Macroeconomics*. 2012. Vol. 4. No. 1. P. 226-265. DOI: 10.1257/mac.4.1.226.
5. De Haas R., Van Horen N. Running for the Exit? International Banks and Crisis Transmission. *Review of Financial Studies*. 2013. Vol. 26. Vol. 1. P. 244-285. DOI: 10.1093/rfs/hhs113.
6. Assous H.F., Al-Najjar D. Consequences of COVID-19 on Banking Sector Index: Artificial Neural Network Model. *Financial Studies*. 2021. Vol. 9. No. 4. P. 67. DOI: 10.3390/ijfs9040067.
7. Deb S.K., Nafi S. Md. Impact of COVID-19 Pandemic on Tourism: Perceptions from Bangladesh. 2020. DOI: 10.2139/ssrn.3632798.
8. Khan K., Zhao H.W., Zhang H., Yang H.L., Shah M.H., Jahanger A. The Impact of COVID-19 Pandemic on Stock Markets: An Empirical Analysis of World Major Stock Indices. *Journal of Asian Finance Economics and Business*. 2020. Vol. 7. No. 7. P. 463-474. DOI: 10.13106/jafeb.2020.vol7.no7.463.
9. Zharikov M., Shatskaya I. Asset Management of Transportation Companies: Analysis and Methods // *Review of Business and Economics Studies*. 2022. Vol. 10. No 2. P. 13-20. DOI: 10.26794/2308-944X-2022-10-2-13-20.
10. Boulange C., Gunn L., Giles-Corti B., Mavoa S., Pettit C., Badland H. Examining associations between urban design attributes and transport mode choice for walking, cycling, public transport and private motor vehicle trips. *Journal of Transport & Health*. 2017. Vol. 6. P. 155-166. DOI: 10.1016/j.jth.2017.07.007.
11. Yang L., van Damc K.H., Majumdar A., Anvarid B., Ochiengb W.Y., Zhanga L. An Institutional Theory of Momentum and Reversal. *Frontiers of Architectural Research* 2019. Vol. 8. No. 4. P. 429-453. DOI: 10.1016/j.foar.2019.08.003.
12. Cohen B.J. The Benefits and Costs of an International Currency: Getting the Calculus Right. *Open Economies Review*. 2012. Vol. 23. P. 13-31. DOI: 10.1007/s11079-011-9216-2.

СТАТЬИ

УДК 616.831-089.583.29-092

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ
ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ ПАТОЛОГИЯХ****Менжулов В.М., Макеева А.В., Губин А.И.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: vmenzhulov@mail.ru*

В данной статье проведена оценка подходов такого перспективного метода как терапевтическая гипотермия (ТГ) в нейрореанимационной практике, которая показала себя как эффективное средство нейропротекции при некоторых церебральных патологиях. Описанные методики можно разделить на локальную гипотермию и общую. Выявлены преимущества и недостатки каждой из методик. Применение методики общей гипотермии обеспечивает поддержание целевой температуры всего тела, данные методики более контролируемы, но требуют высокотехнологичного оснащения и соответствующей подготовки как среднего медицинского персонала, так и врачей анестезиологов-реаниматологов. Методы локальной краниоцеребральной гипотермии (КЦГ) позволяют воздействовать целенаправленно на орган-мишень, тем самым, в некоторой степени, избегая побочных эффектов и осложнений общей гипотермии. На практике доказано, что использование методов гипотермии и термостабилизации улучшают результаты лечения пациентов, как способ коррекции внутричерепной гипертензии различного генеза, в том числе и в случае, когда эффективность медикаментозного лечения не приводит к желаемому результату. Наряду с этим, рассмотрены множество патофизиологических механизмов и каскадов, воздействуя на которые ТГ может увеличить шансы на благоприятный исход патологического явления при многих видах церебральных патологий.

Ключевые слова: терапевтическая гипотермия, общая гипотермия, субарахноидальное кровоизлияние, нейропротекция, факторы вторичного повреждения головного мозга

**ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF THERAPEUTIC
HYPOThERMIA IN CEREBRAL PATHOLOGIES****Menzhulov V.M., Makeeva A.V., Gubin A.I.***Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh,
e-mail: vmenzhulov@mail.ru*

This article evaluates the approaches of such a promising method as therapeutic hypothermia (TG) in neuro-intensive practice, which has proven to be an effective means of neuroprotection in some cerebral pathologies. The described methods can be divided into local hypothermia and general. The advantages and disadvantages of each of the methods are revealed. The use of the general hypothermia technique ensures the maintenance of the target temperature of the whole body, these techniques are more controlled, but require high-tech equipment and appropriate training of both secondary medical personnel and anesthesiologists-resuscitators. Methods of local craniocerebral hypothermia (CCG) allow to act purposefully on the target organ, thereby, to some extent, avoiding side effects and complications of general hypothermia. In practice, it has been proven that the use of hypothermia and thermal stabilization methods improve the results of treatment of patients as a way to correct intracranial hypertension of various origins, including in the case when the effectiveness of drug treatment does not lead to the desired result. Along with this, many pathophysiological mechanisms and cascades are considered, affecting which TG can increase the chances of a favorable outcome of a pathological phenomenon in many types of cerebral pathologies.

Keywords: therapeutic hypothermia, general hypothermia, subarachnoid hemorrhage, neuroprotection, factors of secondary brain damage

По данным Росстата за 2021 год частота встречаемости травм головы составляет 984,1 на 100000 взрослого населения [1]. У детей черепно-мозговая травма (ЧМТ) встречается чаще, а показатель госпитализации с тяжелой формой ЧМТ составляет 6% и является ведущей причиной смерти в детском возрасте [2]. Что касается субарахноидальных кровоизлияний (САК), то 1/3 выживших

далее нуждаются в постоянном медицинском уходе. Заболеваемость для взрослого населения – от 10,8 до 14,1 на 100 тыс. населения и для лиц старше трудоспособного возраста – от 15,1 до 28,4 на 100 тыс. населения. Следовательно, число САК было максимальным у лиц пожилого и старческого возраста, хотя по сравнению со взрослым населением различия по этому показателю

были не столь существенными, как по другим формам острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [3]. Известно, что ишемический инсульт является ведущей причиной инвалидизации населения: 3,2 на 1000 населения [4].

В этой связи изучение и разработка новых методов лечения пациентов с тяжелыми церебральными патологиями является актуальным и востребованным направлением современной медицины.

Историческая справка

Способы искусственного понижения температуры тела для коррекции различных патологических состояний можно было встретить ещё во времена Гипократа (460-377 гг. до н.э.), который рекомендовал обкладывать раненых солдат льдом и снегом. В 1950-е годы гипотермия нашла первое медицинское применение для создания бескровного хирургического поля при операции по поводу внутримозговой аневризмы [5]. В настоящее время проводится большое количество рандомизированных исследований, посвященных этой проблеме.

Прежде всего, необходимо определить основные параметры, с которыми работают врачи в отделении нейрореанимации. Понятно, что проведение лечебных мероприятий относительно первичных повреждений головного мозга (ГМ), не представляется возможным, поэтому основные усилия должны быть направлены на коррекцию вторичных повреждений мозга: артериальная гипотензия, гиповолемия, гипокания, гипертермия, гипергликемия, гипонатриемия и т.д., а также различных состояний, возникающих при их комбинации.

Терапевтическая (индуцированная) гипотермия – искусственно создаваемое и контролируемое терапевтическими методами снижение температуры ядра в пределах 32-35°C [6]. В отделении нейрореанимации нормотермией считается колебание температуры тела пациента от 35,6 до 38,2°C. ТГ находится в интервале 32-35°C. Особое значение для правильной интерпретации температуры тела пациента имеет измерение температуры ядра, золотым стандартом для которого является температура в легочной артерии. На практике чаще используют измерение температуры в мочевом пузыре, так как коэффициент корреляции между температурой головного мозга и в мочевом пузыре наиболее близок и измерение в данном органе представляет потенциально меньшую опасность для больного [7].

Процесс введения пациента в состояние индуцированной гипотермии достаточно

сложен. Существует несколько способов охлаждения: наружный (в частности, крайнocereбральная гипотермия, но она доказала свою эффективность только в неонатологической практике [8]) и общий, заключающийся во внутривенном или катетерном введении охлажденного физиологического раствора [9].

Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки. Для осуществления наружного способа охлаждения могут быть использованы специальные матрасы. В данном случае, с большой вероятностью, врач-реаниматолог на самых ранних этапах столкнется с одним из самых неблагоприятных побочных эффектов ТГ: развитием мышечной дрожи. Действительно, развитие сократительного термогенеза, в первую очередь, увеличивает энергетическую потребность организма, и положительный эффект от ТГ нивелируется. В этом свете необходимо как можно раньше определить признаки этого состояния. Для этих целей можно пальпаторно изучить состояние жевательной мышцы и, если наблюдается увеличение её тонуса, следует принять соответствующие меры. Если мышечная дрожь выражена слабо, то сначала имеет смысл применить методы наружного согревания, путем обдува лица, рук, передней поверхности тела теплым воздухом. В случае сильного развития дрожи целесообразно применение некоторых препаратов. Начиная от анксиолитических средств (буспирон), опиоид-антагонистов (меперидин), альфа-2-симпатико-миметических препаратов (клонидин, дексметомидин), препаратов магнезии и т.д., заканчивая миорелаксантами. Однако, при осуществлении такой методики увеличивается риск развития воспалительных заболеваний. В большей степени это характерно для легких, в которых из-за сужения сосудов грудной клетки, увеличивается вероятность подобных явлений.

Долгое время не утихали споры о гораздо меньшей эффективности краниocereбральной гипотермии в сравнении с общим охлаждением. Действительно, время достижения целевой температуры значительно дольше (порядка 4-5 часов), что, прежде всего, связано с низкой теплопроводностью костей черепа и трудностями в определении температуры головного мозга. Однако с появлением СВЧ-термометров вопрос термометрии решился, а дополнительное охлаждение сосудов шеи способствует понижению температуры более глубоких структур мозга [10].

Общая гипотермия осуществляется путем введения, сбалансированного кристалло-

идного раствора температурой 4 °С в дозе 30-40 мл/кг в течение времени не более 30 минут [11]. Для осуществления такой манипуляции используются различные аппараты, например, система CoolGard, принцип работы которой сводится к следующему: понижение температуры тела достигается, когда венозная кровь охлаждается посредством теплообмена через тонкую мембрану баллонов, протекая вдоль катера с охлажденным до требуемого уровня солевым раствором, введенным в подключичную или бедренную вену. Данная методика находит свое применение в отделении нейрореанимации [9].

При согревании пациента возможно развитие так называемого rewarming-синдрома, который заключается в лихорадке, вазоплегии, внутричерепной гипертензии, отеке головного мозга, гиперкалиемии и ацидозе [11].

Как ТГ влияет на патологически измененный мозг?

Итак, прежде чем говорить о конкретных механизмах, вызванных ТГ, необходимо ввести одно очень важное понятие. Нейропротекция – это комплекс лечебных мероприятий, проводимый на фоне развивающегося повреждения мозга и направленный на предотвращение гибели нейронов.

Механизм влияния низких температур на мозг

В первую очередь, необходимо учитывать, что головной мозг является одним из самых энергозатратных органов организма человека, если не самый энергозатратный. В этой связи, гипоксия и ее следствие – ишемия, значительно влияют на нормальное функционирование нервной ткани. При недостатке кислорода, который может наступить по разным причинам, в нейронах происходит следующее: развивается оксидативный стресс, который обусловлен несоответствием метаболических потребностей нервной ткани и возможностями церебрального кровотока в их обеспечении. По этой причине в клетках наблюдается дефицит АТФ = гипозергоз, избыточное накопление лактата, перикисное окисление липидов (ПОЛ) из-за образования активных форм кислорода. Как известно, понижение температуры мозга на 1 °С приводит к уменьшению обмена веществ на 5%. В этой связи роль ТГ, как метода нейропротекции, становится совершенно понятна. Логичным следствием тяжелого нарушения кровоснабжения в участках ГМ является некроз, морфологические проявления которого сводятся к повреж-

дению ядер (последовательно: кариопикноз-кариорексиз-кариолизис), нарушению целостности мембраны и последующему попаданию органелл, протеолитических ферментов клетки в интерстициальное пространство. То есть, формируется отек мозга. ТГ за счет уменьшения метаболических потребностей головного мозга снижает потенциальную вероятность некроза и фактически уменьшает отек мозга [12].

Снижение синтеза АТФ и деполяризации клеточной мембраны приводят к патологическому выделению глутамата – главного возбуждающего нейромедиатора и последующей активации NMDA и AMPA глутаматных рецепторов. Данное явление получило название глутаматной эксайтотоксичности, которая вызывает усиленный внутриклеточный ток ионов Ca^{2+} , то есть нарушается кальциевый гомеостаз, и затем активируются системы каспаз и нейроспецифические NO-синтазы, что усугубляет окислительный стресс [13]. ТГ обладает свойством блокировать кальциевые каналы, что обрывает цепочку вышеизложенных процессов.

Вместе с тем, при большом количестве острых церебральных патологий, так или иначе изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Изменения выражаются в его повышенной проницаемости, что приводит к увеличению отека и ухудшению течения процесса в перспективе. ТГ за счет множества точек приложения: а) уменьшение экспрессии аквапоринов-4 в перицитах и, следовательно, снижение транспорта воды в интерстициальное пространство; б) ингибирование активности матриксных металлопротеаз, которые нарушают плотный контакт перицитов, что приводит к прогрессированию отека и внутримозговым кровоизлияниям, и геморрагической трансформации очагов ишемии [14]. Тем самым достигается стабилизация ГЭБ.

При первичном повреждении нервной ткани под воздействием ишемии, развивается нейровоспаление, которое обусловлено как непосредственной активацией микроглии, так и усиленной миграцией иммунокомпетентных клеток в очаг повреждения (здесь также играет роль повышенная проницаемость ГЭБ). Они способны вырабатывать большое число различных цитокинов, что в конечном итоге приводит к формированию порочного круга и усилению вторичного повреждения мозга. Доказано, что ТГ подавляет активность нейтрофилов, а также значительно снижает уровень выработки как про-, так и противовоспалительных цитокинов [15].

Варианты применения ТГ при конкретных церебральных патологиях

Субарахноидальное кровоизлияние

Ведущими патологическими процессами при развитии САК являются: во-первых, непосредственное нарушение целостности сосудистой стенки, из-за чего кровь распространяется по ликвороносным путям. Следствием данного процесса является увеличение ВЧД, что приводит к внутричерепной гипертензии. Кроме того, излившаяся кровь начинает свертываться, образуя сгустки, и тем самым еще больше повышая уровень ВЧД. Наконец, лизис свертков приводит к развитию асептического воспаления и менингеального синдрома [16].

Кроме того, при САК имеет место целый ряд факторов вторичного повреждения ГМ: оксидативный стресс, дестабилизация ГЭБ. При САК практически неизбежным состоянием является развитие лихорадки, эффекты которой следующие: повышение ВЧД, нарушение ауторегуляции, нестабильность гемодинамики, нарушение функционирования митохондрий, кальциевых каналов цитоплазматической мембраны, продукции цитокинов, белков теплового шока, выброс возбуждающих аминокислот [17]. Из всего арсенала средств коррекции ВЧД, будь то инфузия гиперосмолярных растворов, гипервентиляции легких, применение барбитуратов, маннитола, ТГ занимает “золотую середину”, уступая лишь гипертоническим солевым растворам и хирургическим методам: декомпрессионной трепанации и наружному вентрикулярному дренированию [18]. Не менее интересным является понижение пиковой систолической скорости кровотока у пациентов с САК при использовании ТГ, особенно в связи с возможным развитием отсроченного ишемического инсульта [19].

Необходимо отметить, что в настоящее время ТГ находит свое применение именно в свете борьбы с САК. Согласно действующим протоколам, проведение ТГ рекомендовано во время хирургического лечения при САК [20]. Использование данной методики в палате интенсивной терапии рассматривается в опциональной форме и должно быть установлено местными протоколами.

Выводы

Исходя из анализа опубликованных статей, содержащих экспериментальный и статистический материал за период с 2012 по 2022 годы, можно сделать следующие выводы:

- терапевтическая гипотермия, в основе которой лежит понижение температуры

головного мозга, позволяет ограничить развитие основных патогенетических механизмов повреждения нейронов головного мозга и достичь значительно меньшего их повреждения, способствует довольно быстрому восстановлению структур центральной нервной системы;

- внедрению методов ТГ в лечебных учреждениях препятствуют высокая смертность пациентов от момента получения ЧМТ до госпитализации и крайне тяжелое состояние госпитализированных, которым в первую очередь проводят реанимационные манипуляции и аппаратную диагностику;
- широкое использование ТГ осложняют отсутствие утвержденных протоколов и методик проведения соответствующих манипуляций;
- методики, которые используются при проведении ТГ в конкретном лечебном учреждении, зависят от наличия аппаратуры, инструментария, внедренной методологии (местного протокола) и квалификации врачей анестезиологов-реаниматологов и среднего персонала отделения реанимации и интенсивной терапии;
- для решения проблемы необходимо объединить усилия специалистов, имеющих опыт и оборудование для проведения ТГ, с подробным освещением результатов исследований в специальной литературе, что необходимо для распространения и внедрения опыта в других лечебных учреждениях.

Список литературы

1. Здравоохранение в России.2021: Стат. сб. / Росстат. М., 2021. 171 с.
2. Валиуллина С.А., Промыслова Е.А., Тютюкина А.И. и др. Оценка качества жизни детей, получивших лёгкую черепно-мозговую травму // Детская и подростковая реабилитация. 2014. №1 (22). С. 12-18.
3. Мачинский П.А., Плотникова Н.А., Ульянов В.Е., Рыбаков А.Г., Макеев Д.А. Сравнительная характеристика показателей заболеваемости ишемическим и геморрагическим инсультом в России // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2019. № 2 (50). С. 112–132.
4. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2013 году: стат. справочник. М., 2014. 186 с.
5. Polderman Kees H. Application of therapeutic hypothermia in the ICU. Intensive Care Med. 2004. Vol. 30. P. 556-575.
6. Бунятян А.А. Гипотермия искусственная // Большая российская энциклопедия. 2016.
7. Попугаев К.А., Ошоров А.В., Троицкий А.П., Савостьянов М.Ю., Лубнин А.Ю. Рекомендации по управлению температурой тела в нейрореанимации. Нарушения терморегуляции // Вестник интенсивной терапии. 2015. № 2. С. 21.
8. Попугаев К.А., Савин И.А., Горячев А.С., Ошоров А.В., Курдюмова Н.В., Сычев А.А., Полупан А.А., Соколова Е.Ю., Цейтлин А.М., Лубнин А.Ю. Первый опыт использования системы CoolGard у реанимационных больных после нейрохирургических вмешательств: серия из 10 наблюдений // Анестезиология и реаниматология. 2011. № 2. С. 42-49.

9. Бутров А.В., Торосян Б.Д., Чебоксаров Д.В., Махмутова Г.Р. Терапевтическая гипотермия при поражениях головного мозга различного генеза // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019. № 2. С. 75–81.
10. Попугаев К.А., Солодов А.А., Сурыхин В.С., Тюрин И.Н., Петриков С.С. Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы // Анестезиология и реаниматология. 2019. № 3. С. 43-55. DOI: 10.17116/anaesthesiology201903143.
11. Кромптон Э.М., Любомирова И., Котларчук И. и др. Метаанализ терапевтической гипотермии при черепно-мозговой травме у взрослых и педиатрических пациентов // Crit Care Med. 2017. № 45(4). С. 575-583.
12. Ошоров А.В., Попугаев К.А., Савин И.А., Лубнин А.Ю., Гаврилов А.Г., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Потапов А.А. Использование внутрисосудистой гипотермии для коррекции внутричерепной гипертензии у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой // «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2014. № 78(5). С. 41-48.
13. Kaptsov V.A., Deynego Vitaly. The law of the synergy and hygiene lighting (literature review). Hygiene and sanitation. 2020. № 99. P. 780-784. DOI: 10.47470/0016-9900-2020-99-8-780-784.
14. Кравчук А.Д., Добровольский Г.Ф. Субарахноидальные кровоизлияния Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под редакцией А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М.: ИД «Энциклопедия интернешнл», 2001. Т. 2. С. 369-375. 676 с.
15. Meybohm P., Gruenewald M., Zacharowski K.D. et al. Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. Crit Care Med. 2010. № 14. P. R21.
16. Association between rewarming duration and neurological outcome in out-of-hospital cardiac arrest patients receiving therapeutic hypothermia. Resuscitation. 2020. Vol. 146. P. 170-177.
17. Попугаев К.А., Хуторенко А.А. Механизмы воздействия индуцированной гипотермии на патофизиологические каскады церебрального повреждения и репарации при гипоксии и ишемии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015. Т. 9. № 1. С. 51-59.
18. Meybohm P., Gruenewald M., Zacharowski K.D. et al. Mild hypothermia alone or in combination with anesthetic post-conditioning reduces expression of inflammatory cytokines in the cerebral cortex of pigs after cardiopulmonary resuscitation. Crit Care. 2010. № 14. P. 21.
19. Schreking M., Marion D.W. Neurocrit care. 2009. № 11. P. 427-436.
20. Ошоров А.В., Полупан А.А., Сычев А.А., Баранич А.И., Курдюмова Н.В., Абрамов Т.А., Савин И.А., Потапов А.А. Влияние церебральной гипертермии на внутричерепное давление и ауторегуляцию мозгового кровотока у пациентов с острой церебральной патологией // «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2021. № 85(1). P. 68–77. DOI: 10.17116/neiro20218501168.

УДК 578.834.1:616.8:[378+614.2]

КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ И МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Меркулова М.Д., Королькова Л.Е., Мокашева Ек.Н., Мокашева Евг.Н.
*ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
Воронеж, e-mail: mermarina46@gmail.com*

Когнитивные функции занимают важное место в жизни каждого человека. Они необходимы для многих процессов для взаимодействия человека с окружающей средой. Нарушение когнитивных процессов с каждым годом становится все более распространенной проблемой по всему миру, начиная от молодежи и заканчивая пожилыми людьми. В настоящее время нарушение когнитивных функций среди населения в результате постоянного роста социального напряжения становится всё более важной проблемой. В течение первого года после перенесенной коронавирусной инфекции у человека наблюдаются нарушения памяти, внимания, концентрации и скорости мыслительных процессов. Нейротропизм вируса SARS-CoV-2, лежащий в патогенезе COVID-19, влечет за собой нейрокогнитивные нарушения процессов головного мозга. Целью данного исследования было выявление изменений когнитивных функций у студентов и медицинских работников после перенесенного COVID-19. Было опрошено 37 человек, которые были поделены на две группы: первая группа включала в себя 26 студентов-медиков, а вторая – 11 медицинских работников. Состояние когнитивных функций изучалось с использованием методики Мюнстерберга и Пьерона – Рузера. Более высокие показатели, полученные студентами по результатам опросников по сравнению с медработниками, свидетельствуют о более хорошем состоянии их когнитивных функций, что является следствием их молодого возраста, лучшей адаптационной способности организма к изменяющимся условиям среды, а также способности лучше переносить заболевания и быстрее восстанавливаться после них.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, коронавирусная инфекция, методики Мюнстерберга, методика Пьерона – Рузера, медицинские сотрудники

COGNITIVE DISTURBANCES IN MEDICAL STUDENTS AND MEDICAL WORKERS AFTER THE CORONAVIRUS INFECTION

Merkulova M.D., Korolkova L.E., Mokasheva Ek.N., Mokasheva Evg.N.
*Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh,
e-mail: mermarina46@gmail.com*

Cognitive functions occupy an important place in the life of every person. They are necessary for many processes for human interaction with the environment. Cognitive impairment is becoming more and more common every year around the world, from young people to the elderly. At present, impaired cognitive functions among the population as a result of the constant increase in social tension are becoming an increasingly important problem. During the first year after suffering a coronavirus infection, a person has impaired memory, attention, concentration, and speed of thought processes. The neurotropism of the SARS-CoV-2 virus, which lies in the pathogenesis of COVID-19, entails neurocognitive impairment of brain processes. The aim of this study was to identify changes in cognitive functions in students and medical workers after suffering COVID-19. 37 people were interviewed, who were divided into two groups: the first group included 26 medical students, and the second – 11 medical workers. The state of cognitive functions was studied using the method of Münsterberg and Pieron-Ruser. Higher scores obtained by students based on the results of questionnaires compared to medical workers indicate a better state of their cognitive functions, which is a consequence of their young age, better adaptive ability of the body to changing environmental conditions, as well as the ability to better tolerate diseases and recover faster from them.

Keywords: cognitive impairment, coronavirus infection, Munsterberg methods, Pieron-Ruser method, medical staff

Когнитивные функции занимают важное место в жизни каждого человека. Они необходимы для многих процессов для взаимодействия человека с окружающей средой. Эффективно работающая когнитивная деятельность позволяет человеку быстро распознавать информацию, поступающую от органов чувств, лучше запоминать и воспроизводить её в течение жизни, более эффективно приобретать, сохранять и использовать различные двигательные навыки, с легкостью выстраивать коммуникации с другими людьми, ставить цели и успешно их достигать.

Нарушение когнитивных процессов с каждым годом становится все более рас-

пространённой проблемой по всему миру, начиная от молодежи и заканчивая пожилыми людьми. Патологические изменения данной функции влекут за собой ряд полностью меняющих образ жизни человека процессов. К ним относятся ухудшение памяти, концентрации внимания, нарушение восприятия информации.

В настоящее время нарушение когнитивных функций среди населения в результате постоянного роста социального напряжения становится всё более важной проблемой. Особенно она актуальна среди студентов и представителей профессий, которые имеют постоянный контакт с человеческим фактором, таких как медицинские работники.

У людей, перенесших COVID-19, часто развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), который проявляется ухудшением когнитивных функций головного мозга, что значительно отражается на их повседневной жизни [1]. В течение первого года после заболевания у человека наблюдаются нарушения памяти, внимания, концентрации и скорости мыслительных процессов. В основе данных патологических процессов лежит повреждение сосудов в результате ишемического поражения головного мозга, которое имеет тенденцию к прогрессированию [2,3].

Нейротропизм вируса SARS-CoV-2, лежащий в патогенезе COVID-19, влечет за собой нейрокогнитивные нарушения процессов головного мозга – нарушения высшей нервной деятельности (ВНД) [4]. Когнитивные изменения, происходящие на уровне коры головного мозга, объясняются рядом патофизиологических процессов, протекающих при COVID-19, таких как: гипоксия и гипоперфузия белого вещества головного мозга вследствие гипоксически-ишемических повреждений и образование тромбов в результате диссеминированного внутрисосудистого свертывания, которые закупоривают церебральные артерии [5,6]. Таким образом происходит окклюзия сосудов головного мозга, сопровождаемая нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нервно-сосудистой дисфункцией и нарушением ауторегуляции [7-9]. Имеющиеся нарушения в деятельности головного мозга являются последствием постинфекционного иммунного повреждения ЦНС в результате заболевания COVID-19.

При сочетании данных патофизиологических процессов развиваются или усугубляются ранее существовавшие неврологические расстройства в деятельности головного мозга [10]. Зачастую различные патологии психологического здоровья человека развиваются в результате нарушения когнитивных функций. Часто у перенесших COVID-19 появляются симптомы депрессии, которые напрямую связаны с нарушением познавательной функции когнитивных процессов [11].

Факторами, которые также способствуют дисфункции когнитивных процессов, являются проявления основных заболеваний, таких как инсульт или инфаркт, хронические состояния. При длительных стрессовых состояниях и переутомлении усугубляются нарушения когнитивных процессов. Такие патологические состояния как депрессия и выраженная астения могут также оказать влияние на когнитивные функции [12].

Некоторые медиаторы, такие как ацетилхолин и дофамин, играют важную роль в обеспечении скорости когнитивных процессов, переключаемости внимания, реализации исполнительных функций. Недостаток этих медиаторов приводит к повышенной отвлекаемости и плохому запоминанию новой информации, нейродинамическим нарушениям и расстройствам исполнительных функций [12].

Студенты испытывают колоссальную нагрузку во время обучения в ВУЗе, что напрямую связано с большими интеллектуальными и эмоциональными нагрузками [13]. Чрезмерное напряжение умственной сферы у обучающихся значительно отражается на когнитивных функциях, оказывая влияние на кратковременную и долговременную память, внимание, концентрацию, исполнительные функции, способность к абстрактному мышлению, которые необходимо поддерживать на высоком уровне во время учебного процесса [13]. Благодаря молодому возрасту студентов их адаптационные процессы, приспособительные реакции и стрессоустойчивость достаточно эффективно справляются с изменяющимся условиям среды. Ситуацию осложняет ряд других причин, связанных с неудобным расписанием занятий, отсутствием полноценных перерывов для отдыха и восстановления сил, неправильным питанием многих обучающихся, а так же наличие высокого уровня заболеваемости хронической висцеральной патологией среди студенческой молодежи в связи с социально-экономическими, экологическими, алиментарными и организационно-техническими факторами [13].

Зачастую самооценка студентов по поводу своего состояния остается завышенной. Это происходит в результате вытеснения на периферию сознания неприятных ощущений и тревожных симптомов, которые сигнализируют о начале патологического процесса в организме, их значимость уменьшается в системе ценностных приоритетов [13].

У медицинских работников к сопутствующим факторам, вызывающим нарушения когнитивных функций, относят некачественный или недостаточный сон, нарушенный из-за сменной работы или других внешних причин, который приводит к когнитивным и обменным нарушениям [14]. В настоящее время медицинские работники постоянно сталкиваются с внедрением новых компьютерных технологий, огромным количеством информации и частым давлением крайних сроков. Всё это оказывает стрессовое действие на ор-

ганизм медицинского работника. Длительное пребывание за компьютером приводит к нарушению концентрации внимания, рассеянности, усталости, повышенной раздражительности и расстройству сна. Наличие сопутствующих заболеваний хронического характера, нарушения кровообращения, дыхательной системы способствуют нарушению когнитивных процессов [14].

Цель исследования – выявить изменения когнитивных функций у студентов и медицинских работников после перенесенного COVID-19.

Материалы и методы исследования

В анкетировании приняли участие 37 человек в возрасте от 18 до 50 лет. Из них 26 человек составляли студенты в возрасте от 18 до 23 лет и 11 – медицинские работники в возрасте от 25 до 50 лет. Опрошенным было предложено пройти анкету, состоящую из 13 вопросов, цель которой было распознавание начальных признаков как когнитивных, так и психологических изменений в здоровье участников.

Состояние когнитивных функций после перенесенного COVID-19 изучалось с использованием методики Мюнстерберга, которая позволяет определить уровень избирательности и концентрации внимания человека. Представление о скорости и качестве формирования простого навыка, усвоения нового способа действий, а также об измерении таких возможностей внимания, как особенности произвольного внимания, устойчивость внимания, уровни переключения и распределение внимания, позволяет получить методика Пьерона – Рузера. Результаты исследования были статистически обработаны с помощью стандартного метода расчета средних арифметических с использованием Microsoft Excel 2011.

Результаты исследования и их обсуждения

Все исследуемые были поделены на две группы: в первую были включены 26 студентов-медиков, а во вторую – 11 медицинских работников. При анкетировании у исследуемых второй группы было выявлено, что 72% опрошенных болело до прививки, а 54% – после. Переболевших два раза, то есть до прививки и после оказалось 27%. По данным опроса видно, что после прививки количество случаев заболевания снизилось на 18%.

Среди студентов 69% переболело коронавирусом инфекцией до прививки, а после прививки – лишь 38%. Разница соста-

вила 31%, что больше чем у медицинских работников на 13%. Студентов, болевших два раза, оказалось 7%, что меньше на 20%, чем медработников. Это говорит о том, что у студентов иммунитет вырабатывается более эффективно после прививки, что помогает снизить риск повторного заражения. Медицинские работники болеют чаще в результате особенностей своей профессии – им приходится намного чаще контактировать с потенциальными больными, чем студентам. Этим объясняется разница в 3% переболевших до прививки.

Большинство студентов считают, что обучение в ВУЗе связано с высокой психоэмоциональной нагрузкой, сопровождающейся повышенной умственной нагрузкой и приходящей слабостью во время обучения. 84% студентов указали, что испытывают трудности в анализе полученной информации на фоне переутомления. 76% в свободное время имеют желание пойти на прогулку или пообщаться с друзьями. 73% отметили, что им труднее сдерживать эмоции при повышенной психоэмоциональной нагрузке. 69% студентов утверждают, что на фоне хронического переутомления они стали более забывчивыми, а 53% отмечают, что стали более равнодушно относиться к ранее важным вещам. Такой же процент опрошенных из первой группы ответили, что они чувствуют себя отдохнувшими после сна. 46% студентов имеют сопутствующие хронические заболевания, а 42% заметили изменения в фигуре. Подергивания века отмечаются у 34% студентов, что говорит о длительном нервном напряжении, и только 30% заметили, что они отдалились от окружающих.

Среди студентов имеются начальные признаки депрессии и нарушения когнитивных функций, таких как внимание, концентрация и память, в результате хронического переутомления и перенесенного заболевания.

Медицинские работники в 90% случаев считают, что их работа связана с постоянными психоэмоциональными нагрузками, в результате чего 90% из них испытывают трудности в обработке информации и приходящую слабость во время рабочего процесса на фоне переутомления. В результате каждодневного эмоционального напряжения и стресса у 63% медицинских работников возникают трудности в сдерживании эмоций, они испытывают затруднения в постановке диагноза за короткое время. Это указывает на значительное снижение когнитивных функций на фоне хронического переутомления и стресса.

Данные изменения в когнитивных способностях головного мозга у медицинских работников могут пагубно повлиять на оказание качественной медицинской помощи пациенту. Среди медицинских сотрудников 63% заметили изменения в своей физической форме. Тот же процент обследованных из второй группы (63%) ответили в анкете, что чувствуют себя отдохнувшими после сна, у них присутствует желание в свободное время пообщаться с друзьями и прогуляться, что исключает симптомы начала депрессии, но у 45% наблюдается появление чувства равнодушия к вещам, которые ранее были значимыми. У 54% опрошенных медицинских работников отмечено появление забывчивости на фоне переутомления. Среди исследуемых из второй группы у 36% наблюдаются сопутствующие хронические заболевания, которые могут усугублять нарушения когнитивных функций после перенесенного заболевания. 9% опрошенных отметили, что ощущают подёргивание века, желание отдалиться от окружающих и побыть наедине с собой.

Полученные данные указывают на значительное нарушение когнитивных функций, чему послужили перенесенное заболевание и тяжелые условия труда, такие как постоянное эмоциональное напряжение и стресс.

При сравнении медицинских работников и студентов можно увидеть, что последние намного больше подвержены повышенной психоэмоциональной нагрузке и тем самым им намного сложнее сдерживать эмоции. Студентам каждый раз приходится усваивать огромные объёмы новой информации, что приводит к переутомлению и снижению анализа полученных данных. Учащиеся медицинского высшего учебного заведения больше, чем медработники, испытывают чувство отдаленности от окружающих, которое также сопровождается потерей интереса ко многим вещам, что беспокоило ранее их ранее, стоит отметить тот факт, что студенты имеют большее количество хронических заболеваний, чем медицинские сотрудники, что может быть связано как с лучшей и более тщательной диагностикой, так и с ухудшением здоровья популяции в целом. Медработники намного чаще замечают изменения в своей физической форме по сравнению со студентами, что может быть связано с их врачебным опытом, так и большей ответственностью к своему здоровью. Также исследуемые из второй группы испытывают трудности в анализе полученной информации, что может быть следствием хронических нару-

шений из-за патологии сна и стрессовых ситуаций, которые приводят к изменению когнитивных функций.

Студенты, которые переболели два раза, до и после прививки, отмечают, что им труднее сдерживать эмоции, а во время учебного процесса они испытывают повышенную умственную нагрузку и приходящую слабость, из-за чего им труднее усваивать новую информацию. У медицинских работников также были отмечены трудности в анализе полученной информации, слабость во время трудового процесса, сложности в сдерживании своих эмоций. Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты, которые переболели коронавирусной инфекцией до и после прививки, имеют значительные нарушения когнитивных функций, из-за чего им сложнее адаптироваться в постоянно изменяющихся условиях среды.

По результатам теста Пьерона-Рузера было выявлено, что число обработанных фигур у студентов выше, чем у медицинских работников, но при этом они совершали намного больше ошибок. Это связано с тем, что опрошенные медицинские работники после COVID-19 имеют тенденцию к снижению когнитивных процессов (снижение способности быстро переключать и распределять внимание). У студентов наоборот способность формировать новое действие появляется быстрее, но снижен навык переключения внимания с одного вида фигур на другой.

Среди медицинских работников по методике Пьерона-Рузера 46% опрошенных имеют очень низкий уровень концентрации внимания, 9% – низкий, 9% – средний, 27% – высокий и 9% – очень высокий уровень концентрации внимания. У студентов по результатам данного теста в равных соотношениях (в количестве 23%) наблюдается очень высокий, средний и очень низкий уровень концентрации внимания, низким уровнем обладают 19%, а высоким – 12%. Полученные результаты во второй группе исследуемых отличаются по своей неравномерности по сравнению с первой группой, в которую были включены только учащиеся медицинского учреждения и которая показала более гармоничное распределение опрошенных по подгруппам в зависимости от концентрации внимания. Подобные результаты могут быть связаны с более напряженной работой у медицинских работников и частичным израсходованием их адаптационных ресурсов.

По результатам теста Мюнстерберга были выявлены следующие показатели:

у 37% медицинских работников наблюдается средний уровень избирательности внимания, это говорит о том, что врачам становится сложнее сконцентрировать свое внимание, что может быть следствием перенесенной коронавирусной инфекции и сопутствующей патологии. У 50% студентов преобладает уровень избирательности внимания выше среднего, что связано с лучшими способностями к восстановлению после заболевания у молодого организма. У остальных учащихся уровень избирательности внимания распределен следующим образом: у 27% студентов – высокий уровень, у 19% – средний и всего у 8% – ниже среднего уровня. В то же время у медицинских работников наблюдается следующее распределение процентов по результатам теста Мюнстерберга: у 9% – ниже среднего, у 27% опрошенных – выше среднего уровня, 18% обладают высоким уровнем избирательности памяти и только 9% опрошенных из второй группы дали низкие результаты по данному опроснику. Стоит отметить, что низкие показатели были определены только среди второй группы, в которую входили медицинские работники, среди студентов результатов с подобной интерпретацией получено не было. В то же время среди студентов более высокий процент опрошенных, которые получили по результатам высокий уровень избирательности внимания: 27% против 18% у медицинских работников. Подобное распределение показателей указывает на разные возможности каждого организма к восстановлению после COVID-19 среди молодой и более возрастной группы. Также стоит обращать внимание на наличие сопутствующих хронических заболеваний, которые могут негативно влиять на когнитивные процессы.

Выводы

Более высокие показатели, полученные студентами по результатам опросников по сравнению с медработниками, свидетельствуют о более хорошем состоянии их когнитивных функций, что является следствием их молодого возраста, лучшей адаптационной способности организма к изменяющимся условиям среды, а также способности лучше переносить заболевания и быстрее восстанавливаться после них.

Список литературы

- Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Holguin-Rivera Y., Escalera-Antezana J.P., Alvarado-Arnez L.E., Bonilla-Aldana D.K., Franco-Paredes C., Henao-Martinez A.F., Paniz-Mondolfi A., Lagos-Grisales G.J., Ramirez-Vallejo E., Suarez J.A., Zambrano L.I., Villamil-Gomez W.E., Balbin-Ramon G.J., Rabaan A.A., Harapan H., Dhama K., Nishiura H., Kataoka H., Ahmad T., Sah R. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020. № 34. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- Пизова Н.В., Пизов Н.А., Скачкова О.А., Соколов М.А., Измайлов И.А., Тармакин Р.Б. Острые нарушения мозгового кровообращения и коронавирусная болезнь // *Медицинский совет.* 2020. № 8. С. 18–25.
- Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J., Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 № 9. С. 767-783.
- Natoli S., Oliveira V., Calabresi P., Maia L.F., Pisani A. Does SARS-CoV-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. *Eur J Neurol.* 2020. № 9. С. 1764–1773.
- Solomon I.H., Normandin E., Bhattacharyya S., Mukerji S.S., Keller K., Ali A.S., Adams G., Hornick J.L., Padera R.F. Jr., Sabeti P. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. № 10. С. 989–992.
- Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., Taccone F.S., Creteur J., Henrard S., Goffard J.C., Dewitte O., Naeije G., Goldman S., De Tiege X. Early postmortem brain mri findings in COVID-19 non-survivors. *Neurology.* 2020. № 14. С. 2016–2027.
- Reddy S.T., Garg T., Shah C., Nascimento F.A., Imran R., Kan P., Bowry R., Gonzales N., Barreto A., Kumar A., Volpi J., Misra V., Chiu D., Gadhia R., Savitz S.I. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: a review of the literature and case series. *Case Rep Neurol.* 2020. № 2. С. 199–209.
- Teuwen L.A., Geldhof V., Pasut A., Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020. № 7. С. 389–391.
- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S., Mehra M.R., Schuepbach R.A., Ruschitzka F., Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020. № 395. С. 1417–1418.
- Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020. № 1. С. 69.
- Турчина М.А. Когнитивные функции при депрессивных расстройствах // *Скиф.* 2018. № 11. С. 84–88.
- Краснов В.С., Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Когнитивные нарушения в медицинской реабилитации // *Consilium Medicum.* 2016. № 2. С. 34–38.
- Кузнецов В.В., Косилов К.В., Костина Е.Ю., Карашук Е.В., Федорищева Е.К., Барабаш О.А. Оценка когнитивных функций студентов медицинских университетов в процессе обучения, связанная с состоянием их здоровья // *Research'n Practical Medicine Journal.* 2021. № 1. С. 85–96.
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я., Яковлев С.С., Сарай Р.С. Факторы риска развития когнитивных нарушений у врачей и способы их коррекции // *МС.* 2018. № 9. С. 98–102.

УДК 616-01/09

АНТИТЕЛОЗАВИСИМОЕ УСИЛЕНИЕ КОРОНАВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Мокрушина А.Е., Гуляева И.Л., Ганеева Е.Р.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»,
Пермь, e-mail: mokrushinaannaperm@gmail.com, pimenova774@yandex.ru, ganeevaperm@mail.ru

Антителозависимое усиление инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE) – это явление, при котором в присутствии антител, специфических к данному возбудителю и не являющихся нейтрализующими, происходит усугубление инфекционного процесса. Связывание вируса с субоптимальными антителами индуцирует проникновение вируса в клетки иммунной системы, активировать вирусную репликацию и усиливает патологический процесс. Систематическое изучение патогенеза антителозависимого усиления инфекции началась в 70-годы прошлого века. Регулярно появляются сообщения о возникновении этого феномена при различных заболеваниях вирусной и в ряде случаев бактериальной этиологии. ADE описан для разных вирусов, в том числе и коронавируса. Может наблюдаться при первичном или вторичном заболевании, либо после вакцинации при последующем инфицировании. Существует два общих механизма, которые объясняют феномен ADE. Механизм зависит от типа вируса. Первый заключается в опосредованном антителами поглощении вируса через Fcγ-рецептор (FcγRIIa). Второй механизм включает образование иммунного комплекса и наблюдается в основном на не макрофаг-тропных респираторных вирусах. В статье представлен обзор ряда исследований и литературных источников, посвященных изучению патогенеза ADE и возможных способов его предотвращения.

Ключевые слова: антителозависимое усиление инфекции, ADE, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19

ANTIBODY-DEPENDENT ENHANCEMENT OF CORONAVIRUS INFECTIONS

Mokrushina A.E., Gulyaeva I.L., Ganeeva E.R.

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Perm,
e-mail: mokrushinaannaperm@gmail.com, pimenova774@yandex.ru, ganeevaperm@mail.ru

Antibody-dependent enhancement (ADE) is a phenomenon in which, in the presence of non-neutralizing antibodies that are specific to a certain pathogen, the infectious process aggravates. Binding of the virus to suboptimal antibodies induces entry of the virus into the cells of the immune system, activates viral replication, and intensifies the pathological process. Systematic study of the pathogenesis of antibody-dependent enhancement began in the 1970s. Reports on the occurrence of this phenomenon in various diseases of viral and in some cases bacterial etiology regularly appear. ADE has been described for various viruses, including coronaviruses. It can be observed in primary or secondary disease, or after vaccination with subsequent infection. There are two general mechanisms that explain the ADE phenomenon. The mechanism depends on the type of virus. The first one involves antibody-mediated uptake of the virus via the Fcγ-receptor (FcγRIIa). The second mechanism involves the formation of an immune complex and is observed mainly in non-macrophage-tropic respiratory viruses. This article presents an overview of a number of research and literature sources devoted to the study of the pathogenesis of ADE and possible ways to prevent it.

Keywords: antibody-dependent enhancement, ADE, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19

Антителозависимое усиление инфекции (antibody-dependent enhancement, ADE) – это явление, при котором происходит усугубление патологического процесса в присутствии антител, специфических к возбудителю. Антитела не являющиеся нейтрализующими образуют комплекс с вирусом и способствуют проникновению патогена в клетки иммунной системы, усиливают вирусную репликацию [1].

Данный феномен может наблюдаться у впервые инфицированных людей и при повторном заражении. Нередко возникает после вакцинации при последующем инфицировании человека тем же возбудителем. У ранее вакцинированных людей ADE развивается при неполноценной иммунизации: незаконченная вакцинация, несоблюдение кратности сроков вакцинации и ревакци-

нации, использование вакцин с истекшим сроком годности или с нарушением условий хранения. Явление усиления четко связано с особенностями взаимодействия возбудителя инфекционной болезни с иммунной системой человека.

Первое упоминание о феномене антителозависимого усиления инфекции по данным зарубежных исследователей принадлежит R. A. Hawkes. В 1964 при культивировании вирусов семейства Flaviviridae в условиях нахождения куриных эмбрионов в среде с низким содержанием специфических антител он описал явление усиления репликации возбудителей. Данный процесс, по его мнению, вызывался образованием комплекса вирус-антитело. Однако по мнению коллектива из ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского

применения» Минздрава России первый клинический случай антителозависимого усиления инфекции описал в 1899 г. эпидемиолог Д.К. Заболотный. Во время работы в Монголии он наблюдал у вакцинированного на фоне бубонной чумы пациента появление пустулезной формы. Бактериолог связал усиление инфекционного процесса с «распространением антител по фагоцитирующим клеткам». Причину этого он видел в том, что «антитела утратили нейтрализующее действие, но сохранили способность взаимодействовать с FcR» при несоблюдении правил хранения вакцины [2].

В 70-е годы на фоне неблагоприятной эпидемиологической ситуации в связи с геморрагической лихорадкой, вызванной вирусом Денге (dengue virus, DENV) у выздоравливающих пациентов при повторном инфицировании этим же возбудителем врачи вновь сталкиваются с ADE и появлением тяжелых форм заболевания. В результате нескольких исследований было установлено, что уровень ранее существовавших анти-DENV антител напрямую связан с тяжестью вторичного заболевания вирусом Денге у людей. Антитела, которые были выработаны против одних серотипов, не нейтрализуют другие серологические варианты патогена. Поэтому, если человек повторно заражается другим серотипом DENV, это может привести к более тяжелому течению болезни с развитием шокового синдрома Денге или геморрагической лихорадки [2, 3].

С этого момента началась систематическое изучение ADE и регулярно появляются сообщения о возникновении этого феномена при инфицировании Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Rhabdoviridae, Retroviridae, Parvoviridae, Filoviridae, Flaviviridae, Togaviridae, Picornaviridae и даже некоторых бактериальных инфекциях (туберкулез). Феномен ADE описан для разных вирусов, в том числе и для ряда отдельных видов семейства коронавирусов.

Механизм ADE

Существует два общих механизма, которые, как считается, объясняют феномен ADE. Механизм зависит от типа вируса. При первом варианте происходит опосредованное антителами поглощение вируса через Fcγ-рецептор (FcγRIIa). Он был подробно изучен на вирусах, обладающих тропизмом к макрофагам (например, DENV). Второй механизм включает образование иммунного комплекса и наблюдается в основном на не макрофаг-тропных респираторных вирусах [3].

При ADE, осуществляющемся по первому механизму, ненейтрализующие антитела связываются с вирусной поверхностью и направляют вирионы в макрофаги. Комплексы вирус-антитело проникают внутрь клетки через FcγRIIa-опосредованный эндоцитоз. Это приводит к инфицированию макрофагов, что в свою очередь может вызвать усиление вирусной репликации и, следовательно, более тяжелое течение заболевания [3].

Существует три типа человеческих рецепторов Fcγ – Fcγ R I, II и III. (FcγR I и II присутствуют на макрофагах человека). Определенные типы антител, такие как IgG, хорошо связываются с этими рецепторами. Благодаря образованию комплексов моноклональных антител (mAbs) с вирусными молекулами, комплекс «mAbs-вирус» прикрепляется к макрофагу через Fcγ рецепторы. После присоединения этого комплекса вирус проникает в макрофаг посредством фагоцитоза, что приводит к усилению репликации и активации инфекции [3].

При втором механизме, который наблюдается при респираторно-синцитиальный вирусной инфекции и кори, ненейтрализующие антитела образуют иммунный комплекс с вирусными антигенами. Данные комплексы фиксируются в тканях дыхательных путей, вызывая секрецию цитокинов и активацию белков системы комплемента. Вследствие этого развивается бурная системная воспалительная реакция и обструкция дыхательных путей. В тяжелых случаях процесс заканчивается формированием острого респираторного дистресс-синдрома [3].

Система комплемента работает вместе с паттерн-распознающими рецепторами, чтобы стимулировать защитные системы хозяина до формирования приобретенного иммунитета. В исследованиях на мышах показано, что у животных с дефицитом системы комплемента наблюдается нейтрофилия и уменьшение системного воспаления в легочной ткани наряду с более низким уровнем циркуляции воспалительных цитокинов/хемокинов. Анафилатоксины, продуцируемые при этом пути, вызывают дегрануляцию тучных клеток, инициируют цитокиновый шторм, повышают сосудистую проницаемость и способствуют острому повреждению легких с развитием отека легких и тяжелой дыхательной недостаточности [3].

На современном этапе изучения антителозависимого усиления инфекции предлагается использовать несколько классификаций.

В одной из них учитывается тип клеточных рецепторов моноцитов и макрофагов, с которыми происходит взаимодействие вируса.

1. Тип рецептора C-ADE – комплемент-опосредованное антителозависимое усиление инфекции (complement-mediated ADE);

2. Тип рецептора FcR-ADE – независимое от комплемента и связанное с Fc-рецептором усиление инфекции (Fc-receptormediated ADE).

Однако при развитии антителозависимого усиления инфекции у ВИЧ-инфицированных людей присутствуют оба типа. На начальных этапах формирования патологического процесса ADE реализуется через связывание с Fc-рецептором (FcR-ADE), позднее происходит переключение на комплемент-опосредованный механизм (C-ADE).

Классификация, учитывающая патогенез развития антителозависимого усиления инфекции предусматривает 4 варианта.

1. ADE на фоне сенсibilизации, вызванной предшествующим инфекционным процессом.

2. ADE без предшествующей сенсibilизации.

3. ADE на фоне сенсibilизации, вызванной вакцинацией.

4. ADE, развивающаяся в ходе персистирующего инфекционного процесса [2].

Роль ADE при коронавирусных инфекциях

Коронавирусы – это РНК-содержащие вирусы, вызывающие респираторные заболевания различной степени тяжести. Множество коронавирусов было впервые обнаружено у домашних птиц в 30-х годах прошлого века. Они вызывают у животных респираторные, желудочно-кишечные, неврологические заболевания и патологию печени. Только семь коронавирусов вызывают респираторные инфекции у человека, три из которых являются причиной крупных вспышек пневмонии в 21-м веке: SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2.

В ходе изучения этой группы возбудителей в 80-е годы появились сообщения об ADE, развивающемся на фоне вируса инфекционного перитонита кошек (feline infectious peritonitis virus, FIPV) – альфа-коронавируса, который широко распространен среди этих животных. Особи с материнскими антителами или получившие вакцину против FIPV подвергались действию вируса сильнее, чем контрольные не сенсibilизированные животные. Сообщалось, что ненейтрализующие моноклональные антитела (mAbs) или разбавленные нейтрализующие mAbs против

S-белка FIPV усиливали процесс, а обработка mAbs протеином А предотвращала усиление инфекции в условиях *in vitro*. Авторы исследования заключили, что антитела против S-белка играют определенную роль в развитии ADE при инфекции FIPV. Кроме того, у 50% кошек, пассивно иммунизированных анти-FIPV антителами, развивался перитонит при заражении тем же серотипом FIPV [4, 5].

В процессе изучения эпидемиологической ситуации стало известно, что вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), SARS-CoV, использует ангиотензин-превращающий фермент 2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE2) в качестве рецептора для проникновения в клетку. В последующем появились сообщения, что SARS-CoV инфицировал иммунные клетки, не имеющие ACE2. Позднее это явление было связано с антителозависимым усилением инфекции. Подобно ADE, наблюдаемому при FIPV, более высокая концентрация антител к S-белку нейтрализовала SARS-CoV, в то время как разбавленные антитела к S-белку увеличивали инфекционность SARS-CoV, чего не наблюдалось при использовании антинуклеопротеиновых антител. Таким образом, антитела к S-белку играют важную роль в развитии антителозависимого усиления инфекции SARS-CoV [6].

Аналогичным образом, следует соблюдать осторожность при терапии моноклональными антителами. В экспериментах в ряде случаев установлено, что mAbs против эпитопов в рецептор-связывающем домене (receptor binding domain, RBD) в S-белке вируса SARS-CoV являются защитными, а mAbs, направленные на другие эпитопы, могут привести к ADE [6, 7].

Вирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS), MERS-CoV, в качестве рецептора для проникновения использует дипептидилпептидазу-4 (DPP-4). В исследовании на кроликах проводилась оценка вакцины против MERS-CoV иммунофокусированная на цельный S-белок, поскольку предполагалось, что он потенциально может вызывать ADE. Результаты работы показали, что ненейтрализующие антитела усиливали инфекционный процесс при повторном инфицировании тем же видом вируса. Аналогично пассивная иммунизация интактных кроликов сывороткой от сенсibilизированных MERS-CoV особей способствовала развитию ADE [6].

Недавнее исследование MERS-CoV показало, что нейтрализующие антитела (mAbs) контактируют с RBD аналогич-

но связыванию с рецептором DPP-4, и эта связь вызывает усиление инфекции. Взаимодействие нейтрализующих антител с RBD может вызвать конформационные изменения в S-белке, аналогичные взаимодействию рецептора с вирусом. Антитела mAb против MERS-CoV (MERS-mAb1), связывается с RBD, стабилизирует его и вызывает конформационное изменение в S-белке, тем самым подвергая S2' протектолитическому расщеплению, аналогично рецептору DPP-4. Подобные сообщения были получены при SARS-CoV. Субнейтрализующая или промежуточная доза mAb может вызвать ADE. Авторы делают вывод, что в условиях *in vivo* ADE может возникать в зависимости от аффинности mAb, а также от концентрации антител. Следовательно, чтобы смягчить проблему ADE, вызванную нейтрализующими mAbs, необходимо использовать mAbs или вакцины, нацеленные на S-белок, отличный от RBD [8].

COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) – потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызываемая вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). В настоящее время нет доказательств того, что ADE возникает при инфекции SARS-CoV-2, однако существуют различные гипотезы, основанные на предыдущих сообщениях о SARS и MERS-CoV, а также на нескольких исследованиях с SARS-CoV-2 *in vitro*.

Антитела, которые с высокой аффинностью связываются с RBD S-белка SARS-CoV, могут предотвращать связывание вируса с ACE2, тем самым препятствуя проникновению вируса. Более высокоаффинные нейтрализующие антитела даже в минимальной концентрации могут предотвращать инфицирование и препятствовать ADE. Недавно было установлено, что более сильный ответ IgG антител против нуклеокапсидного белка у пациентов с COVID-19 приводил к задержке клиренса вируса и увеличению тяжести инфекции. Кроме того, было обнаружено, что у пациентов с более слабым ответом антител к нуклеокапсидному белку наблюдался ранний клиренс вируса SARS-CoV-2. Следовательно, антитела против нуклеокапсидного белка SARS-CoV-2 могут быть ненейтрализующими. Эти данные также способствуют выдвижению гипотезы об возможности развития ADE вируса SARS-CoV-2 [6].

Вирусы, связанные с антителами IgG, могут поглощаться иммунными клетками, такими как моноциты, макрофаги и В-клетками, обладающими Fc-рецепторами. Это поглощение увеличивает вирусную нагрузку, вы-

зывая тем самым усиление инфекции. ADE опосредуется рецептором Fc γ , главным образом CD32. Исследование показало, что ADE вируса SARS-CoV не использует эндосомальный/лизосомальный путь, который используется ACE2 во время нормального транспорта вируса в клетку. Таким образом, во время ADE используется новый механизм проникновения в клетку. CD32a (активирующий подтип CD32) экспрессируется на альвеолярных макрофагах, и как только комплекс IgG-вирус взаимодействует с этим рецептором, происходит высвобождение провоспалительных цитокинов [6].

Механизм ADE при SARS-CoV-2 может выглядеть следующим образом. Комплекс вирус – антитело (нейтрализующее или ненейтрализующее) связывается с рецептором Fc γ на поверхности иммунных клеток, таких как моноциты или макрофаги, что приводит к проникновению вируса без участия рецептора ACE2. Это способствует увеличению репликации и высвобождению вируса. Связывание вирусного антитела с Fc γ R может также вызывать провоспалительный ответ. Вирусная РНК в эндосомах подает сигнал через Toll-подобный рецептор 3, 7 или 8, активируя клетку-хозяина к высвобождению провоспалительных цитокинов, что приводит к иммунопатологии [6].

К сожалению, не все реакции со стороны иммунной системы, развивающиеся в ответ на инфекционный процесс или введение вакцины, имеют защитный характер. Учитывая это следует более тщательно разрабатывать научные исследования и способы выявления вероятности развития антителозависимого усиления инфекции, чтобы исключить любую возможность усугубления патологического процесса. С целью снижения риска ADE в SARS-CoV-2 следует учитывать, что нацеливание на полноразмерный S-белок может вызвать ADE, в то время как иммунофокусирование на рецептор-связывающий мотив (receptor-binding motif, RBM) может вызвать выработку высокоаффинных нейтрализующих антител, которые способны предотвратить ADE.

Список литературы

1. Нечипуренко Ю.Д., Анашкина А.А., Матвеева О.В. Изменение антигенных детерминант S-белка вируса SARS-CoV-2 как возможная причина антителозависимого усиления инфекции и цитокинового шторма // Биофизика. 2020. № 4. С. 824-832.
2. Миронов А.Н., Супотницкий М.В., Лебединская Е.В. Феномен антитело-зависимого усиления инфекции у вакцинированных и переболевших // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2013. № 3(47). С. 12-25.

3. Aggarwal E., Desai T., Fox K., Sood R., Kim Y., Tjang L., ULAB PHHS. Analysis of Potential Antibody Dependent Enhancement (ADE) in SARS-CoV-2 infections. UC Berkeley: Public Health & Health Science Division, ULAB. 2021. URL: <https://escholarship.org/uc/item/6s28350w> (date of application: 17.01.2022).
4. Vennema H., de Groot R.J., Harbour D.A., Dalderup M., Gruffydd-Jones T., Horzinek M.C., Spaan W.J. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. *Journal of Virology*. 1990. Vol. 64. No. 3. P. 1407-1409. DOI: 10.1128/JVI.64.3.1407-1409.1990.
5. Takano T., Yamada S., Doki T., Hohdatsu T. Pathogenesis of oral type I feline infectious peritonitis virus (FIPV) infection: Antibody-dependent enhancement infection of cats with type I FIPV via the oral route. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2019. Vol. 81. No. 6. P. 911-915. DOI: 10.1292/jvms.18-0702.
6. Karthik K., Senthilkumar T.M.A., Udhayavel S., Raj G.D. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. *Hum Vaccin Immunother*. 2020. Vol. 16. No. 12. P. 3055-3060. DOI: 10.1080/21645515.2020.1796425.
7. Супотницкий М. В. Феномен антителозависимого усиления инфекции при доклиническом изучении иммунобиологических лекарственных препаратов // *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: (иммунобиологические лекарственные препараты)*. М.: Гриф и К, 2012. С. 177-185.
8. Wan Y., Shang J., Sun S., Tai W., Chen J., Geng Q., He L., Chen Y., Wu J., Shi Z., Zhou Y., Du L., Li F. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. *Journal of virology*. 2020. Vol. 94. No. 5. P. e02015-e02019. DOI: 10.1128/JVI.02015-19.

УДК 616.45-001.1/3-003.96

**ОБЩИЙ АДАПТАЦИОННЫЙ СИНДРОМ.
СТРЕСС И АДАПТАЦИЯ****Мухина Е.М., Магламян А.А., Лущик М.В.***Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж,
e-mail: myhinaelizaveta@gmail.com*

В данной статье рассматриваются такие малоизученные проблемы, как влияние стрессора на организм человека, а также особенности и особенности стрессовых реакций. На основе анализа научной и публицистической литературы сформировалось основное представление о том, что стрессовые факторы могут оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на организм человека. В статье приведены примеры возможных стрессовых факторов, рассмотрены основные аспекты значения стресса и его влияние на адаптацию организма к изменяющимся условиям внешней среды. Особое внимание в данной работе уделено механизму формирования общего адаптационного синдрома, где подробно описаны основные этапы, патогенез, морфологические проявления и исходы. В статье описаны характерные особенности влияния гипоталамуса на развитие общего адаптационного синдрома, а также основные механизмы формирования срочной адаптации. Исследование позволило установить современные данные о влиянии различных гормонов (особенно глюкокортикоидов и катехоламинов), органических веществ и других химических соединений на развитие патологических состояний. Особое внимание уделяется описанию непосредственных механизмов каждого рассматриваемого процесса. В заключение приводится ряд примеров, подтверждающих факт негативного воздействия стрессора на организм, что доказывает двойственность его действия.

Ключевые слова: стресс, адаптация, приспособление, общий адаптационный синдром, болезнь**GENERAL ADAPTATION SYNDROME.
STRESS AND ADAPTATION****Mukhina E.M., Maglamyan A.A., Lushchik M.V.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh,
e-mail: myhinaelizaveta@gmail.com*

This article discusses such little studied problems as the effect of a stressor on the human body, as well as the features and characteristics of stress reactions. Based on the analysis of scientific and journalistic literature, the main idea was formed that stress factors can have both positive and negative effects on the human body. The article gives examples of possible stress factors, discusses the main aspects of the significance of stress and its impact on the adaptation of the body to changing environmental conditions. Particular attention in this work is paid to the mechanism of formation of the general adaptation syndrome, which describes in detail the main stages, pathogenesis, morphological manifestations and outcomes. The article describes the characteristic features of the influence of the hypothalamus on the development of the general adaptation syndrome, as well as the main mechanisms for the formation of urgent adaptation. The study helped to establish up-to-date information on the influence of various hormones (especially glucocorticoids and catecholamines), organic substances and other chemical compounds on the development of pathological conditions. Particular emphasis falls on the description of the direct mechanisms of each process under consideration. In conclusion, a number of examples are given, confirming the fact of the negative impact of the stressor on the body, which proves the duality of its action.

Keywords: stress, adaptation, adaptation, general adaptation syndrome, disease

Карьера, семья, путешествия или отношения – весьма неограниченный список факторов, способных вызвать стрессовую реакцию организма. В особые моменты психологического или эмоционального напряжения, будь то целая гора не помытой посуды или болезнь родственника, организм пытается приспособиться к новым реалиям своего физиологического состояния, включая «контрольный пункт» мозга – гипоталамус. Однако, сам стресс не всегда плох, работая по принципу адаптационного механизма, организм приобретает устойчивость к внешним чрезвычайным факторам, что повышает его выносливость. Чрезмерное влияние стресс-фактора может привести к противоположному результату. Если сила стресса превышает адаптационные

способности, то вероятность развития каких-либо нарушений функциональности организма достигает почти 100%. Вот почему вопрос о влиянии стресса остается актуальным и с каждым годом внимание исследователей на данную проблему только усиливается. Развитие адаптации и формирование болезни – вот основные постулаты данной статьи. Как это происходит? Что является первопричиной? К чему может привести стресс? Ответы на эти и другие вопросы подробно изложены в данной работе.

Цель исследования – провести изучение характеристик стрессовых факторов и определение причинно-следственных связей рассматриваемых явлений и закономерностей процессов адаптации и дезадаптации, рассмотреть стадии формирования общего

адаптационного синдрома, определить возможные исходы адаптации при чрезмерном влиянии стресс-факторов.

Материалы и методы исследования

Основным материалом исследования был анализ научной, публицистической, учебной и справочной литературы. Используемые методы – проведение анкетирования группы лиц с целью определения их стрессоустойчивости, а также анализ, синтез и сравнение данных, полученных при изучении материалов исследования.

Результаты исследования и их обсуждение

«Стресс – это аромат и вкус жизни. Поскольку стресс связан с любой деятельностью, избежать его может лишь тот, кто ничего не делает» – говорил основоположник учения о стрессе Ганс Селье. Он впервые сформулировал учение о стрессе, при этом указал, что стресс является частью общего адаптационного синдрома (ОАС). Что мы подразумеваем под термином «стресс»? Прежде всего, это состояние организма, формирующееся в результате действия на него как внешних, так и внутренних факторов, причем природа этих факторов имеет различную этиологию. Ганс Селье обозначил стресс как неспецифическую реакцию организма на любую нагрузку [1, с.7]. В конечном счете, это приводит к обеспечению организма определенными реакциями, которые способны повышать резистентность организма и поддерживать гомеостаз.

Агенты, которые способны спровоцировать данную реакцию называются стрессорами. Основное их значение – повышение требования к организму, что приводит к нарушению комфортного существования. Интересно, что в качестве стрессора могут выступать не только возбуждающие негативные факторы, так как мы привыкли ассоциировать стресс с отрицательной эмоцией, но и позитивные. Например,

радость или смех тоже могут являться стрессорами, поскольку организм дает определенную реакцию в принципе на любые изменения. Ганс Селье в своей книге «Стресс без дистресса» писал следующее: «Большая способность к приспособлению, или адаптации, – вот что делает возможным жизнь на всех уровнях сложности».

Часто ли в современном мире человек подвергается влиянию стресса? К каким последствиям приводит длительно действующее раздражение? Чтобы ответить на данные вопросы, было проведено онлайн-анкетирование, в ходе которого 2500 человек дали ответы на перечень вопросов (таблица 1), с целью определения подверженности населения стресс-факторам.

На основании полученных данных, мы можем утверждать, что подавляющая часть опрошенной группы лиц довольно часто испытывает на себе влияние стресс-факторов. Заметим, что наибольший процент опрошенных людей занимают сангвиники (таблица 2), которые характеризуются как живые, подвижные и уравновешенные личности. Холерики как и сангвиники устойчивы к острому, но не устойчивы к хроническому стрессу. Меланхолики попадают в группу риска от любой формы стресса. Категория опрошенных лиц, определила свой стресс как «хронический», что и повлияло на полученные результаты.

После анализа результатов, этой же группе лиц было предложено дать собственную оценку своей стрессоустойчивости, ответив на ряд других вопросов (таблица 3).

В ходе опроса выяснилось, что большинство людей не умеют контролировать свое состояние во время стресса, всячески воздействовать на него, то есть уменьшать влияние стрессора, или же повышать собственную резистентность. При этом, в качестве главных факторов стресса в большинстве случаев, опрошенные отмечали страх перед будущим, мысли о возможных неприятностях и большую нагрузку на организм.

Таблица 1

Подверженность организма стрессовым факторам

Вопрос	Ответ			
	Да	Скорее да	Скорее нет	Нет
Позитивный ли вы человек?	9%	8,77%	4,9%	77,33%
Легко ли вы выходите из себя?	7,66%	78,98%	6,56%	6,8%
Нервничаете ли вы, выступая перед публикой?	13,7%	5,88%	2,74%	77,68%
Вы часто испытываете стресс?	10,36%	77,66%	5%	6,98%
Довольны ли вы своей жизнью?	6,65%	9,53%	78,24%	5,58%
Вы тревожитесь по пустякам?	12,91%	6,07%	3,5%	77,52%

Таблица 2

Тип темперамента

Тип темперамента	Процент от общего числа опрошенных
Холерик	6,72%
Сангвиник	80,92%
Меланхолик	6,62%
Флегматик	5,75%

Таблица 3

Самооценка стрессоустойчивости

Вопрос	Ответ	Часто	Иногда	Редко	Никогда
Как часто вы чувствуете себя «нервным»?		10,74%	7,85%	4,07%	77,34%
Как часто вы в силах контролировать раздражение?		9,57%	9,32%	3,95%	77,16%
Насколько часто неприятности выводят вас из равновесия?		8,98%	76,92%	4,38%	9,81%

У большинства опрошенных людей (64%) определяются хронические заболевания, например, язвы, гипертония и тд. На основании этого, мы можем сделать вывод о том, что хронический стресс выделяется как один из главных факторов формирования патологии, поскольку вызывает истощение резервов регуляторных механизмов [2, с.7].

Однако заметим, что для формирования стрессовой реакции сила агента не оказывает существенного влияния. Ключевой момент заключается в предъявлении к организму повышенных требований, хотя такие факторы как, например, продолжительность, интенсивность, частота действия стрессора будут определять выраженность ответной реакции организма [3]. Стоит учитывать и приспособительные возможности самого организма, его резистентность.

Деятельность стрессовых факторов индуцирует развитие такого проявления как ОАС, т.е. общего адаптационного синдрома. Под этим стоит понимать развитие ряда неспецифических механизмов приспособления, направленных на устранение раздражителя и облегчение общего состояния организма. Еще в 1925 году, будучи студентом, Г.Селье отметил общность симптомов при формировании различных по этиологии и клинике болезней. Он сделал вывод о том, что эти симптомы носят неспецифический и адаптивный характер. С целью подтверждения своей гипотезы, он начал проводить эксперименты на животных, морских свинках, подвергая их сильным раздражителям, например, сильно пониженной температурой, действием яда или электрическим током. После чего формировал патологоана-

томический анализ животного. По итогу, он пришел к выводу о том, что характер раздражителя не влияет на формирование реакции, которая является в первую очередь, приспособительной. Так впервые человечество заговорило об общем адаптационном синдроме.

Адаптация происходит в определенной последовательности в зависимости от характера действующего фактора, состояния организма, величины его функциональных резервов[4]. Итак, основоположник выделил три основные стадии развития ОАС: стадия тревоги – является первой [5]. В этот момент происходит формирование самой адаптации, то есть выработка приспособлений, а также процесса привыкания [6]. Организм начинает осуществлять активную мобилизацию собственных ресурсов, что будет сопровождаться угнетением тех реакций, которые в момент действия стрессора имеют меньшее значение. Угнетение, например, пищеварения или регенерации. Скорость развития адаптации зависит от количества уже имеющихся резервов. При условии их достаточности приспособление развивается быстро. Адаптационной деятельностью организма управляют нервные и гуморальные структуры, осуществляющие свою деятельность через ряд рецепторов: экстерорецепторы, интерорецепторы при участии афферентных путей передачи сигнала. Доказано участие центральных нервных структур в механизмах адаптации, располагающихся в коре головного мозга (ГМ), ретикулярной формации и лимбической системе. Анализ нервных и гуморальных влияний – основная задача этих струк-

тур. В результате анализа, сформированный ответ будет передаваться специальным органам-мишеням. Последние, согласно каждому конкретному стрессору, будут формировать те ответные реакции и неспецифические проявления, которые связаны с его качеством. Как отмечал сам Г.Селье, именно эти проявления определяют существование общего адаптационного синдрома.

Значительную роль в формировании ОАС играет центральный нейроэндокринный орган, сочетающий нервную и гуморальную регуляции – гипоталамус. Эта структура, при наличии раздражителя, начинает корректировать метаболические процессы, гормональный выброс и поведенческие реакции, тем самым, генерируя работу всей стресс-системы. При активации передних и средних ядер гипоталамуса будет происходить высвобождение регулирующего секрета в виде релизинг-факторов и либеринов. Например, высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ) из переднего гипофиза при активации паравентрикулярного ядра передней доли гипоталамуса посредством действия кортикотропин-релизинг-гормона (КРГ). Далее, АКТГ будет стимулировать железистые клетки надпочечников, что сопровождается выделением ими глюкокортикоидов (ГК) – гидрокортизона и кортикостерона. Что же касается задней доли гипофиза, то раздражение этой его части будет приводить к повышению активности симпатико-адреналовой системы. Следовательно, будет происходить увеличение концентрации норадреналина и адреналина в крови, что влечёт за собой накопление катехоламинов (КХ) в кровеносном русле.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что формирование защиты от действия стрессового фактора начинается с «гормонального токсикоза», обусловленного активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС). Однако, заметим, что Г. Селье хоть и закрепил за ГГНС звание ведущего механизма в развитии стресса, но не обозначил его как единственный возможный механизм.

Активированный передний гипоталамус, так же способствует выработке вазопрессина. Последний, является фактором, способным индуцировать кортиколиборин и повышение концентрации АКТГ. Выше указанные факторы усиливают действие симпатической НС при стрессовом состоянии.

Опиоидные пептиды оказывают угнетающее действие на катехоламины, снижая их выделение. Данный механизм опосредуется через активацию гормонов аденоги-

пофиза и гипоталамуса. Последние в свою очередь, угнетают деятельность коры надпочечников.

По современным данным, в развитии стресс-реакции не исключается участие глюкагона, продуцируемого под влиянием катехоламинов. Однако заметим, что избыточное накопление КХ влияет и на инсулин, что сопровождается снижением его концентрации. В качестве стимулятора внутриклеточных процессов выступают ионы кальция, мигрирующие из кости в кровь благодаря действию паратгормона, повышающегося при стрессе. Заметим, что помимо выше перечисленных существует еще ряд механизмов развития стресс-реакции, которые до конца не изучены или подвергаются сомнению. Например, влияние тиреотропного гормона, интерлейкинов, ангиотензина и др.

Начало стадии тревоги в развитии ОАС совпадает с моментом начала действия раздражителя и может продолжаться от шести часов до двух суток. Интенсивность и характер течения довольно вариабельны и зависят от силы и продолжительности действия раздражителя. Первая стадия представляет собой встряску всего организма, что сопровождается снижением его сопротивляемости. Опасность подобной реакции состоит в том, что наличие чрезмерного стрессора может привести к гибели организма. Данную стадию Г. Селье разделил на две фазы: шока и противошока.

Первая фаза наиболее опасна, так как угрозе подвержены все жизненно важные системы, при этом происходит формирование таких патологических процессов как резко развивающаяся гипоксия, гипотермия, нарушается сократительная активность мышечной ткани, снижение уровня глюкозы в крови, то есть можно говорить о том, что катаболизм преобладает над анаболизмом. Заметим, что на формирование выше перечисленных реакций организма существенное влияние оказывает повышенная выработка катехоламинов и глюкокортикоидов. Однако, наряду с гиперсекрецией ГК, активируются процессы утилизации гормонов тканями, в связи с чем, организм продолжает испытывать недостаток данных веществ. Если организм еще имеет резервы, способные обеспечить скорую адаптацию, то фаза шока сменяется на фазу контршока. Вторая фаза, за счет компенсаторной гипертрофии коры надпочечников будет обеспечивать организм недостающими ГК, концентрация которых в крови повысится. Если действие стресс-фактора будет слабо выраженным, то фаза шока может вовсе отсутствовать.

Контр-шок рассматривается скорее как переходная фаза от стадии тревоги ко второй стадии развития ОАС – устойчивости (резистентности). Время наступления данной стадии наступает в тот момент, когда адаптация соизмерима с продолжающимся влиянием стрессора. Начинает формироваться устойчивая адаптация к действию стресс-фактора, что сопровождается ликвидацией признаков, характерных для стадии «тревоги» и сопротивляемость организма становится выше нормы, при чем, не только по отношению к основному агенту, но и к другим раздражителям. Заметим, что в данную стадию несколько изменяется эндокринный статус. Продолжается выработка таких гормонов как глюкокортикоиды и катехоламины, действие которых направлено на снижение секреции инсулина поджелудочной железой и повышение уровня глюкогона. Хотя секреция первых двух становится менее выраженной по сравнению со стадией тревоги. В стадии резистентности так же отмечают повышение секреции СТГ и пролактина. Начинается формирование специфических реакций, характерных для определенного вида стресс-фактора.

По окончании второй стадии возможно формирование двух основных исходов: нормализация всех изменений организма после прекращения действия стрессора или же формирование заключительной стадии общего адаптационного синдрома – истощения, при утрате адаптационных возможностей организма. Прежде всего, речь пойдет о коре надпочечников, подвергающейся атрофии, что делает невозможным выработку гормонов и соответственно сопровождается угнетением симпато-адреналовой системы, и как результат – отсутствие реакции на любые стрессоры. Преобладающие вещества в данной стадии – минерал-кортикоиды, что является одним из отличий стадии истощения от стадии тревоги. Наличие последней стадии является отправной точкой перехода стресс-реакции в патологическое состояние.

Как уже говорилось выше, именно глюкокортикоиды играют ключевую роль в развитии адаптации. Способность ГК повышать мобилизацию и распределять энергетические ресурсы организма, осуществляется через их влияние на печень – стимуляция глюконеогенеза. КХ и ГК ингибируют влияние инсулина, тем самым способствуют повышению уровня глюкозы в крови. Данные гормоны так же участвуют в индукции реакций липолиза и высвобождения жировых клеток из депо. Иными словами, происходит накопление всех

тех веществ, биохимическое окисление которых позволяет организму восполнить энергетические затраты, направленные на ликвидацию стресс-фактора. Однако, биохимические эффекты ГК и КХ на этом не ограничиваются.

Глюкокортикоиды принимают большое участие в метаболических процессах, например, таких как активация белкового резерва организма за счет синтеза ферментных белков из аминокислот, образовавшихся в результате катаболизма. Сужая сосуды, гормоны регулируют направление тока крови к органам, непосредственно участвующим в адаптации. Накопление в крови кислорода тоже не обходится без влияния ГК. Катехоламины так же участвуют в адаптационных реакциях, но заметим, что именно ГК стимулируют работу КХ. В результате усиления синтеза печёночных энзимов, ввиду влияния гормона, повышается дезинтоксикационная функция печени. Повышенная концентрация глюкокортикоидов и катехоламинов сопровождается накоплением ионов кальция в клетке.

Однако, формирование стресс-реакции не является абсолютно положительным моментом, хоть и увеличивает резистентность организма. Иногда чрезмерное влияние раздражающих агентов трансформирует адаптационную реакцию в реакцию повреждения. «Болезни адаптации» – так Г. Селье обозначил данный феномен. Такое проявление – цена, которую платит организм за борьбу с факторами, продуцирующими стресс.

Сам Селье указывал на то, что болезнь, как патологическое состояние, возникает в результате утраты контроля над адаптацией. При этом, в качестве основного условия патогенеза он обозначил дефицит, иначе говоря, истощение адаптационных ресурсов. В связи с выше перечисленным, мы можем обозначить следующий вопрос: почему защитная реакция приводит к патологии?

Это можно объяснить с точки зрения повышенной концентрации глюкокортикоидов и катехоламинов. На фоне чего возникает спазм сосудов, что индуцирует кровотечения в слизистую и подслизистую оболочки. В результате этого возникает ишемия, перерастающая в обширный некроз. При этом, указанные гормоны будут способствовать изъятию данных образований, что и влечёт за собой различные формы патологических состояний.

Кроме того, ГК и КХ усиливают реакции перекисное окисления липидов (ПОЛ), в результате которых образуется масса токсичных веществ, например, альдегиды, спирты или кетоны. Перечень последних поврежде-

дает особые ферменты, которые связывают различные вещества на мембранах. Это приводит к нарушению мембранного транспорта и, соответственно, гибели клетки.

ПОЛ и влияние токсинов сформировали ключевое звено патогенеза. Ученые Д.В. Гудкин, В.А. Барабой и другие, доказали это, используя в качестве метода лечения антиоксидантные лекарственные средства.

Повышение уровня жировых компонентов в крови, ввиду мобилизации жира из депо, так же способствует развитию ряда патологических процессов: жировая дистрофия печени, повышенное тромбообразование, развитие гипертонической болезни. Дело в том, что разрушение липидов сопровождается образованием свободных жирных кислот – резервных доноров энергии. Данный процесс требует достаточно кислородного обеспечения, что не возможно при стрессовой реакции организма. В итоге, происходит накопление жирных кислот и формирование связанных с этим патологий.

Доказано, что лимфоидная ткань так же подвержена влиянию гиперпродукции ГК. Организм испытывает угнетение иммунитета, снижение механизмов защиты. Часто это может приводить к трансформации клеток, иногда в злокачественные новообразования.

Глюкокортикоиды являются противовоспалительными гормонами. Воспаление направлено, прежде всего, на ограничение распространения патогенного агента, то есть носит защитный характер. ГК, угнетая данный барьер, способствуют генерализации инфекции.

Заключение

В результате анализа литературных данных по проблеме стресса и адаптации,

и проведенного онлайн анкетирования, авторы пришли к выводу, что влияние стресс-фактора не является однозначным. С одной стороны, он приводит к повышению адаптации организма, что, безусловно, говорит о его положительном влиянии на организм. С другой стороны, чрезмерное сильное или же продолжительное воздействие стресса истощает все возможные адаптационные ресурсы организма, тем самым способствуя развитию патологических состояний. На данный момент известен целый ряд различных заболеваний, в которых стресс является главным этиологическим фактором или же условием патогенеза. Примерами таких заболеваний являются различные хронические инфекции, расстройства пищевого поведения, бруксизм, гипертоническая болезнь, псориаз, язвенный гастрит, колит и многие другие.

Список литературы

1. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С., Советов Б.С. Функциональные и метаболические эффекты симпато-адреналовой системы и стресс. М.: Академия Естествознания, 2019. 138 с.
2. Курзанов А.Н., Заболотских Н.В., Ковалев Д.В. Функциональные резервы организма. М.: Академия Естествознания, 2016. 96 с.
3. Верещагина А.А. Стресс: причины, следствия, защита // Вопросы экономики и управления. 2016. № 5.1. URL: <https://moluch.ru/th/5/archive/44/1579/> (дата обращения: 15.12.2022).
4. Давыдова Н.О., Кван О.В., Черемушников И.И. Психофизиологические аспекты адаптации у студентов разных социальных групп // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. URL: <https://science-education.ru/article/view?id=22542> (дата обращения: 15.12.2022).
5. Васильева Л.О. Физические упражнения против стресса // Молодой ученый. 2021. № 20. URL: <https://moluch.ru/archive/362/81116/> (дата обращения: 15.12.2022).
6. Гордашников В.А., Осин А.Я. Образование и здоровье студентов медицинского колледжа. М.: Академия Естествознания, 2009. 395 с.

УДК 338.512

АНАЛИЗ ФОРМИРОВАНИЯ СЕБЕСТОИМОСТИ КАПИТАЛЬНОГО РЕМОНТА И МОДЕРНИЗАЦИИ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ПУТИ

Карташова О.А.*Сибирский государственный университет путей сообщения, Новосибирск,
e-mail: bellepersone@yandex.ru*

В статье обозначены особенности и основные проблемы формирования себестоимости капитального ремонта объектов инфраструктуры железнодорожных предприятий. В частности, в статье рассмотрено влияние на формирование себестоимости ремонта объектов инфраструктуры применяемыми методиками распределения накладных расходов. Показаны основные аспекты оптимизации структуры себестоимости объектов ремонта. В статье дана оценка актуальной методике гибкого распределения накладных расходов, применяемой на предприятиях железнодорожного транспорта, специализирующихся на оздоровлении объектов инфраструктуры. Ключевым моментом статьи является анализ применяемых методик распределения накладных расходов при формировании себестоимости объектов ремонта. Так же в статье рассматриваются основные элементы затрат, относящиеся к прямым и накладным расходам. Проведенный анализ себестоимости объектов ремонта позволяет сделать вывод, что применяемая в анализируемом предприятии методика гибкого распределения затрат с применением объемных показателей работы предприятия в качестве базы для распределения, имеет ряд положительных аспектов, но так же нуждается в совершенствовании и устранении возникающих отклонений. Выявленные в ходе пилотной эксплуатации недоработки системы не позволяют максимально оптимизировать структуру себестоимости проводимых работ по капитальному ремонту объектов инфраструктуры.

Ключевые слова: ремонт верхнего строения пути, формирование себестоимости, накладные расходы, формирование затрат

ANALYSIS OF THE FORMATION OF THE COST OF CAPITAL REPAIRS AND MODERNIZATION OF THE RAILWAY TRACK

Kartashova O.A.*Siberian State Transport University, Novosibirsk, e-mail: bellepersone@yandex.ru*

The features and main problems of the formation of the cost of capital repairs of infrastructure facilities of railway enterprises are outlined. In particular, the influence on the formation of the cost of repair facilities by the applied methods of overhead distribution is considered. Aspects of optimization of the cost structure of repair facilities are shown. The assessment of the current methodology of flexible allocation of overhead costs at railway transport enterprises specializing in the rehabilitation of infrastructure facilities is given. The key point of the article is the analysis of the applied methods of distribution of overhead costs in the formation of the cost of repair facilities. The analysis of the cost of repair facilities allows us to conclude that the methodology of flexible cost allocation used in the analyzed enterprise has a number of positive aspects, but also needs to be improved. The shortcomings of the system identified during the pilot operation do not allow to optimize the structure of the cost of the work carried out on the overhaul of infrastructures as much as possible.

Keywords: repair of the upper structure of the track, cost formation, overhead costs, cost formation

В условиях все более усиливающейся конкуренции на рынке, важным фактором является применение максимально сбалансированной стоимости выпускаемого продукта (услуги). Одной из важнейших составляющих планирования бизнеса является калькулирование себестоимости. Качественное калькулирование себестоимости продукции (услуг) ведет к принятию верных управленческих решений [1].

Руководители предприятия интересуются, из чего складывается стоимость производства и реализация выпускаемой продукции (оказываемой услуги). При этом все большую долю в себестоимости занимают косвенные (накладные) расходы. Данную тенденцию можно объяснить все более интенсивным переходом от ручного

труда к автоматизированному. Путь автоматизации производства непременно ведет к увеличению доли затрат на обеспечение технологических процессов, в отличие от прямых затрат на сам процесс производства. Помимо этого неуклонно растет потребность в отслеживании изменений в потребностях рынка, оперативно реагировать на эти изменения, что требует расширения инженерно-технического, экономического штата сотрудников. Тем самым все острее встает вопрос об обоснованности и корректности распределения накладных расходов между отдельными объектами производства. Рассмотрим и сравним методики распределения накладных расходов при формировании себестоимости капитального ремонта объектов инфра-

структуры железнодорожного транспорта на примере предприятия, выполняющего все виды капитального ремонта и верхнего строения пути.

Основной задачей предприятия, на основании которого проводится анализ, является выполнение всех видов ремонта и реконструкции (модернизации) железнодорожного пути, работ по укладке верхнего строения пути машинизированными комплексами в установленных объемах с высоким качеством на основе внедрения прогрессивных технических средств и технологий.

Целью настоящего исследования является рассмотрение структуры себестоимости капитального ремонта железнодорожного пути, влияние на формирование себестоимости принципов распределения накладных расходов.

Материалы и методы исследования

Анализ финансовой и статистической и аналитической отчетности структурного подразделения по ремонту железнодорожного пути.

Результаты исследования и их обсуждение

Для принятия правильных и своевременных управленческих решений в условиях современной экономики необходимо учитывать массу аспектов. В числе прочих не маловажную роль играет и себестоимость производимой продукции, оказываемых услуг.

В современных условиях рыночной экономики, все усиливающейся конкуренции очень важно привести свой продукт к максимально сбалансированной стоимостью и качеством. Частью планирования бизнеса является калькулирование себестоимости. Грамотное калькулирование себестоимости продукта неизменно ведет к правильным управленческим решениям.

Понятие себестоимости с точки зрения нормативного регулирования практически ничем не закреплено. Единственным нормативным документом, в какой-то мере регламентирующим себестоимость как показатель, является Положение по бухгалтерскому учету «Расходы организации» ПБУ 10/99 (далее – Положение), утвержденное приказом Минфина России от 6 мая 1999 года № 33н (в ред. от 6 апреля 2015 г.) [2].

Исходя из норм данного Положения себестоимость можно определить как расходы по обычным видам деятельности. При этом расходами по обычным видам деятельности признаются расходы, связан-

ные с изготовлением и продажей продукции, приобретением и продажей товаров. Такими расходами также признаются расходы, связанные с выполнением работ, оказанием услуг [3].

Чтобы понять сущность себестоимости продукции, необходимо знать не только из каких элементов она состоит, но и от чего зависит её величина по каждой статье затрат. Чем детальнее будет разложена себестоимость по элементам, тем больше мы будем знать об этом экономическом явлении и более эффективно управлять процессом её формирования.

Необходимо отметить, что себестоимость на единицу продукции напрямую зависит от доли дорогостоящих, трудоемких и материалоемких видов ремонта.

Помимо прямых производственных расходов, напрямую отражаемых на объекты ремонта, не маловажное значение имеют накладные расходы. Отражение прямых расходов на объекты ремонта регулируется установленными нормативами (фонд оплаты труда определяется нормированным заданием, расход материалов – технико-нормировочными картами и проектно-сметной документацией). Такие расходы как амортизационные отчисления, расходы на электроэнергию, прочие и прочие материальные расходы учитываются на накладных статьях и являются постоянными. При этом они распределяются на себестоимость выполняемых работ.

Чтобы разобрать и понять порядок учета накладных расходов по объектам капитального ремонта, реконструкции (модернизации) и строительства объектов инфраструктуры железнодорожного транспорта, необходимо обратиться к методике равномерного учета накладных расходов по объектам капитального ремонта, реконструкции (модернизации) и строительства (далее – Методика).

Согласно Методике базой для распределения накладных расходов на сегменты распределения являются приведенные километры на ремонтно-путевые работы [4].

Рассмотрим распределение затрат на примере формирования стоимости одного объекта ремонта в таблице.

Как видно из примера, к прямым расходам, отражаемым на объект ремонта относятся непосредственно материалы, используемые в ходе ремонта и прочие материальные расходы, связанные с выполнением работ сторонних организаций (в соответствии с договорами на оказание услуг), связанных напрямую с выполнением работ на конкретном участке ремонта.

Распределение фактических расходов на условный объект ремонта элементам затрат по капитальному ремонту объектов инфраструктуры на новых материалах

Вид затрат	Расходы по элементам, руб.								
	ФОТ	Отчисления на соц. нужды	Материалы	Топливо	Эл. энергия	ПМЗ	Амортизация	ПЗ	Итого
Прямые расходы	0,00	0,00	296, 977	0,00	0,00	6, 665	0,00	0,00	303, 642
Прямые распределяемые по статистическим показателям	14, 731	4, 286	1, 250	0,798	0,00	0,101	3, 413	0,870	25, 449
Накладные расходы	7, 649	2, 155	1, 245	0,388	0,270	0,992	1, 619	1, 945	16, 264
Итого	22, 380	6, 441	299, 473	1, 186	0,270	7, 758	5, 033	2, 815	345, 355



Структура распределения расходов в разрезе элементов затрат по объекту капитального ремонта на новых материалах

Прямые расходы, такие как затраты на оплату труда прямого производственного персонала, отчисления на социальные нужды, вспомогательные материалы, топливо, амортизация объектов основных средств (производственное оборудование, машины и механизмы), прочие и прочие материальные затраты, с распределяемых статей, формируются на отдельных технических статьях и отражаются объекту ремонта путем распределения статистических показателей. Учет общехозяйственных, общепроизводственных расходов, расходов на содержание аппарата управления осуществляется на накладных статьях затрат.

Распределение же накладных расходов производится в два этапа:

- на первом этапе накладные расходы распределяются между сегментами распределения пропорционально годовым объемам в приведенных километрах;

- на втором этапе формирования внутри сегментов распределения осуществляется распределение накладных расходов согласно правилам, указанным в Порядке ведения раздельного учета доходов и расходов субъектами естественных монополий в сфере железнодорожных перевозок [4].

Для наглядности рассмотрим структуру формирования стоимости объекта. Структура распределения расходов в разрезе элементов затрат представлена на рисунке.

Капитальный ремонт на новых материалах является материалоемким и трудоемким видом ремонта. При выполнении работ наряду с ручным трудом задействован специализированный самоходный подвижной состав и автотракторная техника. Данные расходы являются прямыми и отражаются на объекту ремонта путем распределения статистическими показателями. Распределение прямых распределяемых расходов напрямую зависит от приведенного объема работ объекта.

Подобная работа имеет сезонный характер. Однако постоянные расходы формируются ежемесячно и при закрытии финансового периода (месяц) включаются в состав себестоимости работ, выполненных именно в отчетном периоде. До 2020 года базой для распределения накладных расходов являлись прямые расходы. Данный метод не предусматривал равномерного распределения накладных расходов на объекты ремонта в течении года. Распределение постоянных расходов осуществлялось в период проведения работ на конкретном участке.

При применении такой методики учета затрат возникало несколько основных проблем:

1. В период, когда основная работа на объектах ремонта еще не развернута (как правило это I и IV кварталы отчетного года), распределение накладных расходов и прямых распределяемых могло осуществляться только на себестоимость производимой продукции на базе предприятия (внутрихозяйственный оборот), такой как сборка и демонтаж стрелочных переводов, рельсошпальной решетки, сварка рельсовых плетей. Данный факт удорожал стоимость готовой продукции, которая, в свою очередь, в последствии использовалась при проведении капитального ремонта, реконструкции (модернизации) объектов инфраструктуры.

2. В период проведения летне-путевых работ (основная загрузка согласно директивному графику в II и III кварталах) плотность графика не позволяла равномерно и в полной мере сформировать себестоимость объектов, за счет недостатка распределяемых и накладных затрат. Так, при формировании плановой себестоимости объекта ремонта учитывается среднегодовой процент накладных расходов и объем прямых распределяемых затрат (например затрат на оплату труда) на основании утвержденных норм. Однако ежемесячно такие расходы постоянны (общехозяйственные, общепроизводственные расходы) или относительно постоянны (затраты на оплату труда прямого производственного персонала). Следовательно, затраты понесенные в месяцы подготовки к летне-путевым работам, не учитываются на объекте ремонта так, как предусмотрены плановой калькуляцией.

С 2020 года применяется система равномерного (гибкого) распределения накладных расходов по объектам ремонта. Данная система предусматривает распределение накладных расходов в соответствии с расчетным объемом приведенной работы по каждому объекту ремонта. Так, при формировании себестоимости объекта ремонта учитывается его трудоемкость, вид ремонта, протяженность. Базой распределения накладных расходов считается годовой объем приведенной работы и долей каждого объекта ремонта в нем.

При внедрении данной методики поэтапно были выделены прямые расходы на содержание путевой техники, задействованной в процессе проведения работ по капитальному ремонту и модернизации железнодорожного пути. Вторым этапом внедрения стало снижение доли ошибочно отнесенных в состав накладных расходов некоторых затрат.

Положительным аспектом данного метода формирования себестоимости объектов ремонта можно отметить равномерное распределение накладных расходов в течении отчетного года, что подразумевает отсутствие завышения стоимости объектов в I и IV кварталах (как правило начало и окончание сезона предусматривает наименьшие объемы ремонта) и необоснованное занижение стоимости в разгар сезона работ.

Как минусы применения новой системы распределения накладных расходов можно выделить необходимость полного формирования стоимости и сдачи объекта ремонта службе заказчику до окончания календарного года. Так, если сдача объекта запланирована на июль месяц, то программа рассчитывает необходимое количество накладных расходов помимо отчетного месяца еще и за период с августа по декабрь.

Помимо этого, новая система учета накладных расходов не предусматривает гибкости при изменении графика ремонта и объемов выполняемых работ. В случае изменения годового объема приведенной работы, перераспределение накладных расходов по уже сданным объектам ремонта не предусматривается, что ведет к увеличению или снижению доли накладных расходов в составе оставшихся объектов ремонта.

Еще одним минусом новой методики распределения накладных расходов можно выделить необходимость полного формирования себестоимости объекта при окончании работ и его закрытии до окончания календарного года. Так, при сдаче в эксплуатацию объекта ремонта с наибольшей базой распределения (приведенные километры) в сравнении с оставшимися открытыми объектами, например, в июле, расчет накладных расходов должен производиться до конца года. Велика вероятность, что затраты текущего месяца будет не достаточно, чтобы сформировалась полная стоимость. Особенно остро данная проблема стоит у предприятий с наименьшим штатом сотрудников, производственной базой и, соответственно объемом накладных и прямых распределяемых расходов.

Заключение

Себестоимость продукции (работ, услуг) является качественным показателем. Данный показатель отражает эффективность деятельности предприятия. Правильности формирования себестоимости продукции, работ, услуг имеет три последствия: бухгалтерское, предполагающее составление бухгалтерской отчетности; налоговое, связанное с правильным исчислением налоговых обязательств организации; управленческое,

обеспечивающее организации создание объективной информационной базы для оптимального управления издержками [5].

По факту проведенного анализа распределения накладных расходов на примере конкретного предприятия, можно сделать вывод, что использование объемных показателей в качестве базы для распределения накладных расходов при формировании себестоимости (при условии наличия значительных отклонений в объемах ремонта различных видов) может привести к искусственному завышению себестоимости ремонта с наибольшим объемом, а с наименьшим, соответственно, к занижению. В таком случае виды ремонта с наибольшим объемом «субсидируют» менее крупные виды ремонта.

Применяемая методика распределения накладных расходов на анализируемом предприятии нуждается в корректировке системы распределения и нивелирования разницы в доле накладных расходов в составе стоимости ремонта объектов по путе-

вым машинным станциям с различной загрузкой. В настоящее время по результатам опытной эксплуатации механизм распределения накладных расходов меняется, устраняя недоработки методики.

Список литературы

1. Баригольц С.Б., Мельник М.В. Методология экономического анализа деятельности хозяйствующего субъекта. М.: Финансы и статистика, 2003. 239 с.
2. Бехтерева Е.В. Себестоимость: рациональный и эффективный учет расходов: практическое пособие. М.: Омега-Л, 2013. 152 с.
3. Приказ Минфина России «Об утверждении Положения по бухгалтерскому учету «Расходы организации» ПБУ 10/99» от 06.05.1999 № 33н (в ред. От 06.04.2015 г.). Зарегистрировано в Минюсте России 31.05.1999. № 1790. URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_12508/0463b359311ddd-b34a4b799a3a5c57ed0e8098ec/ (дата обращения: 09.10.2022).
4. Селезнева Н.Н., Ионова А.Ф. Анализ финансовой отчетности организации: учебное пособие для студентов вузов, 3-е издание переработанное и дополненное. М.: ЮНИТИДАНА, 2015. 583 с.
5. Кузьмина М.С. Учет затрат, калькулирование и бюджетирование в отраслях производственной сферы: учебное пособие. М.: КноРус, 2016. 248 с.