

**ОЦЕНКА НАУЧНОГО ЛАНДШАФТА В ОБЛАСТИ ТОКСИКОЛОГИИ  
ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ЗА ПЕРИОД 2000-2019 ГГ. МЕТОДОМ  
КАРТОГРАФИРОВАНИЯ НАУКОМЕТРИЧЕСКОЙ И БИБЛИОМЕТРИЧЕСКОЙ  
ИНФОРМАЦИИ**

<sup>1</sup>Прошина Ю.А., <sup>1</sup>Венгерович Н.Г., <sup>1</sup>Иванов И.М., <sup>1</sup>Никифоров А.С.

<sup>1</sup> *ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт  
военной медицины» Министерства обороны РФ,  
195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4, +7(812)527-77-15, [gniiivm\\_15@mil.ru](mailto:gniiivm_15@mil.ru)*

**Резюме.**

Рассмотрен метод оценки научного ландшафта в области токсикологии отравляющих веществ, основанный на использовании специальных форм визуализации наукометрических и библиометрических данных – научных карт. Научное картирование осуществлялось путем визуализации взаимосвязей документов в тематическом, хронологическом и географическом аспектах на примере публикаций, представленных в международной базе PubMed за последние 20 лет и содержащих термины в ключевых словах, совместная встречаемость которых позволила выделить несколько разнородных тематических кластеров в структуре токсикологических исследований.

Было показано, что ежегодное количество статей, публикуемых и индексируемых в базе PubMed, сохраняет стабильно высокий уровень, а выделение тематических доменов-кластеров в программе VOSviewer позволило определить 12 тематических направлений в зарубежных исследованиях в области токсикологии в период с 2000 по 2019 гг.: индикация отравляющих веществ, патогенез отравлений фосфорорганическими соединениями, средства профилактики и терапии отравлений фосфорорганическими соединениями, инаktivация фосфорорганических соединений, отравляющие вещества кожно-резорбтивного действия, фосген, цианиды, рицин, функциональное состояние и работоспособность организма, способы индикации отравляющих веществ в окружающей среде, модели и методы исследований, реагирование в случае чрезвычайных ситуаций, связанных с применением отравляющих веществ. Изучение полученных доменов-кластеров в динамике (временные периоды кратностью 5 лет) позволило определить основные тенденции и направления исследований в области токсикологии отравляющих веществ.

**Ключевые слова:** научное картирование, визуализация данных, база данных, отравляющие вещества, медико-биологические исследования, вещества кожно-нарывного действия, пульмоноотоксиканты, фосфорорганические соединения, поллютанты.

## **ASSESSMENT OF A SCIENTIFIC LANDSCAPE IN THE FIELD OF TOXICOLOGY OF POISONOUS SUBSTANCES FOR THE PERIOD 2000-2019 BY MAPPING OF SCIENTOMETRIC AND BIBLIOMETRIC INFORMATION**

<sup>1</sup>Proshina Y.A., <sup>1</sup>Vengerovich N.G., <sup>1</sup>Ivanov I.M., <sup>1</sup>Nikiforov A.S.

State Scientific-research Test Institute of the Military Medicine, Russian Federation  
Defense Ministry, Saint-Petersburg, Russia.

### **Abstract.**

A method for assessing the scientific landscape in the field of toxicology of poisonous substances, based on the use of special forms of visualization of scientometric and bibliometric data - scientific maps, is considered in the article. Scientific mapping was carried out by visualizing the interconnections of documents in thematic, chronological and geographical aspects using publications presented in the international PubMed database over the past 20 years and containing terms in keywords, the co-occurrence of which allowed us to distinguish several heterogeneous thematic clusters in the structure of toxicological studies.

It was shown that the annual number of articles published and indexed in PubMed maintains a consistently high level, and the allocation of thematic domain-clusters in the VOSviewer program allowed us to identify 12 thematic areas in foreign studies in the field of toxicology from 2000 to 2019: the indication of poisonous substances, the pathogenesis of intoxication with organophosphorus compounds, means of prevention and therapy of intoxications with organophosphorus compounds, inactivation of organophosphorus compounds, blister agents, phosgene, cyanides, ricin, the functional state and working capacity of the body, methods for indication of toxic substances in the environment, research models and methods, response in case of an emergency related to the use of toxic substances. A study of obtained cluster domains with a multiplicity of 5 years made it possible to determine the main trends and directions of research in the field of toxicology of toxic substances.

**Key words:** scientific mapping, data visualization, database, toxic substances, biomedical research, blister agents, pulmonotoxics, organophosphorus compounds, pollutants.

**Введение.** Ежегодно в мире издается более 25 тысяч книг и около 14 тысяч наименований периодических изданий по медицине, при этом специализированные

журналы по токсикологии содержат менее 15 % статей по тематике медицинской защиты от факторов химической природы, а сами исследования, как правило, носят междисциплинарный характер. Основные результаты медико-биологических исследований содержатся в научных изданиях (материалы конференций, статьи, монографии и т.д.), совокупность которых, как и их взаимосвязи, можно рассматривать в качестве варианта исходной базы для информационного моделирования тенденций и новых научных направлений исследований в области токсикологии [1]. Одним из перспективных методов анализа и прогнозирования направлений и темпов научно-технического развития является построение особых форм визуализации научной информации – научное картирование [2, 3]. Несмотря на большое количество публикаций в области разработки средств профилактики и лечения отравлений, в литературе (как отечественной, так и зарубежной) отсутствуют работы, посвящённые научному картированию направлений исследований в области токсикологии отравляющих веществ (ОВ). Оценка научного ландшафта в сфере исследований ОВ возможна через построение научной карты и выявление комбинации ее доменов и их взаимодействий с другими научными областями. Оперативная и достоверная оценка больших объемов научной информации с использованием формализованных методов исследования документального информационного потока позволит специалистам выделить актуальные направления и тенденции развития науки.

**Цель исследования.** Создание научной карты направлений медико-биологических исследований отравляющих веществ на основе публикаций, представленных в специализированной базе данных PubMed за период 2000 - 2019 гг.

**Материалы и методы.** Общий процесс визуализации научных карт и их последующего анализа состоял из следующих этапов:

1. Получение малоструктурированного объема информации из различных информационных источников, содержащих полнотекстовые варианты и/или аннотации документов, а также сведения об авторах, их аффилиацию, дату публикации, ключевые слова, информацию о цитировании (универсальные информационно-поисковые системы типа Scopus, Web of Science, Google Scholar; специализированные базы данных, такие как PubMed).

2. Предварительная обработка данных для повышения качества формируемой карты (формирование групп в зависимости от временного периода).

3. Формирование сетей взаимосвязи между данными (определение принципа построения матрицы: сети на основе анализа цитирования, соавторства, географического расположения научных центров, совместно встречающихся ключевых слов).

4. Нормализация сформированных сетей, т.е. количественная оценка степени сходства элементов, входящих в сеть (определение порога встречаемости термина в информационном потоке).

5. Построение научных карт и их последующая визуализация (компактность, информативность и наглядность карты достигается методами кластеризации, путем разбиения элементов сети таким образом, что элементы, обладающие схожими свойствами, входят в один кластер, а элементы с низкими показателями сходств входят в состав разных кластеров).

6. Анализ научных карт, заключение предварительных выводов и предположений (выявление наиболее интенсивно развивающихся тематик, анализ временных, геопространственных, статистических аспектов).

В данном исследовании в качестве инструмента сбора информации медико-биологического профиля была определена база данных PubMed, созданная Национальным центром биотехнологической информации (NCBI) США. В качестве терминов, на основе которых проводился поиск, использовали ключевое словосочетание «chemical warfare agent» с логическим оператором «AND». Составляли 5 информационных подборок: первую – наиболее объемную – формировали при выставлении 20-летнего временного фильтра (с 2000 по 2019 гг.), четыре других получали при последовательном ограничении временного фильтра на 5 лет (2000-2004 гг., 2005-2009 гг., 2010-2014 гг., 2015-2019 гг.).

Для построения и визуализации научных карт на основе полученных данных использовали программу VOSviewer версии 1.6.15 (Центр науки и Технологические исследования, Лейденский университет, Нидерланды), позволяющую осуществлять научное картирование на основе библиометрического анализа (анализа цитирования, совместного авторства, аффилиации) и наукометрического анализа (частоты совместной встречаемости ключевых слов) [4]. Извлечение ключевых слов производили по матрице, структуру которой формировали в виде сети путем связывания терминов согласно вычисленной силе связи. Сила связи определялась как суммарное количество встречаемости термина в парах с другими терминами.

Из массива статей, проиндексированных в PubMed за период 2000–2019 гг., для дальнейшей визуализации формировали список из 715 ключевых слов, в который вошли термины с частотой встречаемости более 20. Из общего списка были исключены

общеупотребительные термины, такие как «температура» («temperature»), «взрослый человек» («adult»), «питьевая вода» («drinking water») и т.п., поскольку при составлении информационной базы исследования данные понятия не очерчивают предметную область.

### Результаты и обсуждение.

Исследование строили на анализе частоты совместной встречаемости терминов (*co-word analysis*), при этом показателем связи между терминами служило расстояние между ними: чем выше корреляция между двумя ключевыми словами, тем прочнее силы связи [5]. Более того, для визуализации сетей было использовано цветовое обозначение: термины, входящие в один кластер, чаще встречаются друг с другом, чем термины, отмеченные другими цветами [6].

*Временные тренды.* На рисунке 1 представлена динамика выхода публикаций по годам. Отмечали, что наибольшее число статей ( $n = 234$ ) было опубликовано в 2013 г., а наименьшее количество документов ( $n = 85$ ) - в 2000 г. Среднее количество публикаций в год составило ( $n = 175$ ). Отмечали устойчивый уровень публикативной активности по рассматриваемой тематике в базе PubMed, динамика которого указывает на актуальность медико-биологических исследований ОБ.

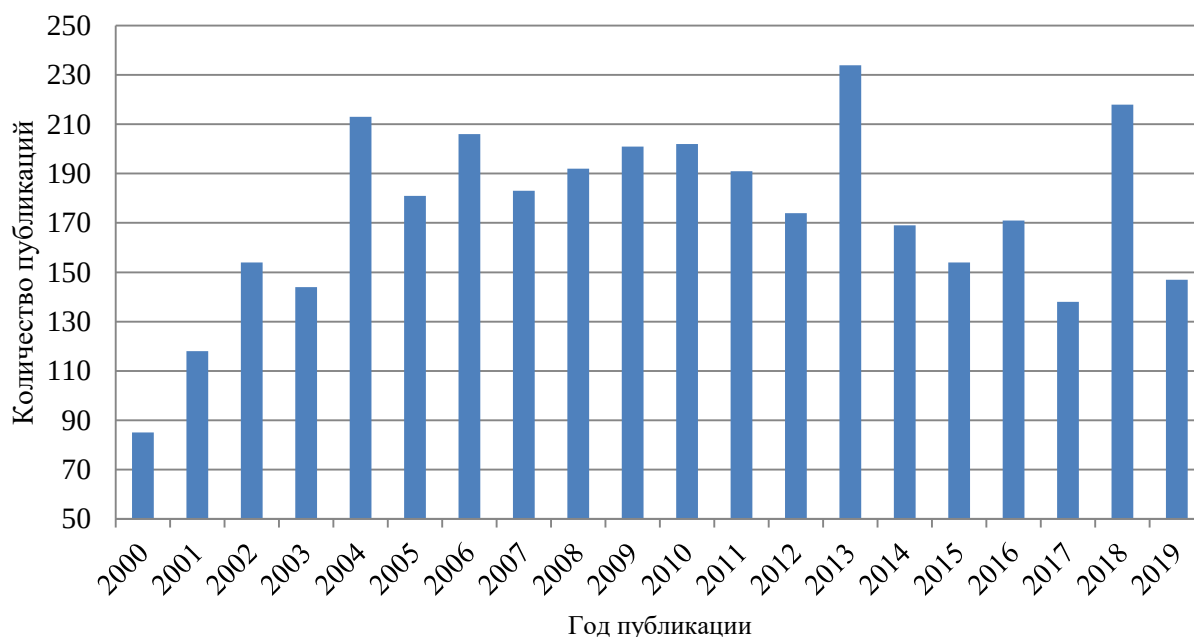


Рис. 1 Количество публикаций, посвященных медико-биологическим исследованиям ОБ, проиндексированных в базе PubMed по годам за период 2000-2019 гг.

*Страны и организации с наибольшей публикативной активностью в области токсикологии отравляющих веществ.* При анализе выявлено неравномерное распределение количества печатных работ по странам. Список стран с наибольшей

публикативной активностью по данной тематике: США (свыше 1300 работ), Иран (241 работа), Германия (238 работа), Великобритания (230 работ), Индия (229 работ), Китай (184 работы), Франция (160 работ), Чехия (141 работа).

В таблице представлен перечень стран, а также военных и гражданских научно-исследовательских центров и организаций, которые в период с 2000–2019 гг. опубликовали наибольшее количество статей в области токсикологии отравляющих веществ, соответствовавших критериям отбора.

Фундаментальные и прикладные исследования в области фармакологии, физиологии, патологии и биохимии отравлений химическими агентами, направленные на создание медицинских средств защиты от отравляющих веществ, проводятся при непосредственном участии военных и гражданских специалистов Германии, Франции, США, Израиля, Китая и ряда других стран.

Таблица. Перечень основных зарубежных научно-исследовательских учреждений, проводящих исследования в области разработки медицинских средств защиты от поражений факторами химической природы

| № | Страна         | Организация/учреждение                                                                                                                                                                         | Количество публикаций |
|---|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1 | США            | Медицинский научно-исследовательский институт химической защиты армии США, Абердинский испытательный полигон, шт. Мэриленд (US Army Medical Research Institute of Chemical Defense – USAMRICD) | 193                   |
| 2 |                | Эджвудский химико-биологический центр (Edgewood Chemical Biological Center)                                                                                                                    | 67                    |
| 3 | Германия       | Институт фармакологии и токсикологии Бундесвера (Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Bundeswehr)                                                                                    | 164                   |
| 4 |                | Университет им. Людвига-Максимилиана, Мюнхен (Ludwig-Maximilians-Universität München)                                                                                                          | 47                    |
| 5 | Израиль        | Израильский институт биологических исследований, Несс-Зиона (Israel Institute for Biological Research, Ness-Ziona)                                                                             | 117                   |
| 6 | Индия          | Центр оборонных исследований и разработок (Defence Research & Development Establishment, Gwalior)                                                                                              | 110                   |
| 7 | Великобритания | Центр химической защиты, Портон-Даун (Defence Science and Technology Laboratory, Porton Down)                                                                                                  | 94                    |
| 8 | Китай          | Институт фармакологии и токсикологии, Военно-медицинская академия, Пекин (Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing)                             | 58                    |
| 9 |                | Военно-медицинская академия, Пекин (Academy of Military Medical Sciences, Beijing)                                                                                                             | 39                    |

|    |         |                                                                                                                                                                                       |    |
|----|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 10 |         | Пекинский институт технологии, Пекин (Beijing Institute of Technology, Beijing)                                                                                                       | 16 |
| 11 | Франция | Научно-исследовательский центр медицинской службы вооруженных сил, Ля Тронш (Département de Toxicologie, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, La Tronche)                    | 78 |
| 12 | Иран    | Медицинский университет Бакьяталла (Baqiyatallah University of Medical Sciences)                                                                                                      | 61 |
| 13 | Чехия   | Факультет военно-медицинских наук университета министерства обороны Чехии, Требесска (Department of Toxicology, Faculty of Military Health Sciences University of Defence, Trebesska) | 48 |
| 14 |         | Центр биомедицинских исследований, Университет в Градец-Кралове (Biomedical Research Center University of Hradec Kralove)                                                             | 37 |

*Научная карта, построенная методом кластеризации научных публикаций по тематическим областям на основе совместной встречаемости ключевых слов*

Для выявления основных направлений исследований в области токсикологии ОВ была построена научная карта частоты совместной встречаемости ключевых слов. Порог для совместного вхождения слов составил 20 упоминаний, после чего они были отсортированы в соответствии с частотностью их появления. Карта плотности ключевых слов и их основные домены представлены на рисунке 2. Цветом закодированы тематические категории, площадь круга отражает число публикаций в источнике, расположение. Линии связи указывают на силу связи между ключевыми словами, а расстояние между ними отражает их взаимное влияние.

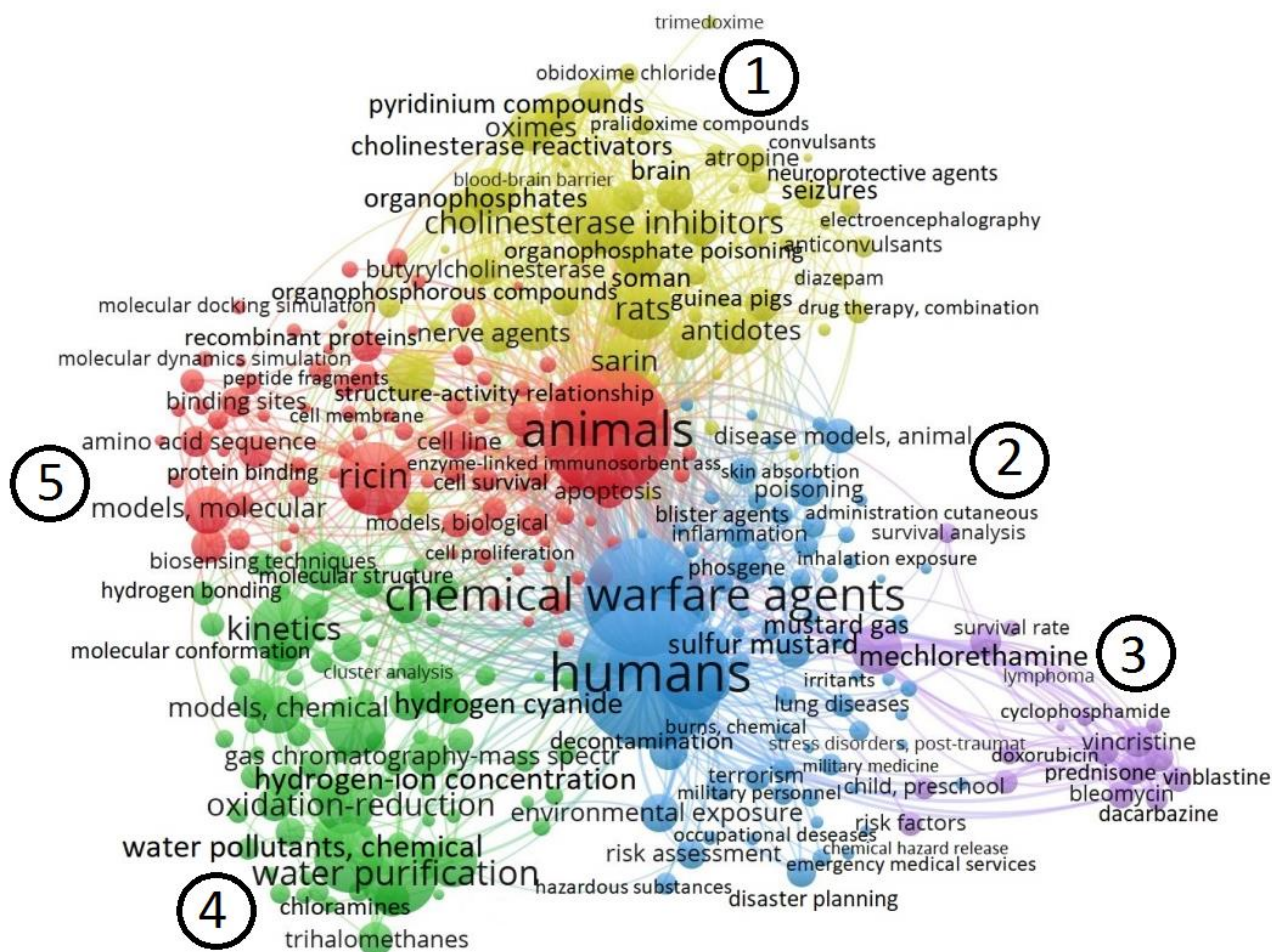


Рис. 2 Визуализация ключевых слов публикаций в тематических кластерах работ в базе PubMed, соответствующих критерию отбора в период с 2000 по 2019 гг. (общее число публикаций – 3492).

При анализе полученного паттерна кластеризации отмечали наличие центрального домена «отравляющие вещества»/ «chemical warfare agents» (частота встречаемости: 1376 упоминаний, сила связи: 7689) и двух примыкающих к нему узловых доменов - «люди»/«humans» (частота встречаемости: 1979 упоминаний, сила связи = 10220) и «животные»/ «animals» (частота встречаемости: 1543 упоминания, сила связи = 9228), которые условно разделили всё понятийное пространство на область клинических (нижняя часть) и экспериментальных (верхняя часть) исследований.

В этих областях были выделены пять основных кластеров, которым с учетом входящих в них понятий, присвоены условные наименования:

1. «Фосфорорганические вещества».
2. «Иприты. Пульмонотоксиканты. Оценка угроз поражения человека химическими факторами».
3. «Цитостатики, противоопухолевые препараты».

4. «Поллютанты. Химические факторы загрязнения окружающей среды».

5. «Рицин. Исследования в области молекулярной биологии и хеоминформатики».

Так, в кластер № 1, обозначенный желтым цветом, входили исследования, посвященные изучению фосфорорганических веществ (ФОВ) и средствам лечения интоксикаций. Патогенез отравления веществами данного типа и, прежде всего, его влияние на центральную нервную систему служит предметом особого внимания зарубежных токсикологов.

Одним из наиболее крупных доменов данного кластера является термин «ингибиторы холинэстеразы» / «cholinesterase inhibitors». Его встречаемость составила 347 упоминаний, сила связи = 2756. Близкое расположение к нему домена «отравление фосфорорганическими соединениями» / «organophosphate poisoning» (встречаемость: 164 упоминания, сила связи = 1517) свидетельствует о попытках более детального изучения механизмов токсического действия веществ данной группы.

Выделение в отдельные домены исследований с ключевыми словами «реактиваторы холинэстеразы» / «cholinesterase reactivators» (встречаемость: 201 упоминание, сила связи = 991), «оксимы» / «oximes» (встречаемость: 217 упоминаний, сила связи = 1934), «пиридиновые соединения» / «pyridinium compounds», «пралидоксим» / «pralidoxime compounds», «тримедоксим» / «trimedoxime», расположенных в непосредственной близости относительно друг друга внутри кластера, свидетельствуют о попытках за рубежом усовершенствовать медицинскую стратегию, направленную на профилактическое лечение отравления фосфорорганическими соединениями (ФОС) обратимыми ингибиторами АХЭ с последующей терапией холинолитиками и реактиваторами АХЭ, введение которых приводит к ослаблению выраженности токсического процесса.

В контексте исследований холинолитиков как антидотов ФОС неслучайна сильная связь доменов «антидоты» / «antidotes» (встречаемость: 200 упоминаний, сила связи = 1633), «атропин» / «atropine» и «гематоэнцефалический барьер» / «blood-brain barrier». Атропин – М-холинолитик преимущественно периферического действия – представлен отдельным доменом. Преодолевая гематоэнцефалический барьер, и успешно устраняя такие симптомы интоксикации как бронхоспазм, тошноту, рвоту и гиперсаливацию, атропин не защищает никотиновые рецепторы от токсического действия ФОС и, следовательно, не купирует последствия перевозбуждения нервно-мышечных синапсов, вследствие чего, обладает слабой противосудорожной активностью.

Исследования холинергического дисбаланса при отравлении ОВ нервно-паралитического действия, проявляющиеся в холинергическом синдроме и характеризующимся мышечной слабостью, фасцикуляциями, параличом, миозом, сердечной и дыхательной недостаточностью, судорожной активностью, поведенческими нарушениями представлены в подкластере с центральным доменом «судороги» / «seizures» (встречаемость: 104 упоминания, сила связи = 943). Близкое расположение доменов «судорожные агенты» / «convulsants», «нейропротекторы» / «neuroprotective agents» и «диазепам» / «diazepam» позволяет сделать вывод о том, что исследования, входящие в данный подкластер, посвящены не холинолитикам, а фармакологическим средствам, повышающим тонус тормозных нейромедиаторных систем мозга, в частности бензодиазепинам в силу их высокой противосудорожной активности и большой терапевтической широты. В этой связи в данном подкластере оправдано появление домена «комплексная терапия» / «drug therapy, combination».

В исследованиях 2000-2019 гг. среди наиболее часто упоминаемых ОВ нервно-паралитического действия выступает зарин. Его домен (встречаемость: 553 упоминания, сила связи = 5616) находится в непосредственной близости с доменами, представляющими видовое разнообразие экспериментальных животных: «крысы» / «rats» и «морские свинки» / «guinea pigs», что свидетельствует о большом интересе к токсикологическим исследованиям ОВ нервно-паралитического действия.

Кластер № 2 (синего цвета) является достаточно неоднородным и представлен несколькими подкластерами: отравляющие вещества кожно-резорбтивного действия (иприты), отравляющие вещества пульмонотоксического действия (фосген), а также подкластер, смысловое содержание которого можно определить как «оценка угроз поражения человека химическими факторами». Близость двух подкластеров, включающих исследования данных ОВ неслучайна, поскольку свойства пульмонотоксикантов при ингаляционном поступлении в виде пара или аэрозоля в высоких концентрациях проявляют ОВ кожно-резорбтивного действия (домен «ингаляционное воздействие» / «inhalation exposure» - встречаемость: 228 упоминаний, сила связи = 2514). Домены «заболевания легких» / «lung diseases» (встречаемость: 111 упоминаний, сила связи = 1205) и «кожная абсорбция» / «skin absorption» (встречаемость: 92 упоминания, сила связи = 979) свидетельствуют о непрекращающихся исследованиях патогенеза отравлений ипритом, повреждающее действие которого связано с нарушением структуры и функции генетического аппарата клеток, а также угнетением ферментов тканевого дыхания.

Непосредственная близость к кластеру центрального домена «люди» / «humans» вполне предсказуема: аварии и катастрофы на промышленных объектах опасны выбросом в окружающую среду именно пульмонотоксикантов. Что касается иприта, то в данном контексте известны случаи его применения в военных конфликтах, а также против гражданского населения [7]. Наличие в данном кластере таких доменов как «оценка рисков» / «risk assessment», «планирование действий в чрезвычайной ситуации» / «disaster planning» и «воздействие факторов окружающей среды» / «environmental exposure» свидетельствует о большом количестве исследований, посвященных организации медицинского обеспечения, стратегиям оказания медицинской помощи пораженным и медико-тактическим характеристикам очагов заражения химическим оружием, в том числе в контексте террористических угроз (домен «терроризм» / «terrorism» - встречаемость: 121 упоминание, сила связи = 925).

Кластер № 3, представленный на рис. 2 в фиолетовом цвете, образован за счет связи основного домена «мехлорэтамин» / «mechlorethamine» (встречаемость: 509 упоминаний, сила связи = 6093) с доменом второго кластера – ипритом, и посвящен исследованиям в области цитостатиков. Как известно, мехлорэтамин является исторически первым цитостатическим препаратом алкилирующего типа и азотистым аналогом иприта [8]. Экспериментальные исследования, лежащие в основе формирования данного кластера, посвящены мутагенному, канцерогенному и тератогенному действию ипритов и использованию модельных терапевтических средств. Мехлорэтамин, наряду с препаратами, отображенными в доменах данного кластера (дакарбазин, преднизон, винкристин, блеомицин, циклофосфамид), является противоопухолевым средством и эффективен при остром и хроническом миело- и лимфолейкозе, ретикулосаркоме и т.д. Кроме того, данные алкилирующие агенты рассматривают как модельные соединения, которые относительно безопасны и позволяют воспроизводить в экспериментальных исследованиях элементы патогенеза поражения ипритами.

Кластер № 4 (зеленого цвета) также неоднороден по своему тематическому наполнению. Один из его подкластеров представлен поллютантами и химическими факторами загрязнения окружающей среды. Так, исследования, лежащие в основе данного подкластера, включают работы, посвящённые методам детекции и индикации токсичных химических веществ в воде, среди которых наиболее отчетливо представлены:

- биохимический метод, используемый для индикации ФОС, сущность которого заключается в оценке pH среды при гидролизе ацетилхолина с образованием уксусной

кислоты (домен «концентрация водородных ионов» / «hydrogen-ion concentration» - встречаемость: 679 упоминаний, сила связи = 6675);

- физико-химический метод индикации ОВ, реализованный в автоматических газоанализаторах, основанных на фотоколориметрическом принципе действия (домен «газовая хроматография-масс-спектрометрия» / «gas chromatography-mass spectrometry», встречаемость: 335 упоминаний, сила связи = 2616). Второй тематический подкластер посвящен исследованиям токсикокинетических характеристик ОВ и методам химико-аналитического определения ксенобиотиков в биосредах (домен «кинетика» / «kinetics» - встречаемость: 854 упоминания, сила связи = 7945).

Кластер № 5 (красный цвет) построен на основе исследований, посвящённых рибину - высокотоксичному веществу цитотоксического действия. Ввиду того, что токсические процессы, развивающиеся при поражении рибинем, затрагивают клетки различных органов и тканей, неслучайно, что ближайшие домены к домену «рибин» - это «мембрана клетки» / «cell membrane» (встречаемость: 103 упоминания, сила связи = 1165), «клеточная линия» / «cell line» (встречаемость: 236 упоминаний, сила связи = 2622) и «апоптоз» / «apoptosis» (встречаемость: 203 упоминания, сила связи = 2259).

Исходя из результатов кластеризации, можно определить 12 основных направлений исследований в рамках корпуса научных статей, объединённых ключевым понятием «отравляющие вещества» / «chemical warfare agents», проводимых в зарубежных научно-исследовательских центрах:

1. Индикация отравляющих веществ.
2. Патогенез отравлений ФОС.
3. Средства профилактики и терапии отравлений ФОС (холинэстеразы, реактиваторы холинэстеразы, антиконвульсанты и антидоты).
4. Инактивация ФОС (гидролиз).
5. ОВ кожно-резорбтивного действия.
6. Фосген.
7. Цианиды.
8. Рибин.
9. Функциональное состояние и работоспособность организма.
10. Способы индикации ОВ в окружающей среде.
11. Модели и методы исследований.
12. Реагирование в случае чрезвычайной ситуации, связанной с применением ОВ.

Для оценки динамики публикативной активности по рассматриваемым направлениям представлялось целесообразным разбить выбранный временной диапазон 2000-2019 гг. на пятилетние интервалы и провести сравнительный анализ паттернов встречаемости ключевых слов. Результаты визуализации представлены на рисунках 3-6.

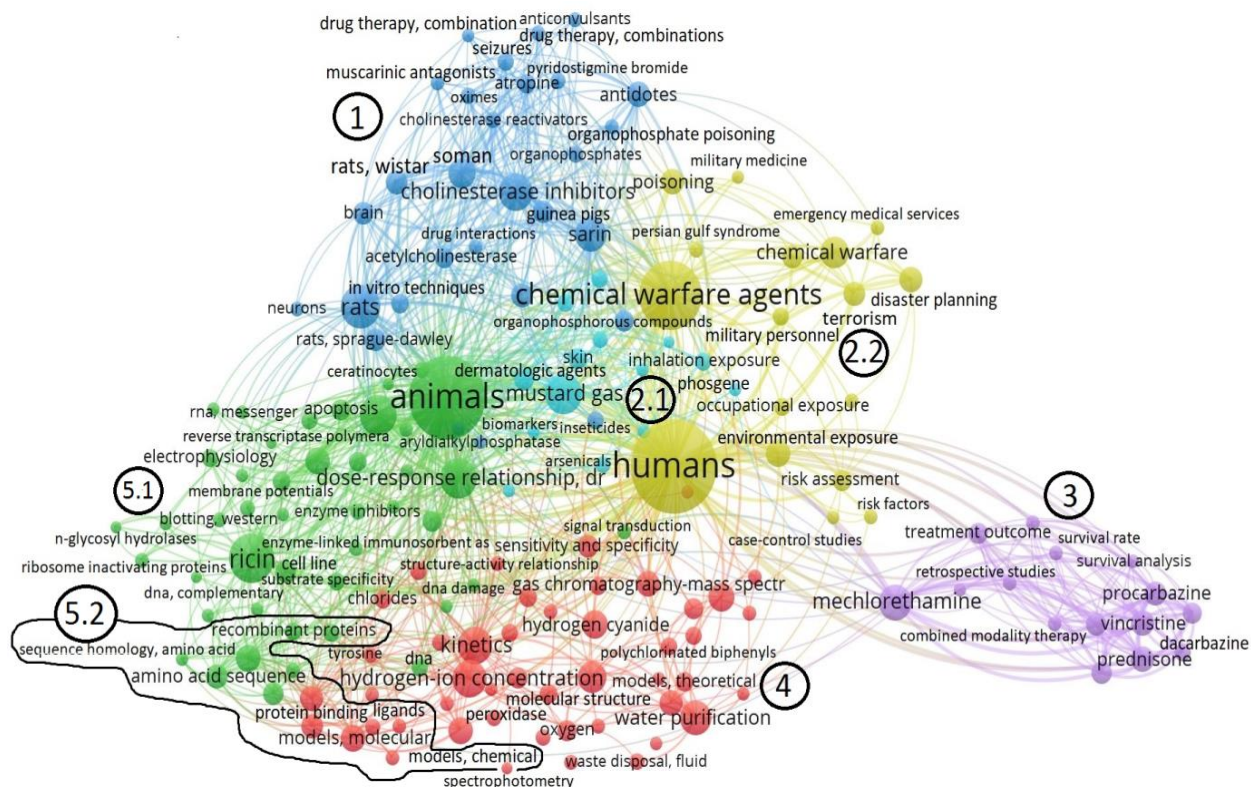


Рис. 3 Визуализация ключевых слов публикаций в тематических кластерах работ в базе PubMed, соответствующих критерию отбора в период с 2000 по 2004 гг. (общее число публикаций – 716).

В данных областях были выделены шесть основных кластеров, которым с учетом входящих в них понятий, присвоены условные наименования:

1. «ФОВ». Относительно крупный кластер, в котором в качестве узловых точек отмечали ключевые слова «крысы» / «rats» (218 упоминаний), «ингибиторы холинэстеразы» / «cholinesterase inhibitors» (171 упоминание), «зарин» / «sarin» (142 упоминания), «зоман» / «soman» (103 упоминания), «антидоты» / «antidotes» (75 упоминаний).

2.1 «Иприты. Пульмонотоксиканты». Относительно малочисленный кластер, близко примыкающий к главному ключевому слову «отравляющие вещества» / «chemical warfare agents», и содержащий узловые понятия «горчичный газ» / «mustard gas» (191 упоминание), «вещества, вызывающие поражения кожи» / «dermatologic agents» (65 упоминаний), «ингаляционное воздействие» / «inhalation exposure» (39 упоминаний),

«ингаляционное введение» / «administration /inhalation» (38 упоминаний), «фосген» / «phosgene» (35 упоминаний).

2.2 «Оценка угроз поражения человека химическими факторами». Средний по величине кластер, непосредственно связанный с ключевыми словами «отравляющие вещества» / «chemical warfare agents» и «люди» / «humans». Понятийное содержание кластера включает «отравляющие вещества» / «chemical warfare agents» (546 упоминаний), «воздействие факторов окружающей среды» / «environmental exposure» (90 упоминаний), «отравление» / «poisoning» (78 упоминаний), «планирование действий в чрезвычайной ситуации» / «disaster planning» (75 упоминаний), «терроризм» / «terrorism» (70 упоминаний). Показательно, что рассматриваемый кластер примыкает к кластеру № 1 «ФОВ» через ассоциативный ряд понятий «химическая война» / «chemical warfare» - «синдром Персидского залива» / «persian gulf syndrome» - «отравление» / «poisoning». Также примечательно условное разделение этого кластера на две подгруппы:

- примыкающая к домену «химическая война» / «chemical warfare» группа понятий, характеризующих террористические и военные угрозы, а также меры по устранению последствий чрезвычайных ситуаций;

- примыкающая к домену «люди» / «humans» группа понятий, характеризующих воздействие вредных факторов на человека в профессиональной деятельности, а также выявление и оценка факторов риска химических поражений.

3. «Цитостатики, противоопухолевые препараты». Относительно обособленный и небольшой по содержанию кластер, в состав которого входят понятия «мехлоретамин» / «mechlorethamine» (156 упоминаний), «винкристин» / «vincristine» (75 упоминаний), «преднизон» / «prednisone» (75 упоминаний), «прокарбазин» / «procarbazine» (71 упоминание) и «доксорубин» / «doxorubicin» (62 упоминания). Дополнительную смысловую нагрузку несут входящие в кластер термины, относящиеся к оценке исходов и последствий противоопухолевой терапии.

4. «Поллютанты. Химические факторы загрязнения окружающей среды». Относительно крупный кластер, включающий понятия «концентрация водородных ионов» / «hydrogen-ion concentration» (170 упоминаний), «кинетика» / «kinetics» (165 упоминаний), «снижение окисления» / «oxidation-reduction» (116 упоминаний), «цианистый водород» / «hydrogen cyanide» (95 упоминаний) и «мониторинг окружающей среды» / «environmental monitoring» (93 упоминания).

5.1 «Рицин». Относительно многочисленный кластер, включающий ключевые слова «рицин» / «ricin» (291 упоминание), «зависимость реакции от дозы» / «dose-response

relationship» (201 упоминание), «мыши» / «mice» (195 упоминаний), «данные о секвенировании» / «molecular sequence data» (91 упоминание), «культивируемые клетки» / «cells cultured» (88 упоминаний).

5.2. «Исследования в области молекулярной биологии и хемоинформатики». Относительно небольшой кластер, примыкающий к кластерам «5.1» и «4» и включающий понятия «молекулярные модели» / «models, molecular» (91 упоминание), «последовательность аминокислот» / «amino acid sequence» (66 упоминаний), «связывание с белком» / «protein binding» (76 упоминаний), «сайты связывания» / «binding sites» (68 упоминаний).

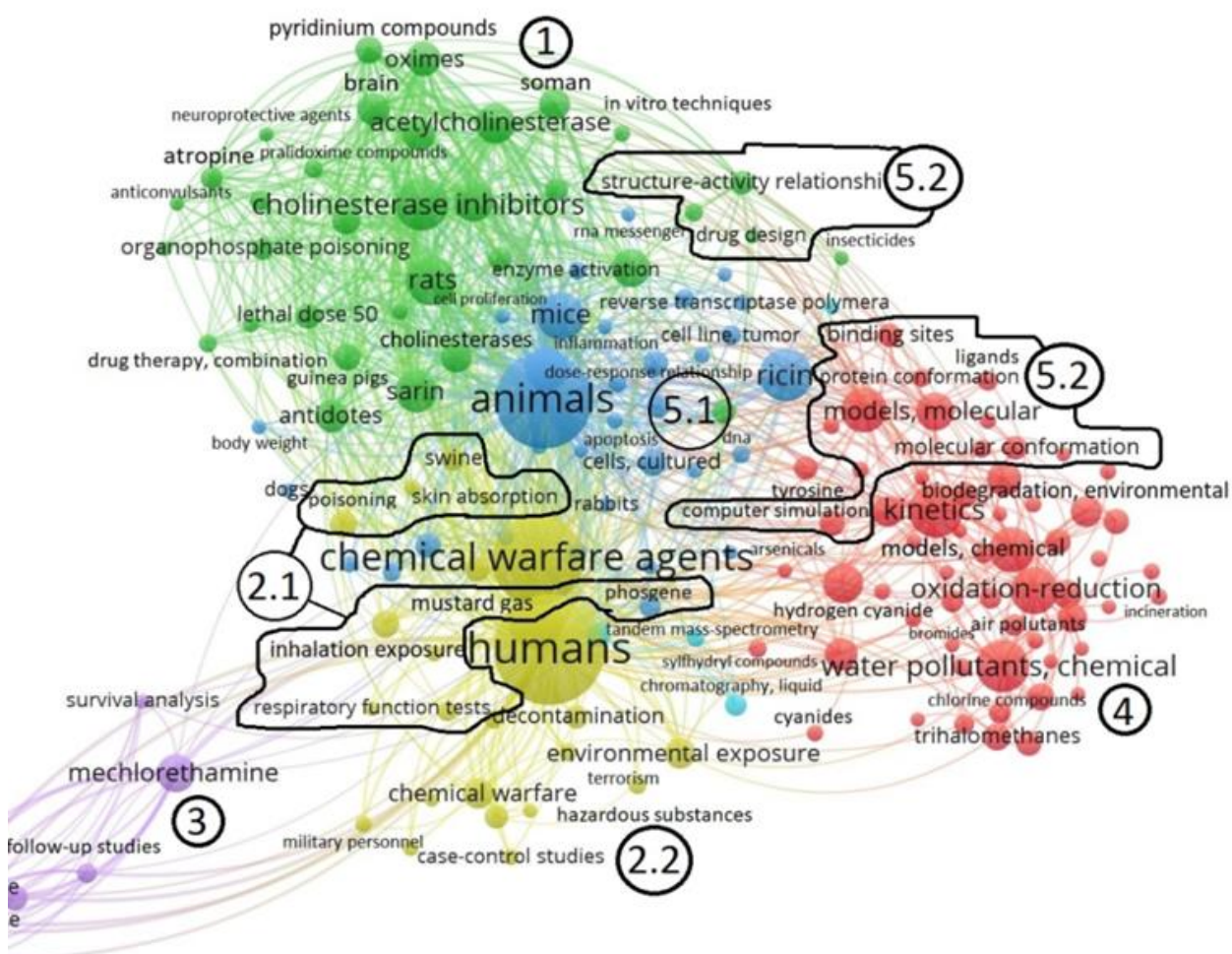


Рис. 4 Визуализация ключевых слов публикаций в тематических кластерах работ в базе PubMed, соответствующих критерию отбора в период с 2005 по 2009 гг. (общее число публикаций – 992)

В этих областях были выделены пять основных кластеров, которым с учетом входящих в них понятий, присвоены условные наименования:

1. «ФОВ». Наиболее крупный кластер в рассматриваемой структуре данных, в котором в качестве узловых точек выделяли понятия «ингибиторы холинэстеразы» / «cholinesterase inhibitors» (258 упоминаний), «крысы» / «rats» (224 упоминания), «зарин» / «sarin» (168 упоминаний), «зоман» / «soman» (155 упоминаний), «ацетилхолинэстераза» / «acetylcholinesterase» (151 упоминание), «фосфорорганические соединения» / «organophosphorus compounds» (141 упоминание), «оксимы» / «oximes» (115 упоминаний). Следует отметить, что в структуре ключевых слов в научных публикациях за рассматриваемый период химических и групповых наименований появляются соединений оксимной природы («оксимы» / «oximes», «соединения пралидоксима» / «pralidoxime compounds», «пиридиновые соединения» / «pyridinium compounds»), которые относят к числу наиболее эффективных антидотных средств при отравлениях ФОВ.

2.1 «Иприты. Пульмонотоксиканты». Относительно малочисленный кластер, представленный ключевыми словами «горчичный газ» / «mustard gas» (285 упоминаний), «ингаляционное воздействие» / «inhalation exposure» (72 упоминания), «фосген» / «phosgene» (49 упоминаний), «функциональные пробы легких» / «respiratory function tests» (23 упоминания), а также группой понятий, связанных с оценкой кожной токсичности в опытах на животных.

2.2 «Оценка угроз поражения человека химическими факторами». Относительно небольшой кластер, представленный ключевыми словами «воздействие факторов окружающей среды» / «environmental exposure» (97 упоминаний), «химическая война» / «chemical warfare» (92 упоминания), «планирование действий в чрезвычайной ситуации» / «disaster planning (56 упоминаний)», «деконтаминация» / «decontamination» (54 упоминания), «терроризм» / «terrorism» (34 упоминания). Смысловая нагрузка понятий, входящий в кластер, охватывает два направления исследований. Во-первых, это оценка риска поражения персонала Вооруженных Сил при работе с химическим оружием и высокотоксичными веществами, а также анализ клинических случаев поражений. Во-вторых, это вопросы ликвидации чрезвычайных ситуаций и террористических атак, связанных с применением высокотоксичных веществ.

3. «Цитостатики, противоопухолевые препараты». Небольшой по размерам обособленный кластер, состав которого в сравнении с предыдущим временным периодом практически не изменился и включает понятия «мехлорэтамин» / «mechlorethamine» (140 упоминаний), «преднизон» / «prednisone» (65 упоминаний), «доксорубицин» / «doxorubicin» (60 упоминаний), «procarbazine (60 упоминаний)», «блеомицин» / «bleomycin» (49 упоминаний).

4. «Поллютанты. Химические факторы загрязнения окружающей среды». Относительно крупный кластер, включающий ключевые слова «кинетика» / «kinetics» (281 упоминание), «химические вещества, загрязняющие воду» / «water pollutants, chemical» (267 упоминаний), «снижение окисления» / «oxidation-reduction» (212 упоминаний), «цианистый водород» / «hydrogen cyanide» (151 упоминание), «экологическая деградация» / «biodegradation, environmental» (95 упоминаний).

5.1 «Рицин». Относительно небольшой кластер, представленный понятиями «рицин» / «ricin» (266 упоминаний), «зависимость реакции от дозы» / «dose-response relationship» (184 упоминания), «культивируемые клетки» / «cells, cultured» (77 упоминаний), «клеточная линия» / «cell line» (66 упоминаний), «линия опухолевых клеток» / «cell line, tumor» (42 упоминания). Понятийный состав кластера в сравнении с предыдущим временным отрезком 2000-2004 гг. практически не изменился, как и количество статей по рассматриваемым узловым ключевым словам.

5.2 «Исследования в области молекулярной биологии и хемоинформатики». Относительно небольшой кластер, примыкающий к сферам научных интересов «Поллютанты. Химические факторы загрязнения окружающей среды» и «ФОВ». Рассматриваемый кластер составляют понятия «молекулярная структура» / «molecular structure» (201 упоминание), «молекулярные модели» / «models, molecular» (140 упоминаний), «конформация молекул» / «molecular conformation» (59 упоминаний), «сайты связывания» / «binding sites» (52 упоминания), «лиганды» / «ligands» (41 упоминание).

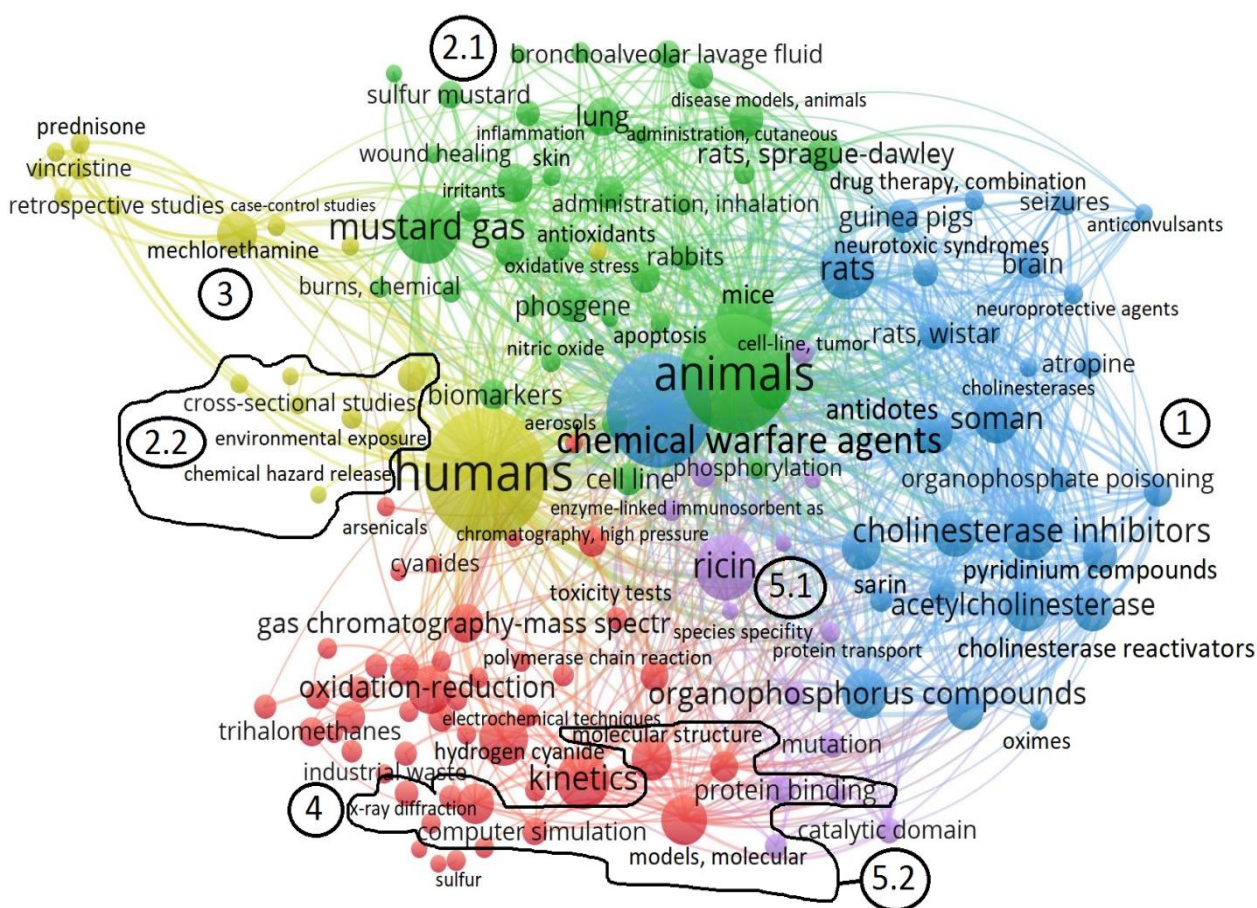


Рис. 5 Визуализация ключевых слов публикаций в тематических кластерах работ в базе PubMed, соответствующих критерию отбора в период с 2010 по 2014 гг. (общее число публикаций – 1009)

В этих областях были выделены пять основных кластеров, которым с учетом входящих в них понятий, присвоены условные наименования:

1. «ФОВ». Традиционно объемный кластер, включающий понятия «крысы» / «rats» (228 упоминаний), «ингибиторы холинэстеразы» / «cholinesterase inhibitors» (211 упоминаний), «зоман» / «soman» (164 упоминания), «ацетилхолинэстераза» / «acetylcholinesterase» (154 упоминания), «зарин» / «sarin» (146 упоминаний), «оксимы» / «oximes» (121 упоминание), «фосфорорганические соединения» / «organophosphorus compounds» (116 упоминаний), «антидоты» / «antidotes» (116 упоминаний). Обращает на себя внимание увеличение удельного веса ключевых слов, характеризующих исследования в области противосудорожной и нейропротективной терапии отравлений ФОВ.

2.1 «Иприты. Пульмонотоксиканты». Относительно крупный кластер, существенно увеличившийся по сравнению с предыдущим рассматриваемым периодом. В кластер вошли ключевые слова «горчичный газ» / «mustard gas» (321 упоминание),

«кожа» / «skin» (101 упоминание), «лёгкое» / «lung» (97 упоминаний), «фосген» / «phosgene» (75 упоминаний), «биомаркеры» / «biomarkers» (60 упоминаний) и «чрескожное введение» / «administration, cutaneous» (32 упоминания). Обращает на себя внимание увеличение в структуре данных понятий, характеризующих вопросы ингаляционного поступления токсикантов, в том числе ипритов, что нельзя рассматривать как традиционный подход к их применению.

2.2 «Оценка угроз поражения человека химическими факторами». Рассматриваемый кластер претерпел существенное уменьшение по сравнению с предыдущим периодом и представлен понятиями «химическая война» / «chemical warfare» (60 упоминаний), «воздействие факторов окружающей среды» / «environmental exposure» (54 упоминания), «воздействие по роду работы» / «occupational exposure» (36 упоминаний), «факторы риска» / «risk factors» (25 упоминаний), «высвобождение химически опасного вещества» / «chemical hazard release» (20 упоминаний).

3. «Цитостатики, противоопухолевые препараты». Традиционно обособленный кластер, примыкающий по смысловому содержанию к области исследований, связанной с токсикологией иприта. По сравнению с предыдущим периодом состав рассматриваемого кластера не изменился и включает понятия «мехлорэтамин» / «mechlorethamine» (126 упоминаний), «винкристин» / «vincristine» (30 упоминаний), «преднизон» / «prednisone» (29 упоминаний), «доксорубицин» / «doxorubicin» (26 упоминаний), «винбластин» / «vinblastine» (22 упоминания).

4. «Поллютанты. Химические факторы загрязнения окружающей среды». Относительно крупный кластер, включающий ключевые слова «кинетика» / «kinetics» (220 упоминаний), «цианистый водород» / «hydrogen cyanide» (180 упоминаний), «снижение окисления» / «oxidation-reduction» (153 упоминания), «хлораимны» / «chloramines» (66 упоминаний), «загрязнители воздуха» / «air pollutants» (65 упоминаний).

5.1 «Рицин». Относительно многочисленный кластер, в состав которого вошли понятия «рицин» / «ricin» (276 упоминаний), «линия опухолевых клеток» / «cell line, tumor» (50 упоминаний), «последовательность аминокислот» / «amino acid sequence» (41 упоминание).

5.2 «Исследования в области молекулярной биологии и хемоинформатики». Относительно небольшой кластер, включающий понятия «молекулярные модели» / «models, molecular» (158 упоминаний), «молекулярная структура» / «molecular structure» (121 упоминание), «связывание с белком» / «protein binding» (59 упоминаний),

«компьютерное моделирование» / «computer simulation» (53 упоминания), «моделирование молекулярной динамики» / «molecular dynamics simulation» (40 упоминаний).

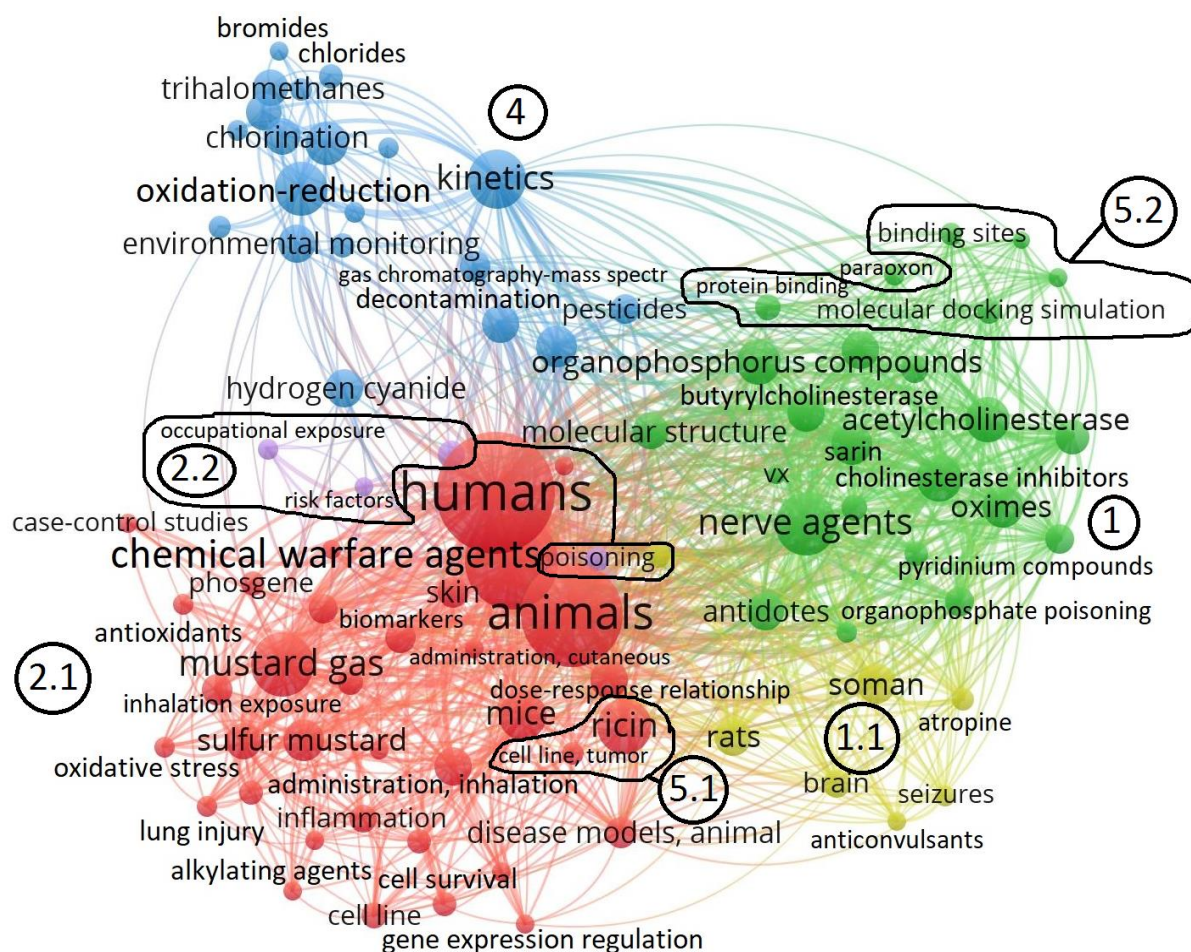


Рис. 6. Визуализация ключевых слов публикаций в тематических кластерах работ в базе PubMed, соответствующих критерию отбора в период с 2015 по 2019 гг. (общее число публикаций – 846)

В этих областях были выделены пять основных кластеров, которым с учетом входящих в них понятий, присвоены условные наименования:

1. «ФОВ». Относительно многочисленный кластер, включающий понятия «отравляющие вещества нервно-паралитического действия» / «nerve agents» (238 упоминаний), «ингибиторы холинэстеразы» / «cholinesterase inhibitors» (142 упоминания), «ацетилхолинэстераза» / «acetylcholinesterase» (127 упоминаний), «фосфорорганические соединения» / «organophosphorus compounds» (126 упоминаний), «оксимы» / «oximes» (107 упоминаний).

1.1 «Зоман». Исследования, посвященные токсикологии зомана, которые были выделены в отдельный кластер, содержащий ключевые слова «зоман» / «soman» (100 упоминаний), «крысы» / «rats» (95 упоминаний), «мозг» / «brain» (47 упоминаний),

«ЛД<sub>50</sub>» / «LD<sub>50</sub>» (41 упоминание), «атропин» / «atropine» (35 упоминаний), «судороги» / «seizures» (27 упоминаний), «антиконвульсанты» / «anticonvulsants» (24 упоминания).

2.1 «Иприты. Пульмонотоксиканты». Относительно многочисленный кластер, представленный ключевыми словами «горчичный газ» / «mustard gas» (259 упоминаний), «горчичный иприт» / «sulfur mustard» (114 упоминаний), «кожа» / «skin» (64 упоминания), «ингаляционное воздействие» / «inhalation exposure» (54 упоминания), «фосген» / «phosgene» (41 упоминание).

2.2 «Оценка угроз поражения человека химическими факторами». Малочисленный кластер, претерпевший существенное сокращение по сравнению с предыдущим временным этапом, и содержащий ключевые слова «химическая война» / «chemical warfare» (60 упоминаний), «воздействие по роду работы» / «occupational exposure» (29 упоминаний).

4. «Поллютанты. Химические факторы загрязнения окружающей среды». Относительно многочисленный кластер, содержащий ключевые слова «кинетика» / «kinetics» (214 упоминаний), «снижение окисления» / «oxidation-reduction» (186 упоминаний), «концентрация водородных ионов» / «hydrogen-ion concentration» (118 упоминаний), «цианистый водород» / «hydrogen cyanide» (94 упоминания), «деконтаминация» / «decontamination» (95 упоминаний), «мониторинг окружающей среды» / «environmental monitoring» (93 упоминания), «хлорамины» / «chloramines» (84 упоминания), «тригалометаны» / «trihalometanes» (84 упоминания).

5.1 «Рицин». Относительно небольшой кластер, включающий помимо узлового понятия «рицин» / «ricin» (199 упоминаний), ключевые слова «зависимость реакции от дозы» / «dose-response relationship» (92 упоминания), «линия опухолевых клеток» / «cell line, tumor» (32 упоминания).

5.2 «Исследования в области молекулярной биологии и хемоинформатики». Относительно немногочисленный кластер, содержащий ключевые слова «связывание с белком» / «protein binding» (42 упоминания), «молекулярный докинг» / «molecular docking simulation» (37 упоминаний), «сайты связывания» / «binding sites» (31 упоминание), «моделирование молекулярной динамики» / «molecular dynamics simulation» (22 упоминания). В отличие от предыдущего рассмотренного временного периода, блок молекулярно-биологических исследований и хемоинформатики локализован в кластере «ФОВ».

Проведенный сравнительный анализ публикативной активности с разделением массива данных на временные периоды кратностью 5 лет позволил выявить некоторые тенденции развития научных интересов зарубежных исследований в области токсикологии отравляющих веществ.

Отмечали, что кластер научных работ, посвященных токсикологии ФОВ, на протяжении всего периода наблюдения был одним из наиболее крупных, что указывает на традиционно высокий интерес исследователей к рассматриваемой проблематике. В структуре ключевых слов публикаций неизменно большую долю занимает «зоман» / «soman» и «зарин» / «sarin», терапевтические средства - «оксимы» / oximes», «атропин» / «atropine», «антиконвульсанты» / «anticonvulsants», а также «ацетилхолинэстераза» / «acetylcholinesterase» и связанные с ней понятия, очерчивающие область исследований по выяснению молекулярного механизма действия ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Кластер, посвященный исследованиям токсикологии ипритов и пульмонотоксикантов в период 2000-2009 гг. представлен относительно малочисленным массивом научных статей. Паттерн ключевых слов этих публикаций ожидаемо содержал помимо наименований токсикантов («горчичный газ» / «mustard gas», «фосген» / «phosgene»), указания на пути их поступления («ингаляционное воздействие» / «inhalation exposure», «лёгкое» / «lung», «кожа» / «skin», «чрескожное введение» / «administration, cutaneous»). В период 2010-2019 гг. отмечали возрастание научного интереса к данной проблеме, что отражалось в укрупнении рассматриваемого кластера, увеличении числа и частоты встречаемости составляющих его понятий.

Кластер, посвященный оценке угроз поражения человека химическими факторами, на протяжении всего рассматриваемого периода 2000-2019 гг. занимает относительно небольшую долю в общей структуре данных и демонстрировал тенденцию к сокращению. При относительном постоянстве формирующих его понятий («химическая война» / «chemical warfare», «воздействие факторов окружающей среды» / «environmental exposure», «планирование действий в чрезвычайной ситуации» / «disaster planning», «деконтаминация» / «decontamination») акцент тематики публикаций в данном кластере смещался от террористических угроз (в 2000-2009 гг.) к оценке риска воздействия профессиональных вредных факторов.

Кластер, посвященный исследованиям цитостатиков и противоопухолевых препаратов, в период 2000-2014 гг. характеризовался небольшими размерами, постоянством составляющих его понятий, и локализовался обособленно от других

кластеров с малым количеством связей с ними. В период 2015-2019 гг. отмечали сокращение размеров данного кластера, что могло косвенно указывать на снижение исследовательского интереса к данной проблеме в контексте отравляющих веществ.

Кластер, посвященный исследованиям химических факторов загрязнения окружающей среды, на протяжении всего периода наблюдения характеризовался относительно крупными размерами и постоянством формирующих его терминов.

Кластер, включающий исследования по токсикологии рицина, отличался относительно большими размерами в период 2000-2009 гг. (с тенденцией к уменьшению в последующие периоды) и содержал в своей структуре термины, отражающие тематику исследований, связанных с установлением его токсикометических характеристик и углубленным изучением клеточных и молекулярных механизмов его биологического действия. В период с 2015 по 2019 гг. рассматриваемый кластер претерпел существенное уменьшение, что могло отражать снижение исследовательского интереса. При этом в отличие от кластера «ФОВ» набор ключевых слов кластера «Рицин» не очерчивает сферу применения средств терапии поражений, что может быть связано с отсутствием эффективных средств лечения.

Кластер, который составляли научные работы в области молекулярной биологии и хемоинформатики, на протяжении всего периода наблюдения имел относительно небольшие размеры и часто менял свою локализацию, формируя тесные смысловые связи с другими кластерами. В частности, в 2015-2019 гг. он примыкал к кластеру «ФОВ», в 2010-2014 гг. – к кластерам «Рицин» и «Химические факторы загрязнения окружающей среды», в 2005-2009 гг. – к кластеру «ФОВ», в 2000-2004 гг. – к кластерам «Рицин» и «Химические факторы загрязнения окружающей среды». Подобные изменения локализации кластера могли указывать на попытки применить прогрессивный методический аппарат молекулярной биологии и хемоинформатики к наиболее актуальным тематикам токсикологических исследований.

### **Заключение.**

Научное картирование представляет собой способ визуализации структуры научного ландшафта и используется для иллюстрации результатов, полученных из анализа публикаций в той или иной научной области. Метод также применяется для составления общего вида доменов с целью обнаружения скрытых связей между ними [9]. Научное картирование может быть использовано в целях информационного моделирования структуры больших массивов ретроспективной информации при наличии автоматизированных проблемно-ориентированных банков данных типа PubMed, Scopus,

Web of Science, технический аппарат которых ориентирован на алгоритмы автоматической классификации и фильтрации данных.

В настоящей работе впервые было проведено научное картирование исследований в области токсикологии ОБ на основе статей, опубликованных в базе PubMed за последние 20 лет. Показано, что количество ежегодно публикуемых и индексируемых в базе статей, посвящённых медико-биологическим исследованиям отравлений факторами химической природы, сохраняется на стабильно высоком уровне. Выделение тематических доменов-кластеров в программе VOSviewer позволило определить 12 основных направлений исследований в области токсикологии в период с 2000 по 2019 гг., проводимых в зарубежных научно-исследовательских центрах. Сравнительный анализ полученных доменов-кластеров в динамике (временные периоды кратностью 5 лет) позволил определить основные тенденции развития токсикологических исследований за рубежом.

Практическое применение методики кластеризации научных публикаций, основанной на визуализации наукометрических и библиометрических данных, позволит получить достоверную информацию о тенденциях медико-биологических исследований, а также спрогнозировать основные направления науки в области токсикологии отравляющих веществ.

### **Литература.**

1. Makkizadeh F., Hazeri A., Hosininasab S.H., Soheili F. Thematic analysis and scientific mapping of papers related to depression therapy in PubMed / J. Health Adm. 2016. Vol. 19. P. 51-63.
2. Yao Q., Chen K., Yao L., Lyu P.H., Yang T.A., Luo F. et al. Scientometric trends and knowledge maps of global health systems research / Health Res. Policy Syst. 2014. Vol. 12. 26 p. doi: 10.1186/1478-4505-12-26.
3. Sedighi M. Using co-word analysis method in mapping of the structure of scientific fields (Case Study: The Field of Informetrics) / Iran Res. Inst. Sci. Technol. 2015. Vol. 30. P. 373–396.
4. Van Eck N.J., Waltman L. Text mining and visualization using VOSviewer / ISSI Newsletter. 2011. Vol. 7. P. 50–54.
5. Van Eck N.J. Waltman L. Visualizing bibliometric networks / Measuring scholarly impact: Methods and practice // Ed. by Ding Y., Rousseau R., Wolfram D. Q. J. Res. Addict., 2017. Vol. 11. P. 285–320. doi: 10.1007/978-3-319-10377-8\_13.

6. Van Eck N.J., Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping / *Scientometrics*. 2010. Vol. 84, № 2. P. 523–553. doi: 10.1007/s11192-009-0146-3.
7. Black R. Development, Historical Use and Properties of Chemical Warfare Agents / *Chemical Warfare Toxicology: Fundamental Aspects*, 2016. Vol. 1. P. 1-28. doi: 10.1039/9781782622413-00001.
8. Jan Y.H., Heck D.E., Laskin D.L., Laskin J.D. Sulfur Mustard Analog Mechlorethamine (Bis(2-chloroethyl)methylamine) Modulates Cell Cycle Progression via the DNA Damage Response in Human Lung Epithelial A549 Cells / *Chem. Res. Toxicol.* 2019. Vol.17, № 32. P. 1123–1133. doi: 10.1021/acs.chemrestox.8b00417.
9. Miguel S., Tannuri de Oliveira E., Cabrini Grácio M. Scientific production on open access: A worldwide bibliometric analysis in the academic and scientific context / *Publications*. 2016. Vol. 4, № 1. doi: 10.3390/publications4010001.