

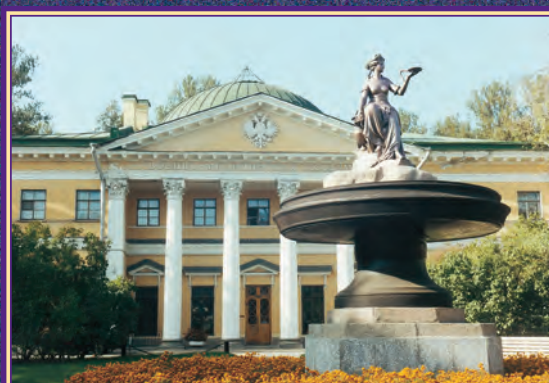
ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК

РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

BULLETIN

OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY



<https://journals.eco-vector.com/1682-7392>



Том **Volume** **24** **Выпуск** **Issue** **2** **2022**

УЧРЕДИТЕЛИ

- ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ
- ООО «Эко-Вектор»

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Эко-Вектор»

Адрес: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский пер., д. 3, лит. А, пом. 1Н
E-mail: info@eco-vector.com
WEB: <https://eco-vector.com>

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-77762 от 10.02.2020

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Рекомендован ВАК

РЕДАКЦИЯ

194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, д. 6
Тел. (812) 329-7194
Факс (812) 542-4609
E-mail: vestnikrmm@mail.ru
E-mail: vmeda-nio@mail.ru

ПОДПИСКА

Подписка на печатную версию через интернет: www.journals.eco-vector.com
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru
Объединенный каталог «Пресса России»
Подписной индекс — 70943; 80345

ИНДЕКСАЦИЯ

- РИНЦ
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Оригинал-макет

изготовлен ООО «Эко-Вектор».
Научный редактор: В.Я. Апчел
Корректор: И.В. Смирнова
Вёрстка: А.Г. Хуторовской

Подписано в печать 30.06.2022
Формат 60 × 90^{1/8}. Печать офсетная. Усл. печ. л. 25.
Тираж 500 экз. Цена свободная.
Отпечатано в ООО «Типография Экспресс В2В».
191180, Санкт-Петербург, наб. реки Фонтанки,
д. 104, лит. А, пом. 3Н, оф. 1. Тел.: +7(812)646-33-77.
Заказ 2-4376-Х.

16+

© Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2022
© ООО «Эко-Вектор», 2022

ISSN 1682-7392 (Print)
ISSN 2687-1424 (Online)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Том 24 | Выпуск 2 | 2022

Сквозной номер 78

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор

Крюков Евгений Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор
(Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8396-1936

Заместитель главного редактора

Ивченко Евгений Викторович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-5582-1111

Цыган Василий Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1199-0911

Ответственный секретарь

Апчел Василий Яковлевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7658-4856

Редакционная коллегия

Алексанин Сергей Сергеевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Беленький Игорь Григорьевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Бельских Андрей Николаевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Благинин Андрей Александрович, д-р мед. наук, д-р психол. наук, профессор
(Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-3820-5752

Бржецкий Владимир Всеволодович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7361-0270

Будзинская Мария Викторовна, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)

Будко Анатолий Андреевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Волчков Владимир Анатольевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5664-7386

Гайворонский Алексей Иванович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-7232-6419

Гайворонский Иван Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гребнев Геннадий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Гусев Денис Александрович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Дворянчиков Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Жданов Константин Валерьевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Железняк Игорь Сергеевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Иванов Андрей Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Камалов Армаис Альбертович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Корнеев Игорь Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-7347-1901

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Эко-Вектор».



Котив Богдан Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Кузин Александр Александрович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Куликов Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-6934-2223
Майстренко Николай Анатольевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-1405-7660
Макиев Руслан Гайзович, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)
Мирошниченко Юрий Владимирович, д-р фарм. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Мосоян Михаил Семенович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Овчинников Дмитрий Валерьевич, канд. мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8408-5301
Одинак Мирослав Михайлович, член-корр. РАН, д-р мед. наук профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-7314-7711
Протошак Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Родионов Анатолий Антонович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ромашенко Павел Николаевич, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-8918-1730
Савелло Александр Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Саканян Елена Ивановна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-1693-2422
Салухов Владимир Владимирович, д-р мед. наук, доцент (Санкт-Петербург, Россия)
Самойлов Владимир Олегович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Самохвалов Игорь Маркеллович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0003-1398-3467
Силин Алексей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-3533-5615
Софронов Александр Генрихович, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0001-6339-0198
Софронов Генрих Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия) ORCID: 0000-0002-8587-1328
Тыренко Вадим Витальевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-0470-1109
Ушаков Игорь Борисович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Фисун Александр Яковлевич, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Халимов Юрий Шавкатович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хоминец Владимир Васильевич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-9391-3316
Хритинин Дмитрий Федорович, член-корр. РАН, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хубулава Геннадий Григорьевич, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Чепур Сергей Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-5324-512X
Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)
ORCID: 0000-0003-4329-147X
Черкашин Дмитрий Викторович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0009-1363-6860
Шамрей Владислав Казимирович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Шевченко Юрий Леонидович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0001-7473-7572
Щёголев Алексей Валерианович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-6431-439X
Шустов Сергей Борисович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0002-9075-8274
Щербук Юрий Александрович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ягудина Роза Измаиловна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
ORCID: 0000-0002-9080-332X
Янов Юрий Константинович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)
ORCID: 0000-0001-9195-128X
Яременко Андрей Ильич, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

FOUNDERS

- Military medical academy of S.M. Kirov, Russian Federation
- Eco-Vector

PUBLISHER

Eco-Vector

Address: 3 liter A, 1H, Aptekarsky pereulok, 191186, Saint Petersburg Russian Federation

E-mail: info@eco-vector.com

WEB: <https://eco-vector.com>

EDITORIAL

6, Akademika Lebedeva street, 194044

Saint Petersburg, Russian Federation

Phone: +7(812)3297194

E-mail: vestnikrma@mail.ru

E-mail: vmeda-nio@mil.ru

SUBSCRIPTION

For print version:

www.journals.eco-vector.com

www.akc.ru

www.pressa-rf.ru

INDEXATION

- Russian Science Citation Index
- Google Scholar
- Ulrich's International Periodicals Directory
- EBSCO

ISSN 1682-7392 (Print)

ISSN 2687-1424 (Online)

BULLETIN OF THE RUSSIAN MILITARY MEDICAL ACADEMY

ISSN Key-title: Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii

Volume 24 | Issue 2 | 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy V. Kryukov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8396-1936

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Evgeniy V. Ivchenko, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-5582-1111

Vasily N. Tsygan, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1199-0911

EXECUTIVE SECRETARY

Vasily Y. Apchel, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7658-4856

EDITORIAL BOARD

Sergey S. Aleksanin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' G. Belen'kiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Bel'skikh, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey A. Blagin, MD, D.Sc. (Psychology), Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-3820-5752

Vladimir V. Brzheskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-7361-0270

Mariya V. Budzinskaya, MD (Saint Petersburg, Russia)

Anatoliy A. Budko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir A. Volchikov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5664-7386

Alexey I. Gayvoronskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Ivan V. Gayvoronskiy, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7232-6419

Gennadiy A. Grebnev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Denis A. Gusev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir V. Dvoryanchikov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' S. Zheleznyak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Konstantin V. Zhdanov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Andrey M. Ivanov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey N. Illarionov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Armais A. Kamalov, MD, Professor (Moscow, Russia)

Igor' A. Korneev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

The editors are not responsible for the content of advertising materials. The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editors. Only articles prepared in accordance with the guidelines are accepted for publication. By sending the article to the editor, the authors accept the terms of the public offer agreement. The guidelines for authors and the public offer agreement can be found on the website: <https://journals.eco-vector.com/1682-7392>. Full or partial reproduction of materials published in the journal is allowed only with the written permission of the publisher — the Eco-Vector publishing house.

Bogdan N. Kotiv, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Aleksandr A. Kuzin, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Aleksey N. Kulikov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' V. Litvinenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yuriy V. Lobzin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-6934-2223

Nikolay A. Maystrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-1405-7660

Ruslan G. Makiev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yuriy V. Miroshnichenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Mikhail S. Mosoyan, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Dmitrii V. Ovchinnikov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)
ORCID: 0000-0001-8408-5301

Miroslav M. Odinak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-7314-7711

Vladimir V. Protoshchak, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Anatoliy A. Rodionov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Pavel N. Romashchenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-8918-1730

Alexander V. Savello, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Elena I. Sakanyan, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-1693-2422

Vladimir V. Salukhov, MD, Assistant Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir O. Samoylov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Igor' M. Samokhvalov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0003-1398-3467

Aleksey V. Silin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-3533-5615

Aleksandr G. Sofronov, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6339-0198

Genrikh A. Sofronov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-8587-1328

Vadim V. Tyrenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-0470-1109

Igor' B. Ushakov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)

Aleksandr Y. Fisun, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)

Yuriy S. Khalimov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Vladimir V. Khominets, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-9391-3316

Dmitriy F. Khritinin, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Gennadiy G. Khubulava, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Sergey V. Chepur, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-5324-512X

Valeriy A. Chereshev, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ekaterinburg, Russia) ORCID: 0000-0003-4329-147X

Dmitriy V. Cherkashin, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0009-1363-6860

Vladislav K. Shamrey, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yuriy L. Shevchenko, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)
ORCID: 0000-0001-7473-7572

Sergey B. Shustov, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0002-9075-8274

Aleksey V. Shchegolev, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-6431-439X

Yuriy A. Shcherbuk, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Roza I. Yagudina, MD, Professor (Moscow, Russia) ORCID: 0000-0002-9080-332X

Yuriy K. Yanov, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia) ORCID: 0000-0001-9195-128X

Andrey I. Yaremenko, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- И.И. Азаров, Д.В. Овчинников, А.А. Кузин, Е.В. Ланцов, Ю.И. Буланьков, С.В. Артебякин, Д.А. Жарков, П.В. Куликов*
 Оценка поствакцинального коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации267
- К.В. Петранков, В.В. Салухов, М.И. Пугачев, Л.М. Добровольская, А.В. Александрова, Д.А. Шипилова, П.А. Ливарский*
 Прогностическая оценка факторов риска сахарного диабета 2-го типа у военнослужащих молодого возраста277
- А.Н. Горенчук, С.Д. Жоголев, А.А. Кузин, П.В. Куликов, К.Д. Жоголев, А.Е. Устинов, Р.Ю. Кузнецова*
 Анализ заболеваемости COVID-19 в организованных воинских коллективах разного типа289
- С.С. Малышкин, А.Б. Криворучко, Г.Г. Кутелев, Е.И. Корешова, О.В. Калужная, Р.М. Шаповал, Д.С. Деревянкин, Е.А. Журбин, П.К. Потапов*
 Полиморфизмы генов, ассоциированных с психоэмоциональными отклонениями, в выборке здоровых мужчин служащих по призыву.299
- Н.С. Зайцева, А.Д. Багмет, В.Н. Цыган*
 Иммунная дисфункция у военнослужащих — участников спецопераций и возможности медико-психологической реабилитации307
- А.А. Благинин, С.Н. Синельников, М.Ю. Гридин, Ю.В. Сазонов, И.И. Жильцова*
 Влияние положительной Я-концепции на успешность в летной подготовке курсантов315
- А.В. Лобачев, А.А. Марченко, С.А. Лобачев, О.С. Виноградова*
 Определение психофизиологических и нейропсихологических коррелятов девиантного поведения у военнослужащих323
- Ю.В. Мирошниченко, В.Н. Кононов, И.В. Лобачев, А.Б. Перфильев*
 Анализ путей профессионального развития и должностного роста офицеров-провизоров в современных условиях ...333

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Е.В. Крюков, Д.В. Черкашин, В.В. Салухов, К.В. Матюшенко, А.Д. Соболев, Н.Н. Щербина*
 Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С341
- А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, В.Я. Апчел, В.Н. Цыган*
 Белковые сигнальные молекулы, влияющие на развитие механизмов врожденного иммунитета353
- И.В. Маркин, Е.С. Щелканова, Е.А. Журбин, Д.А. Фролов, О.В. Калужная, Н.В. Варламова*
 Криобанк полового материала военнослужащих: обоснование необходимости и перспективы создания363
- Т.Е. Гембицкая, М.А. Харитонов, А.Г. Черменский, А.А. Чугунов, В.П. Кицышин, А.С. Здыбка*
 Ингаляционные антибиотики в терапии бронхолегочной инфекции371
- А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, А.В. Апчел, В.Н. Цыган*
 Паттерн-распознающие рецепторы и их сигнальные пути в реализации механизмов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях381

ИСТОРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Н.В. Милашева, Д.В. Овчинников, В.О. Самойлов*
 Аптекарский приказ, Роберт Эрскин и грамота Петра I391
- А.Г. Яковлев, В.А. Майдан, С.М. Кузнецов, И.В. Баранов*
 Гигиеническая оценка госпитальной среды и методов оказания медицинской помощи пациентам на этапах развития здравоохранения в России в XVIII–XIX веках401

А.Б. Белов, М.И. Ишкильдин, Е.В. Ланцов

Система подготовки педагогических и научных кадров в период руководства кафедрой общей и военной эпидемиологии академиком В.Д. Беляковым (к 100-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова) . . .411

И.В. Гайворонский, Г.И. Ничипорук, М.Г. Гайворонская, М.П. Кириллова, И.А. Горячева

Академик В.Н. Тонков — выдающийся отечественный анатом, педагог, ученый и организатор медицинской службы419

В.В. Хоминец, А.Л. Кудяшев

История создания и развития старейшей ортопедической кафедры и клиники России431

ДИСКУССИИ

Д.В. Овчинников, Е.В. Крюков, А.Я. Фисун, В.О. Самойлов, Е.В. Ивченко, Н.В. Милашева

У истоков Военно-медицинской академии (посвящается 350-летию императора Петра Великого)439

Н.В. Корнеева, Е.П. Хабибрахман, Е.В. Дьяконова, С.В. Пацук

Артериальная гипертензия или нейроциркуляторная астенция по гипертоническому типу у лиц призывного возраста451

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

I.I. Azarov, D.V. Ovchinnikov, A.A. kuzin, E.V. Lantsov, Yu.I. Bulankov, S.V. Artebyakin, D.A. Zharkov, P.V. Kulikov

- Assessment of post-vaccination collective immunity against new coronavirus infection (COVID-19) among servicemen of the armed forces of the Russian Federation 267

K.V. Petrankov, V.V. Salukhov, M.I. Pugachev, L.M. Dobrovolskaya, A.V. Alexandrova, D.A. Shipilova, P.A. Livarsky

- Prognostic assessment of risk factors for type 2 diabetes mellitus in young military personnel 277

A.N. Gorenchuk, S.D. Zhogolev, A.A. Kuzin, P.V. Kulikov, K.D. Zhogolev, A.E. Ustinov, R.Yu. Kuznetsova

- Analysis of the incidence of COVID-19 in organized military collectives of various types 289

S.S. Malyshkin, A.B. Krivoruchko, G.G. Kutelev, E.I. Koreshova, O.V. Kalyuzhnaya,

R.M. Shapoval, D.S. Derevyankin, E.A. Zhurbin, P.K. Potapov

- Polymorphisms of genes associated with psycho-emotional deviations in a sample of healthy male conscripts 299

N.S. Zaitseva, A.D. Bagmet, V.N. Tsygan

- Immune dysfunction in military personnel participating in special tasks and the possibility of medical and psychological rehabilitation 307

A.A. Blagin, S.N. Sinelnikov, M.Yu. Gridin, Yu.V. Sazonov, I.I. Zhiltsova

- Influence of a positive self-concept on the successful in-flight training of cadets 315

A.V. Lobachev, A.A. Marchenko, S.A. Lobachev, O.S. Vinogradova

- Determination of psychophysiological and neuropsychological correlates of deviant behavior in military personnel 323

Yu.V. Miroshnichenko, V.N. Kononov, I.V. Lobachev, A.B. Perfilov

- Analysis of the association between professional development and the official growth of military pharmacists in modern conditions 333

SCIENTIFIC REVIEWS

E.V. Kryukov, D.V. Cherkashin, V.V. Saluhov, K.V. Matyushenko, A.D. Sobolev, N.N. Shcherbina

- Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis C 341

A.V. Moskaev, B.Yu. Gumilevskiy, V.Ya. Apchel, V.N. Tsygan

- Protein signaling molecules affecting the development of innate immunity mechanisms 353

I.V. Markin, E.S. Shchelkanova, E.A. Zhurbin, D.A. Frolov, O.V. Kalyzhnaya, N.V. Varlamova

- Justification of the need to create a cryobank of the reproductive material of military personnel in the interests of the armed forces 363

T.E. Gembitskaya, M.A. Kharitonov, A.G. Chermensky, A.A. Chugunov, V.P. Kitsyshyn, A.S. Zdybko

- Inhalation of antibiotics in the treatment of bronchopulmonary infection 371

A.V. Moskaev, B.Yu. Gumilevskiy, A.V. Apchel, V.N. Tsygan

- Modern view on the role of pattern-recognition receptors and signaling pathways in the development of innate immunity in viral infections 381

HISTORICAL STUDIES

N.V. Milasheva, D.V. Ovchinnikov, V.O. Samoilov

- Apothecary order, Robert Erskine and the letter of Peter I 391

A.G. Yakovlev, V.A. Maydan, S.M. Kuznetsov, I.V. Baranov

- Hygienic assessment of the hospital environment and methods of providing medical care to patients at the stages of health care development in Russia in the XVIIIth–XIXth centuries 401

A.B. Belov, M.I. Ishkildin, E.V. Lantsov

The system of training of pedagogical and scientific personnel during the leadership of the department of general and military epidemiology by academician V.D. Belyakov (to the 100th anniversary of the birth of academician V.D. Belyakov)411

I.V. Gaivoronskiy, G.I. Nichiporuk, M.G. Gaivoronskaya, M.P. Kirillova, I.A. Goryacheva

Academician V.N. Tonkov: outstanding domestic anatomist, teacher, scientist and organizer of medical service.419

V.V. Khominets, A.L. Kudyashev

Foundation and development of the oldest orthopedic department and clinic of Russia431

DISCUSSIONS

D.V. Ovchinnikov, E.V. Kryukov, A.Ya. Fisun, V.O. Samoilov, E.V. Ivchenko, N.V. Milasheva

The origin of the Military Medical Academy (dedicated to the 350th anniversary of Peter the great)439

N.V. Korneeva, E.P. Khabibrahman, E.V. Dyakonova, S.V. Patsuk

Arterial hypertension or hypertension type of neurocirculatory asthenia in persons of military age451

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106245>

ASSESSMENT OF POST-VACCINATION COLLECTIVE IMMUNITY AGAINST NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) AMONG SERVICEMEN OF THE ARMED FORCES OF THE RUSSIAN FEDERATION

I.I. Azarov, D.V. Ovchinnikov, A.A. Kuzin, E.V. Lantsov, Yu.I. Bulankov, S.V. Artebyakin, D.A. Zharkov, P.V. Kulikov

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The recent vaccination campaign targeting the new coronavirus infection (COVID-19) carried out in the Armed Forces of the Russian Federation, on the background of the current unstable global pandemic situation, makes it necessary to study post-vaccination population immunity to the SARS-CoV-2 virus and thus identify key features of immunity in organized military collectives. In the future, this will make it possible to objectively assess the risks of a worsening pandemic situation, effectively adjust the ongoing sanitary and anti-epidemic measures aimed at preserving and strengthening the health of military personnel, as one of the main conditions for maintaining the combat readiness of the Armed Forces of the Russian Federation. During a study conducted on epidemic indications, it was found that vaccination with Gam-Covid-Vac contributes to the formation of collective immunity with 95% effectiveness. A gender-based analysis of the immune response showed that the proportion of persons who lack class G immunoglobulins to SARS-CoV-2 among females is twice than that among men (9.3% and 4.7%, respectively). Seroprevalence indicators, classified by blood group, range from 94.4% (AB (IV) Rh–) to 97.4% (A (II) Rh–). There were no significant differences in seroprevalence between groups of people with different blood groups; however, the highest value of seroprevalence was seen among military personnel with blood group A (II) Rh–. In this context, it is advisable to continue monitoring the formation of immunity in individuals with various blood groups. The results obtained made it possible to form a primary medical and social “portrait” of a serviceman with the most adequate immune response to the introduction of the Gam-Covid-Vac vaccine (a man under the age of 20 with blood type A (II) Rh–) and to draw a conclusion about the high effectiveness of vaccination in military units (formations) staffed by conscripts and military educational organizations.

Keywords: new coronavirus infection; collective immunity; seroprevalence; organized collective; military personnel; vaccination; military educational organizations; blood type.

To cite this article:

Azarov II, Ovchinnikov DV, Kuzin AA, Lantsov EV, Bulankov Yul, Artebyakin SV, Zharkov DA, Kulikov PV. Assessment of post-vaccination collective immunity against new coronavirus infection (COVID-19) among servicemen of the Armed Forces of the Russian Federation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):267–276. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106245>

Received: 13.04.2022

Accepted: 11.05.2022

Published: 25.06.2022

УДК 614.47

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106245>

ОЦЕНКА ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО КОЛЛЕКТИВНОГО ИММУНИТЕТА ПРОТИВ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) СРЕДИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ ВООРУЖЕННЫХ СИЛ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.И. Азаров, Д.В. Овчинников, А.А. Кузин, Е.В. Ланцов, Ю.И. Буланьков, С.В. Артебякин, Д.А. Жарков, П.В. Куликов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проводимая в Вооруженных силах Российской Федерации прививочная кампания против новой коронавирусной инфекции (COVID-19), на фоне сохраняющейся в мире неустойчивой эпидемической ситуации, обуславливает необходимость изучения поствакцинального коллективного иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 с целью выявления особенностей формирования иммунорезистентности в организованных воинских коллективах. В дальнейшем это позволит объективно оценивать риски ухудшения эпидемической ситуации, эффективно корректировать проводимые санитарно-противоэпидемические мероприятия, направленные на сохранение и укрепление здоровья военнослужащих, как одно из главных условий сохранения боеготовности Вооруженных сил Российской Федерации. В ходе проведенного по эпидемическим показаниям исследования было установлено, что вакцинация Гам-КОВИД-Вак способствует формированию коллективного иммунитета со степенью эффективности 95%. Анализ иммунного ответа в зависимости от полового признака показал, что доля лиц, у которых отсутствуют иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2, среди женского пола в 2 раза больше, чем среди мужчин (9,3 и 4,7% соответственно). Показатели серопревалентности в зависимости от группы крови колеблются от 94,4% [AB (IV) Rh-] до 97,4% [A (II) Rh-], существенных различий серопревалентности среди групп лиц с разными группами крови не выявлено, однако среди военнослужащих с группой крови A (II) Rh- этот показатель максимальный, в связи с чем целесообразно продолжать наблюдения за формированием иммунитета у лиц с различными группами крови. Полученные результаты позволили сформировать первичный медико-социальный «портрет» военнослужащего с наиболее адекватным иммунным ответом на введение вакцины Гам-Ковид-Вак [мужчина в возрасте до 20 лет с группой крови A (II) Rh-] и сделать вывод о высокой эффективности вакцинации в воинских частях (соединениях), комплектуемых военнослужащими по призыву и в военных образовательных организациях.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция; коллективный иммунитет; серопревалентность; организованный коллектив; военнослужащие; вакцинация; военные образовательные организации; группа крови.

Как цитировать:

Азаров И.И., Овчинников Д.В., Кузин А.А., Ланцов Е.В., Буланьков Ю.И., Артебякин С.В., Жарков Д.А., Куликов П.В. Оценка поствакцинального коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) среди военнослужащих Вооруженных сил Российской Федерации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 267–276. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106245>

BACKGROUND

Two years have passed since the emergence of the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Russia. During this time, medical specialists have managed to gain profound experience and knowledge in preventing this infection. The pandemic has affected nearly all human activities. The population has learned to live with the “coronavirus,” which requires strict adherence to restrictions and other measures that make up a set of sanitary and antiepidemic (preventive) measures [1–3].

Despite the progress made in controlling COVID-19, the epidemic remains unstable. The pandemic has an undulating course with a downward trend. Thus, a consistent and purposeful set of evidence-based measures aimed at removing restrictions and returning society to prepandemic living is necessary [4–7].

One of the main activities is the creation of stable collective immunity to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which is developed after an illness and artificially through specific prophylaxis. The use of modern Russian vaccines is a scientific way of prolonging protection mechanisms in people who had COVID-19 [8–13].

In the epidemic process of COVID-19, the state of collective immunity to SARS-CoV-2, which can predict the emergence of an epidemic, is of great importance [14–17]. Collective immunity develops in a cohort of patients who had recovered and those who were vaccinated. The immune response of the body to SARS-CoV-2 develops according to this scenario: by days 5–7 from the onset of the infection, in 40%–55% of the cases, virus-neutralizing antibodies begin to form in the blood of those who had the infection, and by the end of week 3, they are detected in 100% of the patients. The intensity of immunity in patients who had recovered from COVID-19 decreases within 6–12 months after the infection. At present, the duration of postvaccination immunity, according to various expert estimates, can be up to 1 year [18–21].

According to Russian researchers in various regions of the Russian Federation (RF), 82.4%–95.2% were asymptomatic (inapparent) carriers among seropositive individuals for the entire monitoring period (2020–2021). However, no sex differences could be identified. The highest seroprevalence was detected among children aged 1–17 years [22–25].

Currently, data are limited on the formation of collective immunity in military personnel postinfection and postvaccination [26, 27]. Thus, an assessment of specific collective immunity to SARS-CoV-2 in organized military groups is necessary to identify the characteristics of its formation among military personnel. Owing to social contacts in such groups, data obtained can be used to predict the emergence of an epidemic among comparable population groups [28–31].

The study aimed to analyze population immunity to SARS-CoV-2 during the COVID-19 pandemic following immunoprophylaxis in organized military groups.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted from April 1 to April 30, 2021, according to the order of the Minister of Defense of the RF. The study participants were military servicemen and members of the civilian staff of the Ministry of Defense of the RF who received a full course of vaccination with Gam-COVID-Vac (component 2 of the vaccine).

The total sample was distributed into several groups according to territory (belonging to the military district and Central Authorities of the Military Administration), blood types and Rh factor, sex, and age. In total, 7586 people took part in the study, including 1721 patients from the Central Authorities of the Military Administration (CAMA), 2016 from the Western Military District, 991 from the Central Military District, 1394 from the Southern Military District, 973 from the Eastern Military District, and 491 from the Northern Fleet (NF).

One month after receiving the full vaccination course, 3–5 mL of blood was taken from the cubital vein and placed in vacuum tubes with a coagulation activator. The samples were sent to the laboratories of military medical organizations on a territorial basis in accordance with the generally accepted methodology¹. Blood serum was examined using a set of reagents for the determination of class G immunoglobulins (IgG) to SARS-CoV-2 in human serum (plasma) by the enzyme-linked immunosorbent assay (a set of reagents was used for enzyme immunoassay detection of class G immunoglobulins to SARS-CoV-2 “SARS-CoV-2-IgG-ELISA-BEST”). The immunological efficacy of vaccination was analyzed based on the assessment of positivity ratio (PR) levels and IgG titers to SARS-CoV-2. A PR of ≥ 1.1 (specific antibody titer 1:100) was considered positive.

Seroprevalence was assessed by the following equation:

$$S = (s^+ \times 100\%) / N,$$

where S is the seroprevalence index, s^+ is the number of seropositive participants, and N is the sample size.

The geometric mean titer of antibodies was calculated according to the generally accepted method².

The results were statistically analyzed using standard tools of Statistica 10.0 package in accordance with the rules of descriptive and analytical statistics. When comparing group differences, a two-sample Student's t -test was used for variables with a normal distribution. Nominal data were analyzed and described in absolute terms, and derivatives were analyzed and described in percentages. A p value < 0.05 was considered statistically significant.

¹ Sanitary rules SP 1.2.036–95. The procedure for accounting, storage, transfer, and transportation of microorganisms of I–IV pathogenicity groups.

² MU 3.1.3490–17. Epidemiology. Prevention of infectious diseases. The study of population immunity to influenza in the population of the Russian Federation (approved by the Chief Public Health Officer of the Russian Federation on October 27, 2017).

Table 1. Seroprevalence rates in military personnel of various military districts, %**Таблица 1.** Показатели серопревалентности у военнослужащих различных военных округов, %

Parameter	Proportion of individuals with IgG to SARS-CoV-2+, % (<i>M</i> ± <i>m</i>)
Central Authorities of Military Administration (CAMA)	97.9 ± 0.3
Western Military District (WMD)	95.1 ± 0.4
Central Military District (CMD)	96.0 ± 0.6
Southern Military District (SMD)	95.1 ± 0.5
Eastern Military District (EMD)	92.1 ± 0.8
Northern Fleet (NF)	88.6 ± 1.4

Table 2. Distribution of antibody titers in the examined groups, pers.**Таблица 2.** Распределение титров антител в обследуемых группах, чел.

IgG titer to SARS-CoV-2	CAMA	WMD	CMD	SMD	EMD	NF
1 : 100	61	91	29	52	53	38
1 : 200	566	322	63	621	106	397
1 : 400	253	138	24	19	33	0
1 : 800	65	56	7	8	17	0
1 : 1600	137	98	6	26	61	0
1 : 3200	268	225	5	40	71	0
1 : 6400	334	988	817	560	555	0
Geometric mean antibody titer	1 : 722	1 : 1342	1 : 2899	1 : 692	1 : 1334	1 : 103

RESULTS AND DISCUSSION

The results revealed that vaccination with Gam-COVID-Vac promotes the development of collective immunity with an efficiency of 95%. No statistically significant differences were found in the total proportion of seroprevalence in the examined samples, with Student's *t*-test of 0.02 ($p > 0.05$) (Table 1); however, the maximum indicators were registered in the CAMA group, and the minimum ones were recorded in the NF group. An indirect influence on the formation of collective immunity in this group of negative factors in military service under the conditions of the Far North (geographical and climatic factors, vitamin deficiency, etc.) cannot be ruled out; however, this hypothesis requires additional verification.

Of the overall participants, the proportion of seropositive individuals with the maximum antibody titer (1:6400) was 57.1% ($n = 3254$). The distribution of titers, including the geometric mean antibody titer (GMT), in the examined groups is presented in Table 2. For this indicator, the minimum values were also detected in the NF group. This is most likely due to the short time interval between

the vaccination and the subsequent blood sampling for laboratory testing for the presence of IgG to SARS-CoV-2 (at the time of the study, no more than 1 month had passed). However, when evaluating these results, the influence of the above factors on the extent of the formed immune response cannot be excluded.

Moreover, no significant differences were found in the distribution of seropositive individuals according to blood groups and Rh factor. Their relatively even distribution was noted, with the highest rates in the group with blood type A (II) Rh–, and the lowest rates were revealed in those with AB (IV) Rh– (Table 3).

However, the distribution of GMT characterizing the degree of immunity to SARS-CoV-2 in the corresponding samples revealed significantly ($p < 0.05$) that servicemen with blood type A (II) Rh– produce the highest levels of antibodies, twice as high as those of servicemen with the AB (IV) Rh– type, with the lowest level of this indicator. This finding led to the hypothesis that individuals with blood type A (II) Rh– form the strongest immune response to Gam-COVID-Vac, whereas individuals with blood type AB (IV) Rh– demonstrate the least immunogenicity (Table 4).

Considering that the number of male participants in the study was 20 times higher than that of female participants, which is quite typical for military personnel of the Armed Forces of the RF, differences in seroprevalence by sex were analyzed. Nevertheless, statistical processing of

data revealed that the proportion of seroprevalence in male military personnel was 4.6% higher than in female military personnel. Indicators characterizing the degree of intensity of the formed immune response (GMT) were nearly two times higher than similar indicators in women (Table 5).

Table 3. Seroprevalence indicators depending on blood type and Rh factor

Таблица 3. Показатели серопревалентности в зависимости от группы крови и резус-фактора

Blood type and Rh factor	O (I)		A (II)		B (III)		AB (IV)	
	Rh+	Rh–	Rh+	Rh–	Rh+	Rh–	Rh+	Rh–
Quantity, pers.	1361	1656	967	343	306	347	262	107
Proportion of individuals with IgG to SARS-CoV-2+, % ($M \pm m$)	95.4 $\pm$ 0.6	95.1 $\pm$ 1.2	95.9 $\pm$ 0.5	97.4 $\pm$ 0.9	95.2 $\pm$ 0.7	94.7 $\pm$ 1.4	95.3 $\pm$ 1.1	94.4 $\pm$ 2.2

Table 4. Distribution of antibody titers in samples

Таблица 4. Распределение титров антител в выборках

IgG titer to SARS-CoV-2	O (I)		A (II)		B (III)		AB (IV)	
	Rh+	Rh–	Rh+	Rh–	Rh+	Rh–	Rh+	Rh–
1 : 100	62	11	68	16	30	12	15	4
1 : 200	411	85	513	104	301	100	111	48
1 : 400	77	15	92	22	52	5	19	8
1 : 800	31	14	26	4	20	3	6	0
1 : 1600	63	13	75	16	53	14	19	3
1 : 3200	134	23	144	31	94	20	28	4
1 : 6400	520	130	670	145	371	94	129	34
Geometric mean antibody titer	1 : 883	1 : 970	1 : 941	1 : 1073	1 : 899	1 : 718	1 : 834	1 : 538

Table 5. Distribution of the examined individuals, antibody titers depending on gender

Таблица 5. Распределение обследуемых лиц, титры антител в зависимости от пола

Indicator	Men	Women
IgG titer 1:100	311	13
IgG titer 1:200	1967	108
IgG titer 1:400	442	25
IgG titer 1:800	141	12
IgG titer 1:1600	313	15
IgG titer 1:3200	574	35
IgG titer 1:6400	3139	115
No IgG to SARS-CoV-2, pers.	343	33
Quantity, pers.	7230	356
Proportion of individuals with IgG to SARS-CoV-2+, % ($M \pm m$)	95.3 $\pm$ 0,3	90.7 $\pm$ 1,5
Geometric mean antibody titer	1 : 991	1 : 575

Table 6. Seroprevalence indicators in different age groups**Таблица 6.** Показатели серопревалентности в различных возрастных группах

Age, years	≤ 20	21–30	31–40	41–50	51–60	≥ 61
Proportion of individuals with IgG to SARS-CoV-2+, % (<i>M</i> ± <i>m</i>)	96.7 ± 0.5	95.2 ± 0.6	94.2 ± 0.4	93.4 ± 0.8	92.9 ± 1.6	90.9 ± 4.4

By age, all examined servicemen were distributed into six groups, and despite statistically insignificant differences, the highest seroprevalence rate was registered in servicemen aged ≤ 20 years (Table 6). Objectively, this group includes conscripted servicemen, contracted servicemen in the first 2 years of service, and cadets of military educational organizations in the first 3 years of the study. In this regard, it is reasonable to assume that the overwhelming majority of servicemen of these categories have A1 military service eligibility, that is, they are apparently healthy people without chronic diseases. A clear trend was found toward a decrease in seroprevalence as age increases. Therefore, we can assume a direct relationship between the formation of immune protection and age indicators in the population.

CONCLUSION

The efficiency of Gam-COVID-Vac vaccination in military personnel contributes to the development of 95% of collective immunity to SARS-CoV-2, which fully corresponds to the vaccine characteristics declared by the manufacturer.

Thus, the maximum vaccination coverage of all categories of military personnel will contribute to the formation of effective collective immunity and will reduce significantly the incidence of COVID-19 in organized military groups.

The results of the analysis of seroprevalence indicators in various samples, formed by blood types and Rh factor, as well as sex and age characteristics, enable to generate primary medical and social “portrait” of a serviceman who can develop the most adequate immune response to Gam-COVID-Vac, i.e., a male serviceman aged < 20 years with blood type A (II) Rh–. Thus, the vaccination of conscripts and cadets of military universities can be considered an exhaustive and effective medical and sanitary measure and antiepidemic (preventive) activity performed in military units (formations) and military educational organizations.

The lower seroprevalence rates in comparison with other samples in the NF group require additional verification. However, even now, the vaccination of military personnel in northern regions can be recommended during additional nonspecific immunoprophylaxis using immunomodulators and multivitamin preparations.

REFERENCES

1. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Buzenko SA. Results of the work of the Military medical academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma83094
2. Kuzin AA, Lantsov EV, Yumanov AP, et al. View of Military Epidemiologists on the Problem of Global Spread of a New Coronavirus Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3):53–59. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59
3. Salukhov VV, Kharitonov MA, Kryukov EV, et al. Topical issues of diagnostics, examination and treatment of patients with COVID-19-associated pneumonia in different countries and continents. *Medical Council*. 2020;(21):96–102. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
4. Zhdanov KV, Kozlov KV, Ivanov KS, et al. Military infectiology for biosecurity control. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4): 38–50. (In Russ.). DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-38-50
5. Kryukov EV, Cherkashin DV, Reutskiy IA, et al. Differentiated approach to the implementation of preventive and anti-epidemic measures among military personnel based on the COVID-19 disease risk assessment scale. *Infectious diseases: News, Opinions, Training*. 2021;10(2):31–38. (In Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-31-38
6. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027–2034. DOI: 10.1093/cid/cia344
7. Suhandynata RT, Hoffman MA, Kelner MJ, et al. Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG Seropositivity

- to Detect COVID-19. *Appl Lab Med*. 2020;5(5):908–920. DOI: 10.1093/jalm/jfaa079
8. Zhogolev KD, Zhogolev SD, Kuzin AA, et al. Sravnitel'naya kharakteristika vaktsin protiv koronavirusnoi infektsii COVID-19. IX Luga scientific readings. Proceedings of the international scientific conference «Sovremennoe nauchnoe znanie: teoriya i praktika». Saint Petersburg, 2021. P. 99–106. (In Russ.).
9. Zhogolev SD, Gorenchuk AN, Kuzin AA, et al. Izucheniye immunologicheskoi ehffektivnosti i reaktogennosti vaktsiny protiv novoi koronavirusnoi infektsii pri vaktsinatsii voennosluzhashchikh. IX Luga scientific readings. Proceedings of the international scientific conference «Sovremennoe nauchnoe znanie: teoriya i praktika». Saint Petersburg, 2021. P. 106–110. (In Russ.).
10. Zhogolev SD, Gorenchuk AN, Kuzin AA, et al. Immunogenicity and reactivity of the COVID-19 vaccine when it is used in military personnel. *Problems in medical mycology*. 2021;23(2):79. (In Russ.).
11. Zhogolev SD, Gorenchuk AN, Kuzin AA, et al. Evaluation of vaccine "Sputnik V" immunogenicity and reactivity when it is used in military personnel. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):147–152. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma80760
12. Kryukov EV, Trishkin DV, Ivanov AM, et al. Comparative Cohort Epidemiological Study of Collective Immunity against New Coronavirus Infection among Different Groups of Military Personnel. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(6):661–668. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1583
13. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):671–681. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
14. Kryukov EV, Salukhov VV, Kotiv BN, et al. Factors affecting the content of Ig G-antibodies to S-protein SARS-CoV-2 in the blood of convalescents after new coronaviral infection (COVID-19). *Medical Council*. 2022;(4):51–65. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65
15. Kryukov EV, Trishkin DV, Salukhov VV, et al. A Prospective Multicenter Randomized Study State of Humoral Immunity after a New Coronavirus Infection (COVID-19) of a Mild or Asymptomatic Course. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(4):361–367. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1582
16. Minnullin TI, Stepanov AV, Chepur SV, et al. Immunological aspects of SARS-CoV-2 coronavirus damage. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(2):187–198. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma72051
17. Nikitin YuV, Alexandrova YeV, Meshkova MYe. Immunological indicators and their predictive value in patients with COVID-19 of varying severity. *Disease Treatment and Prevention*. 2021;11(4):12–20. (In Russ.).
18. Mayanskiy NA. Immunity to COVID-19 and issues of screening for SARS-Cov-2 antibodies. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2020;(3):27–30. (In Russ.). DOI: 10.24075/vrgmu.2020.035
19. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529):eabf4063. DOI: 10.1126/science. abf4063
20. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27:1205–1211. DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8
21. Bartsch YC, Fischinger S, Siddiqui SM, et al. Discrete SARS-CoV-2 antibody titers track with functional humoral stability. *Nat Commun*. 2021;12(1):1018. DOI: 10.1038/s41467-021-21336-8
22. Popova AYU, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, et al. Assessment of the Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population of the Leningrad Region during the COVID-19 Epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(3):114–123. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123
23. Popova AYU, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, et al. Collective immunity to SARS-CoV-2 of Moscow residents during the COVID-19 epidemic period. *Infectious diseases*. 2020;18(4):8–16 (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16
24. Popova AYU, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, et al. Herd immunity of SARS-Cov-2 among the population of Kalinigrad Region amid the COVID-19 epidemic. *Journal Infectology*. 2020;12(5):62–71. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71
25. Popova AYU, Ezhlova EB, Mel'nikova AA, et al. Herd Immunity to SARS-CoV-2 among the Population in Saint-Petersburg during the COVID-19 Epidemic. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(3):124–130. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130
26. Tryshkin DV, Kryukov EV, Chernetcov VA, Chernov SA. Use of anticospecial plasma from healthy vaccinated people in the treatment of patients with severe coronavirus infection. *Military medical journal*. 2021;342(2):66–68. (In Russ.).
27. Kuzin AA, Kuchero AS, Polovinka VS, Yumanov AP. Modern system of sanitari-anti-epidemic support of the armed forces of the Russian Federation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(S4):52–56. (In Russ.).
28. Zhdanov KV, Kozlov KV, Bulankov YI, et al. Optimization of diagnosis of SARS-CoV-2 infection using polymerase chain reaction in a large multi-specialty hospital. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;22(2):7–10. (In Russ.).
29. Alimbarova LM, Kazakov SP, Kryukov EV, Chirkova EYu. Otsenka kommercheskikh test-sistem na osnove immunokhimicheskogo metoda dlya opredeleniya urovnya spetsificheskikh antitel v syvorotke/plazme bol'nykh COVID-19. Proceedings of the I All-Russian congress with international participation «Akademiya laboratornoi meditsiny: noveishie dostizheniya». Moscow, 2021 May 25–27. P. 49–50. (In Russ.).
30. Artebyakin SV, Lantsov EV, Kuzin AA. Aktual'nost' i metodicheskii podkhod k izucheniyu kollektivnogo immuniteta k novoi koronavirusnoi infektsii v organizovannykh kollektivakh. Proceedings of the Online-congress with international participation: «Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost'-2021. COVID-19: ehpidemiologiya, diagnostika, profilaktika». Moscow, 2021. P. 18. (In Russ.).
31. Kazakov SP, Alimbarova LM, Chirkova EYu, et al. Izucheniye ehffektivnosti test-sistem na osnove immunokhimicheskogo metoda dlya opredeleniya spetsificheskikh antitel klassov IgM, IgG k koronavirusu SARS-CoV-2. *Journal Infectology*. 2021;13(1S):53–54. (In Russ.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/brmma83094
2. Кузин А.А., Ланцов Е.В., Юманов А.П., и др. Взгляд военных эпидемиологов на проблему борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021. Т. 20, № 3. С. 53–59. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59
3. Салухов В.В., Харитонов М.А., Крюков Е.В., и др. Актуальные вопросы диагностики, обследования и лечения больных с COVID-19-ассоциированной пневмонией в различных странах и континентах // Медицинский Совет. 2020. № 21. С. 96–102. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-96-102
4. Жданов К.В., Козлов К.В., Иванов К.С., и др. Военная инфектология в системе обеспечения биологической безопасности // Кубанский научный медицинский вестник. 2020. Т. 27, № 4. С. 38–50. DOI: 10.25207/1608-6228-2020-27-4-38-50
5. Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Реутский И.А., и др. Дифференцированный подход к проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий среди военнослужащих на основе шкалы оценки рисков заболевания COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 2. С. 31–38. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-31-38
6. Zhao J., Yuan Q., Wang H., et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019 // Clin Infect Dis. 2020. Vol. 71, No. 16. P. 2027–2034. DOI: 10.1093/cid/ciaa344
7. Suhandynata R.T., Hoffman M.A., Kelner M.J., et al. Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG Seropositivity to Detect COVID-19 // Appl Lab Med. 2020. Vol. 5, No. 5. P. 908–920. DOI: 10.1093/jalm/jfaa079
8. Жоголев К.Д., Жоголев С.Д., Кузин А.А., и др. Сравнительная характеристика вакцин против коронавирусной инфекции COVID-19 // IX Лужские научные чтения. Материалы международной научной конференции «Современное научное знание: теория и практика». Санкт-Петербург, 2021. С. 99–106.
9. Жоголев С.Д., Горенчук А.Н., Кузин А.А., и др. Изучение иммунологической эффективности и реактогенности вакцины против новой коронавирусной инфекции при вакцинации военнослужащих // IX Лужские научные чтения. Материалы международной научной конференции «Современное научное знание: теория и практика». Санкт-Петербург, 2021. С. 106–110.
10. Жоголев С.Д., Горенчук А.Н., Кузин А.А., и др. Иммуногенность и реактогенность вакцины против COVID-19 при ее применении у военнослужащих // Проблемы медицинской микологии. 2021. Т. 23, № 2. С. 79.
11. Жоголев С.Д., Горенчук А.Н., Кузин А.А., и др. Оценка иммуногенности и реактогенности вакцины «Спутник V» при ее применении у военнослужащих // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 147–152. DOI: 10.17816/brmma80760
12. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М., и др. Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 6. С. 661–668. DOI: 10.15690/vramn1583
13. Logunov D.Y., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia // Lancet. 2020. Vol. 396, No. 10255. P. 671–681. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31866-3
14. Крюков Е.В., Салухов В.В., Котив Б.Н., и др. Факторы, влияющие на содержание IgG-антител к S-белку SARS-CoV-2 в крови у реконвалесцентов после новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Медицинский Совет. 2022. № 4. С. 51–65. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-4-51-65
15. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Салухов В.В., и др. Особенности формирования и продолжительность сохранения нейтрализующих антител к S-белку SARS-CoV-2 у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) легкого или бессимптомного течения // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 4. С. 361–367. DOI: 10.15690/vramn1582
16. Миннуллин Т.И., Степанов А.В., Чепур С.В., и др. Иммунологические аспекты поражения коронавирусом SARS-CoV-2 // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 187–198. DOI: 10.17816/brmma72051
17. Никитин Ю.В., Александрова Е.В., Мешкова М.Е., и др. Иммунологические показатели и их прогностическая значимость у больных COVID-19 различной степени тяжести // Лечение и профилактика. 2021. Т. 11, № 4. С. 12–20.
18. Маянский Н.А. Иммунология к COVID-19 и вопросы проведения скрининговых исследований антител к SARS-CoV-2 // Вестник РГМУ. 2020. № 3. С. 27–30. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.035
19. Dan J.M., Mateus J., Kato Y., et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection // Science. 2021. Vol. 371, No. 6529. ID eabf4063. DOI: 10.1126/science. abf4063
20. Khoury D.S., Cromer D., Reynaldi A., et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection // Nat Med. 2021. Vol. 27. P. 1205–1211. DOI: 10.1038/s41591-021-01377-8
21. Bartsch Y.C., Fischinger S., Siddiqui S.M., et al. Discrete SARS-CoV-2 antibody titers track with functional humoral stability // Nat Commun. 2021. Vol. 12, No. 1. ID 1018. DOI: 10.1038/s41467-021-21336-8
22. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Оценка популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 среди населения Ленинградской области в период эпидемии COVID-19 // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 3. С. 114–123. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-114-123

23. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди жителей Москвы в эпидемический период COVID-19. Инфекционные болезни // Инфекционные болезни. 2020. № 18. С. 8–16. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-4-8-16
24. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Калининградской области в эпидемический сезон COVID-19 // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 5. С. 62–71. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-5-62-71
25. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., и др. Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 среди населения Санкт-Петербурга в активную фазу эпидемии COVID-19 // Проблемы особо опасных инфекций. 2020. № 3. С. 124–130. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-124-130
26. Тришкин Д.В., Крюков Е.В., Чернецов В.А., Чернов С.А. Использование антиковидной плазмы от здоровых привитых людей в лечении пациентов с тяжелой коронавирусной инфекцией // Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 2. С. 66–68.
27. Кузин А.А., Кучеров А.С., Половинка В.С., Юманов А.П. Современная система санитарно-противоэпидемического обеспечения Вооруженных Сил Российской Федерации // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № S4. С. 52–56.
28. Жданов К.В., Козлов К.В., Буланьков Ю.И., и др. Оптимизация диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с использованием полимеразной цепной реакции в крупном многопрофильном стационаре // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 2. С. 7–10.
29. Алимбарова Л.М., Казаков С.П., Крюков Е.В., Чиркова Е.Ю. Оценка коммерческих тест-систем на основе иммунохимического метода для определения уровня специфических антител в сыворотке/плазме больных COVID-19 // Сборник тезисов. I всероссийский конгресс с международным участием «Академия лабораторной медицины: новейшие достижения». 25–27 мая 2021 г.; Москва. С. 49–50.
30. Артебякин С.В., Ланцов Е.В., Кузин А.А. Актуальность и методический подход к изучению коллективного иммунитета к новой коронавирусной инфекции в организованных коллективах // Сборник тезисов Онлайн-конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика». Москва, 2021. С. 18.
31. Казаков С.П., Алимбарова Л.М., Чиркова Е.Ю., и др. Изучение эффективности тест-систем на основе иммунохимического метода для определения специфических антител классов IgM, IgG к коронавирусу SARS-CoV-2 // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 1 S1. С. 53–54.

AUTHORS INFO

***Evgeny V. Lantsov**, candidate of medical sciences;
e-mail: lantsov83@mail.ru; eLibrary SPIN: 4384-2924

Igor I. Azarov, eLibrary SPIN 7673-7523

Dmitrii V. Ovchinnikov, e-mail: 79112998764@yandex.ru;
candidate of medical sciences, associate professor;
ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800;
Researcher ID AGK-7796-2022; eLibrary SPIN: 5437-3457

Alexander A. Kuzin, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: paster-spb@mail.ru; eLibrary SPIN: 6220-1218

Yuri I. Bulankov, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: dr.bulankov@mail.ru;
eLibrary SPIN: 7997-0230

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Владимирович Ланцов**, кандидат медицинских наук; e-mail: lantsov83@mail.ru, eLibrary SPIN: 4384-2924

Игорь Иванович Азаров, eLibrary SPIN 7673-7523

Дмитрий Валерьевич Овчинников, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: 79112998764@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800;
Researcher ID AGK-7796-2022; eLibrary SPIN: 5437-3457

Александр Александрович Кузин, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: paster-spb@mail.ru;
eLibrary SPIN: 6220-1218

Юрий Иванович Буланьков, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: dr.bulankov@mail.ru; eLibrary SPIN: 7997-0230

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Sergey V. Artebyakin, adjunct; e-mail: asvdoc@rambler.ru;
eLibrary SPIN: 5536-5620

Denis A. Zharkov, candidate of medical sciences;
e-mail: jardenmed@mail.ru; eLibrary SPIN: 5330-1690

Pavel V. Kulikov, candidate of medical sciences;
e-mail: kpvset@mail.ru; eLibrary SPIN: 7920-4582

Сергей Владимирович Артебякин, адъюнкт;
e-mail: asvdoc@rambler.ru; eLibrary SPIN: 5536-5620

Денис Александрович Жарков, кандидат медицинских наук; e-mail: jardenmed@mail.ru; eLibrary SPIN: 5330-1690

Павел Валентинович Куликов, кандидат медицинских наук;
e-mail: kpvset@mail.ru; eLibrary SPIN: 7920-4582

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105334>

PROGNOSTIC ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN YOUNG MILITARY PERSONNEL

K.V. Petrankov, V.V. Salukhov, M.I. Pugachev, L.M. Dobrovolskaya, A.V. Alexandrova, D.A. Shipilova, P.A. Livarsky

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus were assessed in 212 military personnel aged 20–45 years serving under a contract, of which 95 people (an experienced group with risk factors) and 117 people without risk factors (an experienced group), as well as 60 practically healthy males who are not military personnel Ministry of Defense of the Russian Federation aged between 18 and 45 years (control group). It was revealed that the indicators with the greatest influence on the development of type 2 diabetes include older age, body mass index, waist circumference, insulin resistance index, and the results of the psychological questionnaire “Tendency to deviant behavior” on the scale of “Aggressiveness” as well as the questionnaire “Strong-willed self-control.” It was found, on 3-year follow-up, that prediabetes developed in 8 (8.4%) patients of the experimental group with risk factors for type 2 diabetes mellitus who did not have carbohydrate metabolism disorders, and in 8 (6.8%) patients of the experimental group. At the same time, type 2 diabetes mellitus occurred in 2 (2.5%) patients of the experimental group and in 2 (1.7%) military personnel of the experimental group with risk factors for type 2 diabetes but initially normal glycemic indices, as well as in 8 (8.4%) patients of the same group who had prediabetes at the beginning of the study. In addition, prediabetes was detected in 2 people of the control group after 3 years and type 2 diabetes mellitus in 1 person. According to the results of the study, a mathematical model is proposed to assess the likelihood of developing type 2 diabetes in military personnel with a waist circumference ≥ 94 cm. The proposed model has a sensitivity of 95% and a specificity of 91%. The prognostic value of a negative result is 89.2%, and that of a positive result is 87%. Thus, military personnel with a waist circumference of ≥ 94 cm are characterized by a more frequent development of new cases of prediabetes and type 2 diabetes mellitus than civilians, which is due to the stressful nature of military service. The use of the proposed mathematical model will make it possible to predict the development of carbohydrate metabolism disorders in military personnel with a waist circumference of ≥ 94 cm over a 3-year period with the identification of a risk group requiring the use of a set of preventive measures aimed at reducing body weight.

Keywords: diabetes mellitus; body mass index; mathematical model; insulin; carbohydrate metabolism disorder; prediabetes; psycho-emotional stress.

To cite this article:

Petrankov KV, Salukhov VV, Pugachev MI, Dobrovolskaya LM, Alexandrova AV, Shipilova DA, Livarsky PA. Prognostic assessment of risk factors for type 2 diabetes mellitus in young military personnel. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):277–287. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105334>

УДК 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105334>

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

К.В. Петранков, В.В. Салухов, М.И. Пугачев, Л.М. Добровольская, А.В. Александрова, Д.А. Шипилова, П.А. Ливарский

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Оцениваются факторы риска развития сахарного диабета 2-го типа у 212 военнослужащих в возрасте от 20 до 45 лет, проходящих службу по контракту, из них 95 человек (опытная группа с факторами риска) и 117 человек без факторов риска (опытная группа), а также 60 практически здоровых лиц мужского пола, не являющихся военнослужащими Министерства обороны Российской Федерации в возрасте от 18 до 45 лет (контрольная группа). Выявлено, что к показателям, обладающим наибольшим влиянием на развитие сахарного диабета 2-го типа, относятся более старший возраст, индекс массы тела, окружность талии, индекс инсулинорезистентности и результаты психологического опросника «Склонность к отклоняющемуся поведению» по шкале «Агрессивность» и опросника «Волевой самоконтроль». Установлено, что через 3 года наблюдения предиабет развился у 8 (8,4%) пациентов опытной группы с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа, но не имевших нарушений углеводного обмена, и у 8 (6,8%) пациентов опытной группы. При этом сахарный диабет 2-го типа дебютировал у 2 (2,5%) пациентов опытной группы и у 2 (1,7%) военнослужащих опытной группы с факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа, но с исходно нормальными показателями гликемии, а также у 8 (8,4%) пациентов этой же группы, имевших в начале исследования предиабет. Кроме того, у 2 человек контрольной группы через 3 года был выявлен предиабет и у 1 человека, сахарный диабет 2-го типа. По результатам исследования предложена математическая модель для оценки вероятности развития сахарного диабета 2-го типа у военнослужащих, имеющих окружность талии ≥ 94 см. Предлагаемая модель имеет чувствительность 95%, специфичность 91%, прогностическую ценность отрицательного результата 89,2%, прогностическую ценность положительного результата 87%. Таким образом, военнослужащие, имеющие окружность талии ≥ 94 см характеризуются более частым, чем у гражданских лиц, развитием новых случаев предиабета и сахарного диабета 2-го типа, что обусловлено стрессогенными особенностями военной службы. Использование предлагаемой математической модели позволит прогнозировать развитие нарушений углеводного обмена у военнослужащих, имеющих окружность талии ≥ 94 см в течение трехлетнего периода с выявлением группы риска, требующей применения комплекса профилактических мер, нацеленных на снижение массы тела.

Ключевые слова: сахарный диабет; индекс массы тела; математическая модель; инсулин; нарушение углеводного обмена; предиабет; психоэмоциональный стресс.

Как цитировать:

Петранков К.В., Салухов В.В., Пугачев М.И., Добровольская Л.М., Александрова А.В., Шипилова Д.А., Ливарский П.А. Прогностическая оценка факторов риска сахарного диабета 2-го типа у военнослужащих молодого возраста // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 277–287. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105334>

BACKGROUND

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a serious chronic disease and a significant public health problem because of its considerable effect on health due to the high risk of occurrence and development of severe complications, which affect directly the socio-economic well-being of the population. Since 2000, the number of patients with DM in the Russian Federation (RF) has grown 2.2 times, i.e., from 2.043 million to 4.58 million [1]. Obviously, these figures do not reflect the true scale of the non-infectious "epidemic" because only identified DM cases are registered. According to the NATION national epidemiological study, which included more than 26 thousand people in 63 constituent entities of the RF, the proportion of undiagnosed T2DM in Russia averages 54% [2]. Every second (50.1%) patient with T2DM does not know about it. Moreover, statistics indicate a higher incidence of metabolic syndrome components in those who are professionally associated with a high psychoemotional load. This is important for people serving in security, defense, and law-enforcement agencies because their work is associated with a high risk of psychoemotional and physical stress, and the state of health of military personnel affects directly the combat capability of the army and security of the state [3, 4]. Currently, there is a trend toward an increase in the incidence of DM among military personnel and pensioners of the Ministry of Defense (MD) of the RF [4]. In recent years, owing to the increase in the limit of military service, the number of persons undergoing enlistment by contract, with an average age of 35–40 years, has increased, which may lead to an increased risk of T2DM. In turn, existing methods for assessing T2DM risk do not reflect the contribution of psychoemotional stress to disease development. In modern literature, there is not enough information on quantifying these factors in relation to the risk of prediabetes and T2DM in people who are professionally associated with a high psychoemotional load. In this regard, the prediction and early detection of prediabetes and T2DM in this cohort with carbohydrate metabolism disorders are relevant.

The study aimed to identify risk factors for T2DM development and evaluate their prognostic significance in young military personnel.

MATERIALS AND METHODS

This prospective cohort study was conducted among military personnel of the RF MD. The study group included participants from among the military personnel who were enlisted by contract. Mandatory criteria for inclusion in the experimental group (EG) without risk factors for T2DM were military service enlistment in RF MD by contract during the study period, male sex, and waist circumference (WC) of ≥ 94 cm. Additional inclusion criteria for the EG with risk factors (EGRF) (any or combination thereof) were prediabetes (impaired fasting glycemia or impaired glucose tolerance) on capillary blood tests [fasting glycemia ≥ 5.6 and < 6.1 mmol/L; glycemia 2 h after oral glucose tolerance test (OGTT) ≥ 7.8 and < 11.1 mmol/L], previously confirmed cholesterol level of ≥ 6 mmol/L or low-density lipoprotein (LDL) of ≥ 3 mmol/L, and blood pressure of $\geq 140/90$ mm Hg. The exclusion criteria were age > 45 years, confirmed diagnosis of T1DM or T2DM based on OGTT results, and non-compliance with the inclusion criteria. The control group (CG) consisted of 60 apparently healthy men who were not military personnel of the RF MD, aged 18–45 years, and had WC of ≥ 94 cm. The age range of participants is presented in Table 1.

In stage 1 of the study, the diagnostic algorithm included an assessment of anthropometric data [height, body weight, body mass index (BMI), and WC], and biochemical blood test, including venous plasma glucose, total cholesterol (TC), LDL, total bilirubin, and urea, was performed on an Architect plusC4000 Biochemical Analyzer using the manufacturer's reagents. OGTT was performed by analyzing capillary blood using an Accu-Chek Active glucometer with standardized test strips. Hormonal blood tests including the determination of immunoreactive insulin and C-peptide levels were performed by enhanced chemiluminescence on a COBAS 6000 analyzer (Roche Diagnostics, IN, USA). Based on the data obtained, the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

Table 1. Age range of patients in the examined groups, *n* (%)

Таблица 1. Возрастной диапазон пациентов обследованных групп, абс. (%)

Indicator	EGRF and EG	CG
Total patients examined	212	60
20–25 years	58 (27.5)	2 (3.33)
26–35 years	80 (37.5)	35 (58.33)
36–45 years	74 (35)	22 (36.67)

(HOMA-IR) index (homeostasis model assessment) was calculated using the following equation:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{IRI} \cdot \text{GI}}{22.5} \quad [5],$$

where IRI is the immunoreactive insulin (mU/m) and GI is glucose (mmol/L).

Insulin resistance was diagnosed when the HOMA-IR index was > 2.77 [6].

To assess the possible effect of the psychological characteristics of an individual on T2DM development, we used data from questionnaires used in the annual examination of military personnel, including an individual typological questionnaire + / -1 developed by Sobchik, consisting of 91 questions, with the completion time of 30 min. In the assessment of the military personnel, three parameters were identified and evaluated separately, namely, "disadaptation," "aggression," and "depression" [7]. The questionnaire developed by Oryol enables determining the propensity for positive deviant behavior (PDB). It represents a set of specialized psychodiagnostic scales aimed at determining the readiness (inclination) to implement certain forms of deviant behavior. The questionnaire scales are divided into informative and service. In the assessment of military personnel, "nonconformism," "aggressiveness," and "desirability" scales were used [8]. The "volitional

self-control" questionnaire developed by Zverkov and Eidman aimed at self-evaluation of the development of volitional regulation, which is understood (in the most general form) as a measure of controlling one's behavior in various situations, i.e., the ability to control consciously one's actions, states, and impulses. The "volitional self-control" questionnaire contains 30 items, including 24 working items and 6 camouflage items. Subscale 1 characterizes the available conscious mobilization energy potential for completing an action, and subscale 2 indicates the level of voluntary control of emotional reactions and states. In terms of traditional volitional personality traits, subscale 1 was named "perseverance," and subscale 2 was named "self-control" [9].

To assess physical activity, a motor activity questionnaire (ODA23+) was used, which revealed that all participants had moderate physical activity, without a statistically significant difference between them. Then, carbohydrate metabolism was assessed after 3 years. The study design is presented in Figure 1.

Data were statistically analyzed using Statistica 10.0 and SPSS Statistics 17.0. Summary spreadsheets were formed based on formalized survey maps in Microsoft Excel. To examine the correlations between indicators, the Spearman rank test was used; the correlation coefficients (ρ) and significance level (p) were calculated. Differences between

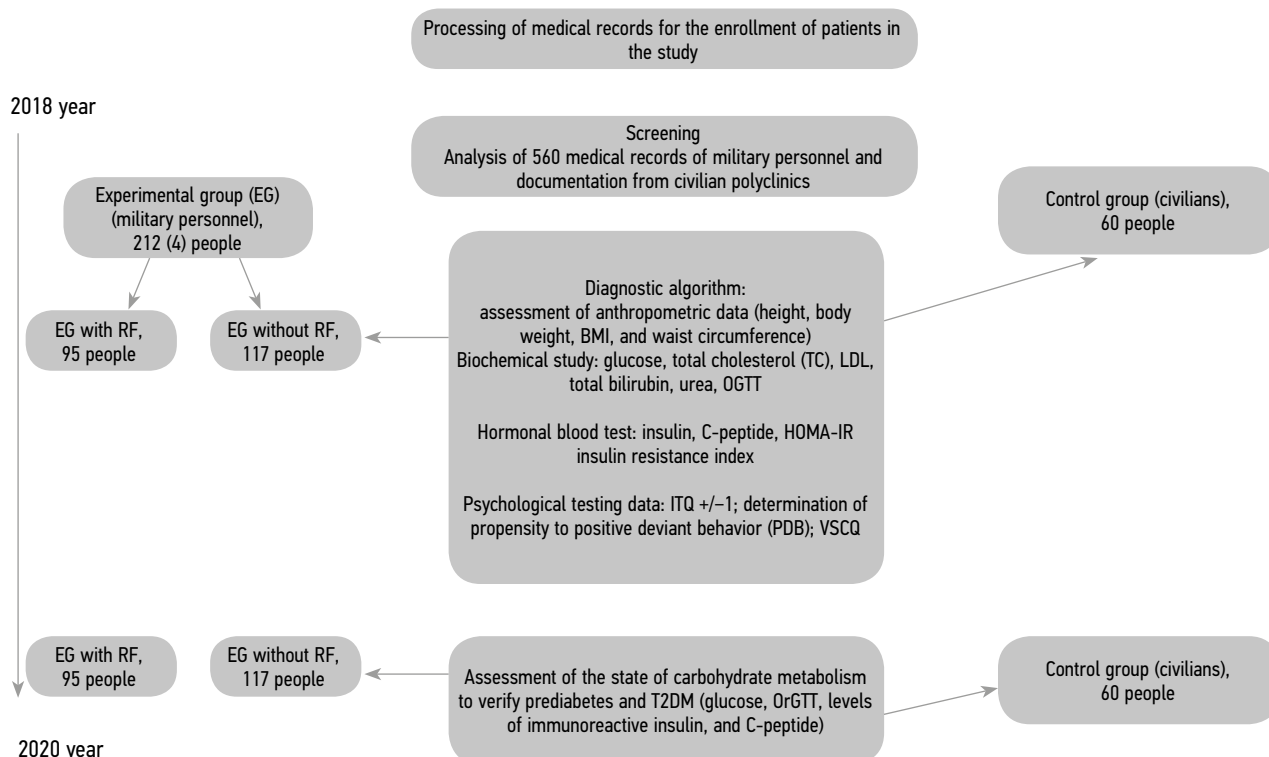


Figure. Study design. FR — risk factors; LDL — low-density lipoproteins; OGTT — oral glucose tolerance test; VSK — questionnaire "Volitional self-control"; OGTT — oral glucose tolerance test

Рисунок. Дизайн исследования. ФР — факторы риска; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест; ВСК — опросник "Волевой самоконтроль"; ОГТТ — оральные глюкозотолерантные тесты

groups were examined using the Mann–Whitney *U*-test. A significance level of $p = 0.05$ was adopted. Prognostic assessment of indicators was performed using receiver operating characteristic (ROC) analysis, and their sensitivity and specificity were calculated. To obtain a mathematical model for calculating the T2DM risk, binary logistic regression was used. The results obtained are presented as $Me [X_{min}; X_{max}]$, where Me is the median of parameter analyzed, and $[X_{min}; X_{max}]$ is the sample range.

RESULTS AND DISCUSSION

Normal glucose levels were registered in 168 patients, and borderline glucose levels (5.5–6.1 mmol/L) were noted in 46 participants who required OGTT [10]. Two participants had T2DM; therefore, they were withdrawn from the study. In the OGTT, 44 patients had impaired fasting glycemia.

Overweight was detected in 52 patients in the EG and 46 in the EGRF. In addition, 27 patients in the EG and 46 in the EGRF were diagnosed with grade I obesity. In the rest ($n = 41$) of the participants, body weight and BMI were within the reference values. The average WC index values were 100.5 and 99.2 cm and the median values were 99 and 98 cm in the EGRF and EG, respectively. In the EG, the median cholesterol level was 4.8 mmol/L, with minimum and maximum values of 2.3 and 6 mmol/L, respectively. In the EGRF, the median cholesterol level was 5 mmol/L, with minimum and maximum values of 2.3 and 8.1 mmol/L, respectively. In the EG, the median LDL value was 2.44 mmol/L, with minimum and maximum values of 1.64 and 2.98 mmol/L, respectively. In the EGRF, the median LDL level was 2.98 mmol/L, and the minimum and maximum

values were 1.64 and 4.5 mmol/L, respectively. In the EG, the median urea level was 6.1 mmol/L, which ranged from 3.4 to 8.7 mmol/L. In the EGRF, the median urea level was 6.2 mmol/L, and the minimum and maximum values were 3.4 and 8.7 mmol/L, respectively.

The insulin level in the EGRF exceeded those in the EG and CG (median 12.20 vs 8.35 vs 5.15 μ U/mL, respectively, $p < 0.0001$). The HOMA-IR index also differed statistically significantly in the EGRF and exceeded those in the EG and CG (median 2.77 vs 1.94 vs 1.12, respectively, $p < 0.0001$). The glucose level in the EGRF exceeded those in the EG and CG (median 5.5 vs 5.2 vs 4.6 μ U/mL, respectively, $p < 0.0001$).

Moreover, participants with obvious disorders of carbohydrate metabolism, that is, with a fasting blood glucose level >6.1 mmol/L, were not included in the study.

Based on the above data and the increased fasting blood serum level of insulin, i.e., higher insulin resistance indices in military personnel than in CG, military labor factors were found to influence significantly the development of insulin resistance and the determination of carbohydrate metabolism disorders.

The outcomes of participants with prediabetes and T2DM after 3 years are presented in Table 2. Moreover, in the CG, prediabetes was detected in two patients, and T2DM was found in one patient, which was slightly lower than that in EG and EGRF.

The results of a psychological examination according to the PDB questionnaire ("aggressiveness" scale) and the "volitional self-control" questionnaire are presented in Table 3.

Table 2. Outcome of subjects with prediabetes and DM2, people
Таблица 2. Исход участников эксперимента в предиабет и СД2, чел.

Examination	EG		EGRF		CG	
	Euglycemia		Prediabetes		Euglycemia	
Initial	117		44		60	
	Prediabetes	T2DM	Prediabetes	T2DM	Prediabetes	T2DM
After 3 years	8	2	36	8	2	1

Table 3. Psychological examination data in all groups, points ($Me [X_{min}; X_{max}]$)
Таблица 3. Данные психологического обследования во всех группах, балл ($Me [X_{min}; X_{max}]$)

Indicator	EG	EGRF	CG
Scale "A": aggressiveness	4 [2; 7]*	5 [1; 9]*#	3 [2; 3]
Questionnaire "B": volitional self-control	4 [2; 6]*	4 [1; 7]*#	8 [6; 9]

* — difference between EG, EGRF, and CG; # — difference between EG and EGRF, $p < 0.0001$.

In stage 2, in the EG and EGRF, a possible correlation between the obtained indicators at the initial stage and T2DM detection after 3 years of follow-up was investigated. In this case, only statistically significant correlations were considered. A statistically significant negative correlation of moderate strength in the examined groups was registered between the level of fasting blood glucose and parameters of volitional self-control questionnaire ($\rho = -0.601$; $p = 0.0003$). The same but positive relationship was noted between body weight (including BMI) and the "aggressiveness" scale of the PDB questionnaire ($\rho = 0.603$; $p < 0.05$). Moreover, a positive correlation of average strength was found between BMI and "working capacity" ($\rho = 0.490$; $p < 0.05$). A high "depression" score was statistically significantly ($p < 0.05$) associated ($\rho > 0.5$) with elevated cholesterol levels. In addition, the relationship between age, BMI, insulin, HOMA-IR index, and psychological examination indicators and the emergence of carbohydrate metabolism disorders was assessed (Table 4).

In addition, a statistically significant positive correlation of moderate strength was found between older (aged 36–45 years) servicemen and occurrence of pathology in 3 years ($\rho = 0.470$; $p < 0.05$) and between anthropometric data, insulin resistance indicators, and psychological state of the servicemen. The older the age, the higher the BMI, WC, and insulin resistance index and the higher the PDB score on the aggressiveness scale; however, the lower the level

on the volitional self-control questionnaire, the higher the probability of T2DM development in the next 3 years.

Positive statistically significant correlations of moderate strength were noted between BMI and diabetes onset ($\rho = 0.540$; $p < 0.05$). WC also correlated positively with the occurrence of carbohydrate metabolism disorders ($\rho = 0.611$; $p < 0.05$). The insulin level and HOMA-IR index positively, statistically, and significantly correlated with T2DM development in the EGs ($\rho = 0.606$ and $\rho = 0.589$, respectively, $p < 0.05$). Psychological examination according to the PDB questionnaire (aggressiveness scale) showed a positive correlation of moderate strength ($\rho = 0.627$; $p < 0.05$). In addition, the volitional self-control questionnaire score revealed a negative correlation of moderate strength ($\rho = -0.601$; $p < 0.05$) with T2DM development in 3 years of follow-up. When examining the relationship between fasting blood glucose levels and diabetes onset, only a weak correlation was detected, with a coefficient of 0.213 ($p > 0.05$). Correlations were also tested with other indicators.

To study the predictive value of the above indicators that contribute to T2DM development in military personnel, an ROC analysis was performed. The analysis included only age, BMI, WC, insulin resistance index, and psychological examination indicators according to the volitional self-control questionnaire and PDB questionnaire (aggressiveness scale) because the correlation coefficients between them and T2DM development were the highest (Table 5).

Table 4. Statistically significant ($p < 0.05$) correlation coefficients between the indicators of stage 1 and the occurrence of DM2 in military personnel after 3 years

Таблица 4. Статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляций между показателями первого этапа и возникновением сахарного диабета 2-го типа (СД2) у военнослужащих через 3 года

Indicator	Age	BMI	WC	Insulin	HOMA-IR index	Aggressiveness	Volitional self-control
Development of T2DM after 3 years	0.470	0.540	0.611	0.606	0.589	0.627	-0.601

Table 5. ROC analysis of the summarized data

Таблица 5. Итоговые данные ROC-анализа

Indicator	Sensitivity, %	Specificity, %	Area under the curve, c.u.	Cutoff point
Age	75	79.4	0.879	37.5
BMI	91.2	33.8	0.938	30.5
Waist circumference	83.3	98.5	0.993	104.0
HOMA-IR index	91.7	94.1	0.976	5.46
PDB "Aggressiveness" scale	90.3	32.1	0.812	2.5
"Volitional self-control" questionnaire	83.3	20.6	0.963	2.5

The quality of the mathematical model for assessing T2DM risk was determined by the area under the characteristic curve, and the model quality was considered “very good” with values ranging from 0.8 to 0.9 [11]. For all indicators that demonstrated medium and moderate correlations with T2DM development, the area under the characteristic curve was > 0.8 , which indicates the high quality of the proposed mathematical model.

In relation to T2DM development in 3 years, the age of military personnel at a cutoff point of 37.5 years had sensitivity and specificity of 75% and 79.4%, respectively. For BMI in the study group, the cutoff point was 30.5 kg/m² with sensitivity and specificity of 91.2% and 33.8%, respectively. The highest sensitivity and specificity were demonstrated by indicators such as WC and HOMA-IR index. For WC, the cutoff point was 104 cm, with sensitivity and specificity of 83.3% and 98.5%, respectively. As a prognostic criterion for T2DM development in military personnel, the cutoff HOMA-IR index was 5.46, with sensitivity and specificity of 91.7% and 94.1%, respectively (Table 5).

The scores on the aggressiveness scale of the PDB psychological questionnaire and volitional self-control questionnaire showed a high sensitivity of 90.3% and 83.3%, respectively, but relatively low specificity of 32.1% and 20.6%. The cutoff point was the same for both indicators, which was 2.5 points.

Based on the ROC analysis results, indicators such as older age (aged 36–45 years), BMI, WC, HOMA-IR index, and psychological examination results using the volitional self-control questionnaire and aggressiveness scale of the PDB questionnaire can be used to predict with high accuracy T2DM development in contract military personnel.

Binary logistic regression was used to predict T2DM development in 3 years for each serviceman based on age, BMI, WC, HOMA-IR index, volitional self-control psychological questionnaire, and aggressiveness scale of the PDB questionnaire. Thus, a stepwise regression analysis was performed with the forced inclusion of these indicators of T2DM development. The model with the highest sensitivity, specificity, and negative and positive predictive value of psychological examination result was chosen. After the analysis, a regression equation was obtained, which included all of the above indicators.

Thus, the following equation was obtained to calculate T2DM development in 3 years in military personnel with a WC of ≥ 94 cm:

$$DP = 1/(1 + 2.72^{-(0.102 \cdot \text{Age} + 0.025 \cdot \text{BMI} + 0.493 \cdot \text{WC} + 3.475 \cdot \text{HOMA} + 8.896 \cdot A - 2.5 \cdot \text{VSC} - 114.88)}),$$

where DP is the probability of T2DM development in 3 years; age for a particular serviceman, years; BMI, kg/m²; WC, cm; HOMA, HOMA-IR index; A, aggressiveness scale score in

the PDB psychological questionnaire of 1–10 points; VSC, volitional self-control psychological questionnaire score of 1–10 points.

After entering the data of a specific serviceman and solving the equation, the probability of T2DM development in 3 years can be determined. Thus, using the binary logistic regression method, a mathematical model was obtained to assess the probability of T2DM development in military personnel with WC of ≥ 94 cm, which included indicators obtained during their annual in-depth medical examination. This model had sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive value of 95%, 91%, 89.2%, and 87%, respectively. These data indicated that the mathematical model is sufficiently accurate.

In general, a mathematical model for the probability of T2DM development in young military personnel with WC of ≥ 94 cm was developed and proposed. In stage 1, according to the results presented in Table 3, the levels of immunoreactive insulin and HOMA-IR index showed statistically significant differences in the groups of military personnel and persons of common professions. According to the psychological examination, the military personnel were characterized by more pronounced emotional tension than the CG because of the peculiarities of military labor, which are associated with intense long-term psychological stress, high cost of error and decision-making, and adverse environmental factors.

Stage 2 included a search for possible correlations between the results obtained in stage 1 and the detection of T2DM after 3 years. A statistically significant positive correlation of moderate strength was detected between older (age 36–45 years) military personnel and T2DM occurrence in 3 years. Positive statistically significant correlations of moderate strength were found between the BMI of military personnel and T2DM occurrence ($p = 0.545$; $p < 0.05$). The WC in the study group correlated positively with the occurrence of carbohydrate metabolism disorders (T2DM) during 3 years of follow-up ($p = 0.606$; $p < 0.05$). This anthropometric parameter enables us to characterize the severity of visceral obesity, which, according to the results of numerous studies, is one of the most important criteria for a metabolically unhealthy phenotype [12, 13]. Insulin levels and HOMA-IR index were statistically, significantly, and positively correlated with T2DM development in servicemen ($p = 0.606$ and $p = 0.589$, respectively; $p < 0.05$). The significance of the HOMA-IR index as a marker of insulin resistance and a risk factor of T2DM was confirmed by Tang et al. [14]. The results of the aggressiveness scale of the PDB psychological questionnaire and volitional self-control questionnaire showed a high sensitivity (90.3% and 83.3%, respectively), but relatively low specificity (32.1% and 20.6% respectively).

In accordance with modern concepts, pronounced anxiety, stress, and lability of the nervous system are significant factors in the development of carbohydrate metabolism disorders. Pathophysiological disorders that occur during stress can be characterized as a series of neuroendocrine changes in the hypothalamus–pituitary zone, leading to changes in the reticular–limbic system and the cerebral cortex. Stress and excessive nervous reactivity are characterized by neurohypophysis and autonomic nervous system disorders with a predominance of sympathetic influences [15]. Further, the adenohypophysis is activated, stimulating the synthesis of glucocorticoids (cortisol) and somatostatin and reducing the generation of opioids (serotonin) and gonadotropic hormones (prolactin, testosterone, etc.). This causes an imbalance of regulators of intracellular processes (cyclic adenosine monophosphate and cyclic guanosine monophosphate) and arachidonic acid metabolites. Cortisol is the main glucocorticoid hormone, and its activity increases sharply during stress [16, 17]. The significance of this factor is indirectly proved by the higher frequency of detection of metabolic syndrome components and insulin resistance in individuals exposed to pronounced psychoemotional influences. Thus, in a study published in *BioMed Central*, which enrolled participants of the operation Desert Storm ($n = 253$ veterans) who suffered from post-traumatic stress disorder, the incidence of the detected metabolic syndrome was two times higher than the average values of the corresponding age group [18]. Similar data were provided by the US National Institute for Occupational Safety and Health. The incidence of metabolic syndrome in a group of 115 police officers with established post-traumatic stress disorder was three times higher than the average values in the corresponding age groups [19]. According to Russian studies, compared with people of ordinary professions comparable in age, military personnel, as representatives of a hazardous occupation, had a significantly higher incidence of metabolic syndrome because of excessive exposure to psychoemotional stress [4].

Currently, many scales are used to assess T2DM risk. Our study, in general, is a continuation of the largest Russian study DIARISK that focused on the development of the first Russian risk calculator for prediabetes and T2DM, according to which the most significant factors were age ≥ 52 years for women and age ≥ 59 years for men; BMI ≥ 31 ; WC ≥ 100 cm in women and WC ≥ 112 cm in men; for T2DM, age ≥ 52 years in women and age ≥ 59 years in men, BMI ≥ 31 kg/m²; elevated fasting blood glucose levels;

WC/hip circumference ratio ≥ 0.85 in women and ≥ 0.92 in men; and arterial hypertension. The sensitivity and specificity of the constructed logistic regression model for T2DM are high, with 83.9% and 76.8%, respectively, which is lower than these indicators for our model. A significant difference in our study was the selection of only those individuals who had WC ≥ 94 cm, which predetermined a higher frequency of carbohydrate metabolism disorders and a younger age of military personnel in whom they were detected after 3 years. This confirms the high predictive value of WC ≥ 94 cm as a predictor of metabolic and cardiovascular diseases. In addition, the lower sensitivity and specificity of conventional prognostic models were probably associated with the use of biochemical parameters in our equation (insulin level and HOMA-IR index), which reflect very accurately the level of insulin resistance and are independently significant predictors of T2DM [20]. Moreover, the most important result of the study should be the contribution of psychoemotional stress and neuropsychological characteristics to the development of carbohydrate metabolism disorders in military personnel, which must be taken into account when creating predictive models for this cohort [21]. The mathematical model obtained can contribute to the prevention and early detection of T2DM in personnel with hazardous employment.

CONCLUSIONS

1. The indicators with the greatest influence on T2DM development include older age (36–45 years), BMI, WC, HOMA-IR index, and psychological examination indicators (PDB aggressiveness scale and volitional self-control questionnaire).

2. A mathematical model has been developed for assessing the probability of T2DM development using the binary logistic regression method. The use of the proposed model will enable prediction of T2DM development in military personnel with WC of ≥ 94 cm in 3 years, which will allow identifying a risk group among them that require a set of preventive measures (diet, work and rest regimen, additional physical exercises, weight loss) and additional control by the medical service of the military unit (hospitalization for more in-depth diagnostics). These measures were assumed to prevent T2DM development in this cohort of military personnel.

3. The mathematical model developed has sensitivity, specificity, negative predictive value, and positive predictive value of 95%, 91%, 89.2%, and 87%, respectively.

REFERENCES

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144–159. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM9686
2. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM2004116-17
3. Kryukov EV, Frolov DV, Kulikov AG, et al. New approaches to the rehabilitation of patients with diabetic angiopathy of the lower extremities. *Military medical journal*. 2020;341(1):38–44. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ82246
4. Kushnareva YuB, Patsenko MB, Oynotkinova OSh. Degree of manifestation of metabolic syndrome and of lipid metabolism disorders in people in hazardous occupations. *Disaster medicine*. 2016;(2):19–21. (In Russ.).
5. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–419. DOI: 10.1007/BF00280883
6. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC endocrine disorders*. 2013;13:47. DOI: 10.1186/1472-6823-13-47
7. Sobchik LN. *Individual'no-tipologicheskii oprosnik: prakticheskoe rukovodstvo k traditsionnomu i komp'yuternomu variantam testa*. Moscow: Borges, 2010. 60 p. (In Russ.).
8. Fetinskin NP, Kozlov VV, Manuilov GM. *Sotsial'no-psikhologicheskaya diagnostika razvitiya lichnosti i malykh grupp*. Moscow: Izdatel'stvo Instituta Psikhoterapii, 2002. 339 p. (In Russ.).
9. Anufriev AF, Barabanshchikova TA, Ryzhkova AN. *Psikhologicheskie metodiki izucheniya lichnosti. Praktikum*. Moscow: Os'-89, 2008. 303 p. (In Russ.).
10. Phillips PJ. Oral glucose tolerance testing. *Australian Family Physician*. 2012;41(6):391–393.
11. Trukhacheva NV. *Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2013. 384 p. (In Russ.).
12. Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(7):616–627. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30110-8
13. Salukhov VV, Ilinskii NS, Vasil'ev EV, et al. Possibilities of metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with grade 1 alimentary obesity. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(1):15–25. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM9292
14. Tang Q, Li X, Song P, Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov Ther*. 2015;9(6):380–385. DOI: 10.5582/ddt.2015.01207
15. Apchel VJa, Tsygan VN. *Stress i stressoustoichivost' cheloveka*. Saint Petersburg: RMMA, 1999. 86 p. (In Russ.).
16. Isachenkova OA. The role of stress in diabetes mellitus pathogenesis and its complications, possible ways of developing and correction methods. *Medical Almanac*. 2008;(3):178–181. (In Russ.).
17. Dergunov AV, Romanov KV, Apchel VJa, Dergunov AA. State of the hypothalamic-pituitary-adrenal systems in the course of professional adaptation of military men. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2009;(2):59–61. (In Russ.).
18. Heppner PS, Crawford EF, Haji UA, et al. The association of posttraumatic stress disorder and metabolic syndrome: a study of increased health risk in veterans. *BMC medicine*. 2009;7:1. DOI: 10.1186/1741-7015-7-1
19. Hartley TA, Sarkisian K, Violanti JM, et al. PTSD Symptoms Among Police Officers: Associations With Frequency, Recency, And Types Of Traumatic Events. *Int J Emerg Ment Health*. 2013;15(4):241–253.
20. Shestakova MV, Kolbin AS, Galstyan GR, et al. «DIARISK» — the first national prediabetes and diabetes mellitus type 2 risk calculator. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):404–411. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM12570
21. Stepanenko IA, Salukhov VV, Kitsyshin VP, et al. Neurotic disturbances and testosterone production in young healthy male. *Medline.ru*. 2018;19:1143–1154. (In Russ.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахарный диабет. 2018. Т. 21, № 3. С. 144–159. DOI: 10.14341/DM9686
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2. С. 104–112. DOI: 10.14341/DM2004116-17
3. Крюков Е.В., Фролов Д.В., Куликов А.Г., и др. Новые подходы к реабилитации пациентов с диабетической ангиопатией нижних

конечностей // Военно-медицинский журнал. 2020. Т. 341, № 1. С. 38–44. DOI: 10.17816/RMMJ82246

4. Кушнарева Ю.Б., Паченко М.Б., Ойроткинова О.Ш. Степень выраженности метаболического синдрома и нарушений липидного обмена у лиц опасных профессий // Медицина Катастроф. 2016. № 2. С. 19–21.

5. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. 1985. Vol. 28. P. 412–419. DOI: 10.1007/BF00280883

6. Gayoso-Diz P., Otero-González A., Rodriguez-Alvarez M.X., et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study // BMC endocrine disorders. 2013. Vol. 13. P. 47. DOI: 10.1186/1472-6823-13-47

7. Собчик Л.Н. Индивидуально-типологический опросник: практическое руководство к традиционному и компьютерному вариантам теста. Москва: Боргес, 2010. 60 с.

8. Фетинский Н.П., Козлов В.В., Мануйлов Г.М. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп. Москва: Издательство Института Психотерапии, 2002. 339 с.

9. Ануфриев А.Ф., Барабанщикова Т.А., Рыжкова А.Н. Психологические методики изучения личности. Практикум. Москва: Ось-89, 2008. 303 с.

10. Phillips P.J. Oral glucose tolerance testing // Australian Family Physician. 2012. Vol. 41, No. 6. P. 391–393.

11. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 384 с.

12. Stefan N. Causes, consequences, and treatment of metabolically unhealthy fat distribution // Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. Vol. 8, No. 7. P. 616–627. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30110-8

13. Салухов В.В., Ильинский Н.С., Васильев Е.В., и др. Возможности метаболической хирургии в лечении сахарного диабета

2 типа у больных с алиментарным ожирением 1 степени // Сахарный диабет. 2018. Т. 21, № 1. С. 15–25. DOI: 10.14341/DM9292

14. Tang Q., Li X., Song P., Xu L. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future // Drug Discov Ther. 2015. Vol. 9, No. 6. P. 380–385. DOI: 10.5582/ddt.2015.01207

15. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стрессоустойчивость человека. Санкт-Петербург: ВМА, 1999. 86 с.

16. Исаichenкова О.А. Роль стресса в патогенезе сахарного диабета и его осложнений, возможные механизмы развития и методы коррекции // Медицинский альманах. 2008. № 3. С. 178–181.

17. Дергунов А.В., Романов К.В., Апчел В.Я., Дергунов А.А. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в процессе профессиональной адаптации военнослужащих // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2009. № 2. С. 59–61.

18. Heppner P.S., Crawford E.F., Haji U.A., et al. The association of posttraumatic stress disorder and metabolic syndrome: a study of increased health risk in veterans // BMC medicine. 2009. Vol. 7. ID 1. DOI: 10.1186/1741-7015-7-1

19. Hartley T.A., Sarkisian K., Violanti J.M., et al. PTSD Symptoms Among Police Officers: Associations With Frequency, Recency, And Types Of Traumatic Events // Int J Emerg Ment Health. 2013. Vol. 15, No. 4. P. 241–253.

20. Шестакова М.В., Колбин А.С., Галстян Г.Р., и др. «ДИАРИСК» — первый отечественный калькулятор риска пре-диабета и сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. 2020. Т. 23, № 5. С. 404–411. DOI: 10.14341/DM12570

21. Степаненко И.А., Салухов В.В., Кицышин В.П., и др. Невротические расстройства и продукция тестостерона у молодых здоровых лиц мужского пола // Medline.ru. 2018. Т. 19. С. 1143–1154.

AUTHORS INFO

***Kirill V. Petrankov**, graduate student ;
e-mail: petrnakovk@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7244-4303;
eLibrary SPIN: 7775-3011

Vladimir V. Salukhov, doctor of medical sciences;
e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941;
eLibrary SPIN: 4531-6011

Maxim I. Pugachev, candidate of medical sciences;
e-mail: kenig.max@mail.ru; eLibrary SPIN: 1549-6552

ОБ АВТОРАХ

***Кирилл Владимирович Петранков**, аспирант;
e-mail: petrnakovk@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7244-4303;
eLibrary SPIN: 7775-3011

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941;
eLibrary SPIN: 4531-6011

Максим Игоревич Пугачев, кандидат медицинских наук;
e-mail: kenig.max@mail.ru; eLibrary SPIN: 1549-6552

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Larisa M. Dobrovolskaya, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: larisadobrovskaja@mail.ru; eLibrary SPIN: 4291-4179

Anna V. Alexandrova, clinical resident; e-mail: annasherrington1@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8271-4186

Darya A. Shipilova, candidate of medical sciences; e-mail: dashuta_shipilova@mail.ru; eLibrary SPIN: 5781-6153

Pavel A. Livarsky, cadet; e-mail: livarsly.98@gmail.com; eLibrary SPIN: 1080-4234

Лариса Михайловна Добровольская, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: larisadobrovskaja@mail.ru; eLibrary SPIN: 4291-4179

Анна Вениаминовна Александрова, клинический ординатор; e-mail: annasherrington1@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8271-4186

Дарья Алексеевна Шипилова, кандидат медицинских наук; e-mail: dashuta_shipilova@mail.ru; eLibrary SPIN: 5781-6153

Павел Алексеевич Ливарский, курсант; e-mail: livarsly.98@gmail.com; eLibrary SPIN: 1080-4234

УДК 614.442+616-036.22-039.41

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106464>

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ COVID-19 В ОРГАНИЗОВАННЫХ ВОИНСКИХ КОЛЛЕКТИВАХ РАЗНОГО ТИПА

А.Н. Горенчук², С.Д. Жоголев¹, А.А. Кузин¹, П.В. Куликов¹, К.Д. Жоголев¹,
А.Е. Устинов², Р.Ю. Кузнецова¹

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² 985-й Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. На фоне глобального распространения нового коронавируса SARS-CoV-2 профилактика инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи приобрела в Вооруженных силах первоочередное значение. Разработка эффективных мер профилактики COVID-19 требует учета особенностей военной службы и быта в связи с невозможностью соблюдения в организованных воинских коллективах требований режима локдауна, вводимого на пике заболеваемости системой гражданского здравоохранения. Изучены характеристики заболеваемости COVID-19 военнослужащих Западного военного округа в организованных воинских коллективах в зависимости от условий учебно-боевой деятельности и особенностей военной службы. Установлено, что динамика заболеваемости COVID-19 военнослужащих Западного военного округа в 2020–2021 гг. носила волнообразный характер и включала четыре эпидемических подъема, совпадавших с эпидемическими волнами среди гражданского населения. При этом с апреля по декабрь 2020 г. уровень заболеваемости военнослужащих был значительно выше, чем населения региона, а с января по декабрь 2021 г. на фоне массовой вакцинации военнослужащих против COVID-19 уровень заболеваемости военнослужащих стал в 2 раза ниже, чем гражданского населения. Эффективность противоэпидемических мероприятий в очагах групповой заболеваемости существенно повысилась. Среднее число больных в эпидемическом очаге снизилось на 46,3%, средняя продолжительность очага сократилась на 12,4%, удельный вес групповой заболеваемости в структуре общей заболеваемости COVID-19 снизился на 19,8%. Показано, что эффективность противоэпидемических (профилактических) мероприятий и уровень заболеваемости COVID-19 в различных типах воинских коллективов зависит от условий прохождения военной службы и особенностей повседневной деятельности. Наибольшую эпидемиологическую значимость в связи с высоким эпидемическим потенциалом COVID-19 представляли воинские части постоянной готовности, медицинские и военные образовательные организации.

Ключевые слова: военнослужащие; заболеваемость; индекс очаговости; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; типы коллективов; эпидемиологическая значимость; эпидемические очаги; противоэпидемические мероприятия.

Как цитировать:

Горенчук А.Н., Жоголев С.Д., Кузин А.А., Куликов П.В., Жоголев К.Д., Устинов А.Е., Кузнецова Р.Ю. Анализ заболеваемости COVID-19 в организованных воинских коллективах разного типа // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 289–297. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106464>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106464>

ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF COVID-19 IN ORGANIZED MILITARY COLLECTIVES OF VARIOUS TYPES

A.N. Gorenchuk², S.D. Zhogolev¹, A.A. Kuzin¹, P.V. Kulikov¹, K.D. Zhogolev¹,
A.E. Ustinov², R.Yu. Kuznetsova¹

¹ Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² 985 Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Ministry of Defense of Russia, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Against the background of the global spread of the new SARS-CoV-2 coronavirus, the prevention of infections with airborne mechanisms of transmission has become a priority in the Armed Forces. The development of effective COVID-19 prevention measures requires consideration of the peculiarities of military service and everyday life due to the inability of organized military collectives to comply with the requirements of the lockdown regime introduced at the peak of morbidity by the civilian health system. The patterns of incidence of COVID-19 in military personnel of the Western Military District in organized military collectives were studied in relation to the conditions of training and combat activities and the characteristics of military service. It was found that the dynamics of the incidence of COVID-19 among military personnel of the Western Military District in 2020–2021 exhibited a wave-like character and included four epidemic rises that coincided with epidemic waves among the civilian population. At the same time, from April to December 2020, the morbidity rate in military personnel was significantly higher than that in the general population, and from January to December 2021 against the background of mass vaccination of military personnel against COVID-19, the incidence rate in military personnel decreased by 50% relative to that in the general population. The effectiveness of anti-epidemic measures has increased significantly in recent months. The average number of patients in the epidemic outbreak decreased by 46.3%, the average duration of the outbreak decreased by 12.4%, and the proportion of group morbidity in the structure of the overall incidence of COVID-19 decreased by 19.8%. It is shown that the incidence of COVID-19 in various types of military collectives depends on the conditions of military service and the specifics of daily activities. The highest epidemiological significance of COVID-19 was detected in military units of constant readiness, as well as in medical and military educational organizations.

Keyword: military personnel; morbidity; focality index; new coronavirus infection; COVID-19; types of collectives; epidemiological significance; epidemic foci; anti-epidemic measures.

To cite this article:

Gorenchuk AN, Zhogolev SD, Kuzin AA, Kulikov PV, Zhogolev KD, Ustinov AE, Kuznetsova RYu. Analysis of the incidence of COVID-19 in organized military collectives of various types. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):289–297. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106464>

ВВЕДЕНИЕ

Об актуальности респираторных инфекций для организованных воинских коллективов свидетельствует множество как российских, так и зарубежных исследований [1–3]. С появлением и глобальным распространением нового коронавируса SARS-CoV-2 профилактика инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи приобрела в Вооруженных силах развитых стран первоочередное значение [4–6].

Такие меры неспецифической профилактики COVID-19, как раннее выявление и изоляция инфицированных лиц и бессимптомных носителей, соблюдение правил личной гигиены, использование средств индивидуальной защиты и проведение дезинфекционных мероприятий, введены в Вооруженных силах Российской Федерации с появлением на территории нашей страны первых случаев новой коронавирусной инфекции. Однако введение режима самоизоляции, соблюдение дистанцирования 1,5–2 м, переход на удаленный режим работы, социальное разобщение (локдаун) и ряд других мероприятий, предписанных нормативными документами, в условиях повседневного быта военнослужащих чаще всего невыполнимы [5–8]. Основные усилия военных медиков были направлены на недопущение заноса инфекции на территорию воинских частей и скорейшую локализацию эпидемических очагов COVID-19 [7, 9].

Воинские коллективы различного типа отличаются по специфике их деятельности и учебно-боевой подготовки, возрастному составу, условиям комплектования, сроку службы, интенсивности «перемешивания» личного состава, скученности размещения и другим факторам, влияющим на уровень заболеваемости коронавирусной инфекцией [1, 2, 10]. Эти особенности следует учитывать при разработке мер профилактики COVID-19 в организованных коллективах различного типа [11, 12].

Цель исследования — проанализировать заболеваемость COVID-19 среди военнослужащих Западного военного округа в организованных воинских коллективах в зависимости от условий учебно-боевой деятельности и особенностей военной службы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Динамика заболеваемости COVID-19 военнослужащих Западного военного округа была проанализирована по данным официальных отчетов воинских частей и организаций Минобороны России о состоянии здоровья личного состава по формам 3/мед, 1/мед, экстренных извещений о выявлении инфекционного заболевания по форме 058у за период с 1 марта 2020 г. по 31 декабря 2021 г.

Для проведения ретроспективного эпидемиологического анализа обобщенные сведения были сформированы в электронные базы данных официального учета заболеваемости с использованием персонального компьютера

в операционной системе Windows 7 и программы Microsoft Excel из пакета прикладных программ Microsoft Office 2016.

В зависимости от условий учебно-боевой деятельности и особенностей военной службы организованные воинские коллективы были разделены на шесть типов: военные образовательные организации высшего образования (военные училища и вузы), военные образовательные организации детского образования — нахимовские, суворовские и кадетские училища, школы одаренных детей при вузах, пансионаты воспитанниц (детские образовательные учреждения), учебные центры (центры подготовки младших специалистов для войскового звена), воинские части постоянной готовности, медицинские организации, прочие организации Минобороны России.

Математико-статистическую обработку данных проводили с использованием методов непараметрического анализа с помощью модуля «Анализ данных» программы Microsoft Excel 2016 и модуля «Анализ» программы Statistica 10.0.

Количественные данные описывали с помощью арифметического среднего (M) и 95% доверительного интервала (ДИ). Сравнение данных проводилось с применением

критерия Стьюдента ($t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{s^2}{n_1} + \frac{s^2}{n_2}}}$), а также критерия

Краскела – Уоллиса ($H = \frac{12}{N(N+1)} D$) и критерия χ^2

($\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$) путем сравнения H с критическим значе-

нием χ^2 в зависимости от степеней свободы [13].

Эпидемиологическую значимость различных типов эпидемических очагов оценивали по суммарным рангам показателей, полученных в ходе эпидемиологического анализа [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика заболеваемости COVID-19 в войсках округа носила волнообразный характер, совпадавший по срокам с эпидемическими волнами заболеваемости среди гражданского населения (рис. 1). По структуре и характеру динамики внутри каждой из волн имелись значимые отличия, обусловленные особенностями организации и быта воинских коллективов.

Первая волна COVID-19 наблюдалась в период с марта по сентябрь 2020 г. Резкий подъем заболеваемости в апреле 2020 г. был обусловлен массовым внедрением лабораторных методов исследований в период подготовки к Параду Победы. Результаты исследований позволяют предположить, что COVID-19 проник в воинские части и организации Минобороны России в марте или даже в феврале 2020 г. Вторая волна характеризовалась резким подъемом заболеваемости (в 3 раза) в октябре

2020 г., продолжавшимся до декабря 2020 г., после чего последовало столь же выраженное снижение заболеваемости в январе 2021 г. Заболеваемость в октябре–декабре 2020 г. была наибольшей за период наблюдений. Динамика заболеваемости COVID-19 в период третьей волны была менее выражена, а продолжительность заметно сократилась. Значение показателей заболеваемости в августе и сентябре 2020 г. было близко к значениям аналогичного периода 2021 г. Четвертая волна была наименьшей по продолжительности (с октября по декабрь 2021 г.) и амплитуде показателя заболеваемости. Наибольшие значения заболеваемости регистрировались в октябре, после чего отмечалось снижение на 32%, близкие значения сохранились и в декабре 2021 г. (рис. 1).

Отличия заболеваемости личного состава округа от гражданского населения за период наблюдения были статистически значимы ($t = 2,14$; $p < 0,05$). Одной из причин высокой заболеваемости личного состава округа в сравнении с гражданским населением в 2020 г. был более широкий охват лабораторным обследованием личного состава в Москве и Санкт-Петербурге (до 480 тестов в сутки на 100 тыс. человек), чем среди гражданского населения (до 200 тестов в сутки на 100 тыс. к ноябрю 2020 г.). Круглосуточное пребывание в организованном коллективе способствовало возникновению групповой заболеваемости в вузах, ДОУ и воинских частях. В это же время, среди гражданского населения принимались беспрецедентные меры социального разобщения, позволившие значительно снизить частоту контактов, неизбежных в организованных воинских коллективах. С января 2021 г. уровень заболеваемости личного состава округа ни разу не превышал заболеваемость среди гражданского населения, а с августа 2021 г. разница в показателях составляла 2.

Выраженное снижение заболеваемости личного состава округа в 2021 г. происходило на фоне

кампании по массовой вакцинации военнослужащих против COVID-19. На 31 января 2021 г. вакциной Гам-КОВИД-Вак было привито 22,1% личного состава. В первую очередь вакцинировались курсанты вузов, медицинский персонал и военнослужащие по контракту. К маю 2021 г. охват вакцинацией личного состава округа составил 76,6%, а к августу 2021 г. 84,7%.

Выборочные исследования иммунитета военнослужащих к COVID-19 в период прививочной кампании показали, что к началу вакцинации (декабрь 2020 г.) до 60% военнослужащих по призыву и до 75% военнослужащих по контракту имели антитела к возбудителю SARS-CoV-2, хотя они еще не были привиты. Среди курсантов вузов доля таких военнослужащих превышала 85% [15, 16]. По-видимому, они ранее перенесли коронавирусную инфекцию в основном в бессимптомной форме. Наличие большого числа военнослужащих, имеющих постинфекционный и поствакцинальный иммунитет, могло способствовать снижению заболеваемости COVID-19 уже с января 2021 г.

Показатель заболеваемости личного состава COVID-19 за период наблюдения составил 61,07‰. Доля групповой заболеваемости в общей структуре составила 66,4%. В структуре клинических форм заболевания преобладало легкое течение — 87,3%. Наибольшая доля внебольничных пневмоний регистрировалась среди персонала организаций Минобороны России, что может быть связано в том числе с возрастным составом (средний возраст старших офицеров и персонала превышает 40 лет).

Всего за период наблюдения зарегистрировано 6 случаев летальных исходов COVID-19. Из них три случая в первую волну COVID-19, один — во вторую и два — в третью волну. Летальность за период наблюдения составила 0,05%. Все случаи летальных исходов зарегистрированы у лиц, не прошедших вакцинацию. В одном случае

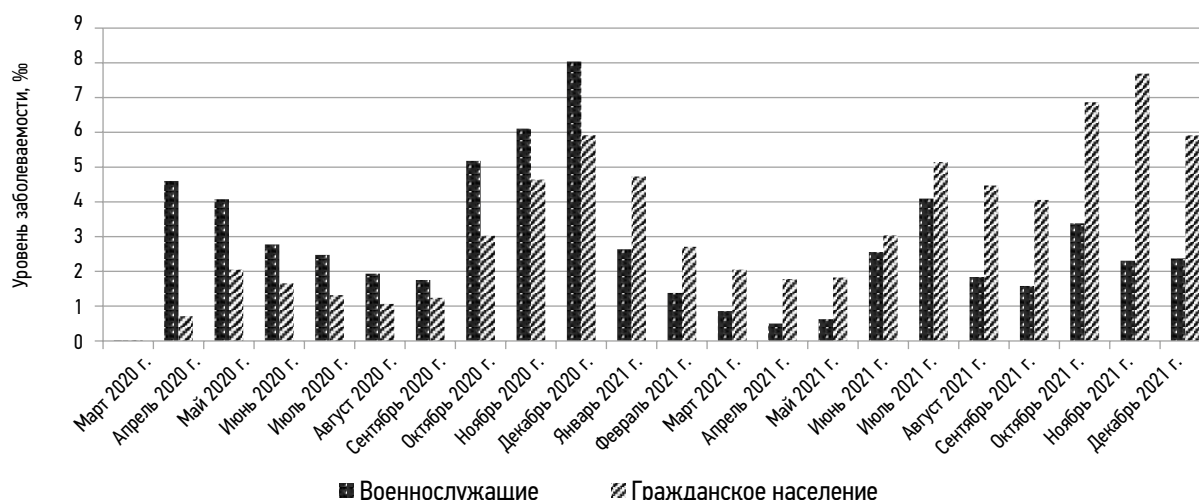


Рис. 1. Динамика заболеваемости личного состава Западного военного округа COVID-19 в 2020–2021 гг. в сравнении с заболеваемостью гражданского населения

Fig. 1. Dynamics of COVID-19 incidence rates among armed forces personnel of the Western Military District in 2020–2021 compared with the incidence of the civilian population

летальный исход зарегистрирован у больного 68 лет, в трех случаях — от 50 до 60 лет и в двух случаях — старше 45 лет. В пяти случаях летальный исход развился на фоне обострения сопутствующих хронических заболеваний системы кровообращения, в одном — на фоне обострения хронического пиелонефрита. В двух случаях были женщины, в трех — мужчины. Среди военнослужащих по призыву случаев летальных исходов не зарегистрировано.

Наибольший вклад в заболеваемость личного состава округа COVID-19 внесли военнослужащие и гражданский персонал воинских частей (52,7% от всех заболевших), вузов (21,4%) и организаций Минобороны России (9,3%). Наибольший уровень заболеваемости на 1000 человек регистрировался среди персонала медицинских организаций, личного состава воинских частей и образовательных организаций (ДОО и вуз) (рис. 2). Вследствие удаленности от лабораторных баз диагностика COVID-19 в учебных центрах (УЦ) была организована в меньшем объеме, чем в прочих воинских частях. Ретроспективный анализ показывает, что до 30% легких форм заболевания COVID-19 в УЦ могли проходить в медицинских пунктах с диагнозом острого респираторного заболевания.

При этом в течение всех четырех эпидемических волн показатели заболеваемости в зависимости от особенностей

несения военной службы значительно менялись. В период первой волны наибольший уровень заболеваемости отмечался среди личного состава образовательных организаций (вузы и ДОО) и медицинских организаций (рис. 3).

Высокому уровню заболеваемости образовательных организаций Минобороны России способствовали дислокация в крупных региональных центрах с высокими показателями по COVID-19 (Москва, Санкт-Петербург, Воронеж и пр.), неизбежные контакты личного состава с гражданским населением во время повседневной деятельности, а также большая численность личного состава. В медицинских организациях на фоне перепрофилирования и госпитализации больных инфицирование COVID-19 намного выше, чем среди прочего контингента пациентов. Кроме того, практически 100% охват сотрудников лабораторными исследованиями позволяет выявить всех бессимптомных носителей коронавируса.

Во вторую волну в связи с большим числом ранее переболевших лиц, а также с переходом большого числа студентов на дистанционное обучение, заболеваемость в вузах значительно снизилась. В то же время во всех остальных группах отмечался рост показателя заболеваемости.

Третья и четвертая волны сопровождалась снижением показателя заболеваемости во всех группах, за исключением

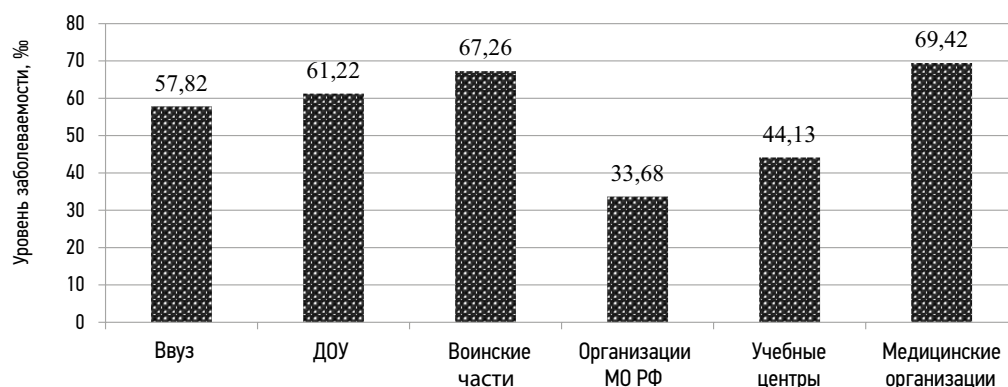


Рис. 2. Заболеваемость личного состава Западного военного округа COVID-19 в 2020–2021 гг. по типу организованных коллективов
Fig. 2. Incidence of COVID-19 among armed forces personnel of the Western Military District in 2020–2021 by type of organized group

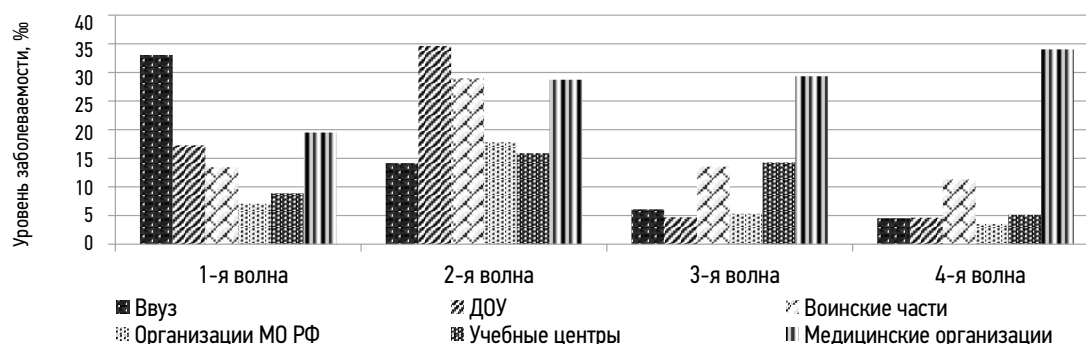


Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости личного состава Западного военного округа COVID-19 в 2020–2021 гг. по типу организованных коллективов
Fig. 3. Dynamics of COVID-19 incidence rates among armed forces personnel of the Western Military District in 2020–2021 by type of organized group

медицинского персонала, что могло быть связано как с человеческим фактором — снижением качества проводимых противоэпидемических мероприятий на фоне длительного стресса в условиях строгого противоэпидемического режима — так и с организационными особенностями — поэтапным смягчением требований к перечню проводимых мероприятий со стороны законодательных органов.

В зависимости от категории личного состава (включая гражданских лиц) в структуре заболеваемости COVID-19 в 2020–2021 гг. наибольший удельный вес имела заболеваемость военнослужащих по контракту (47,9%) и военнослужащих по призыву (24,4%), заболеваемость курсантов вузов составила 12,6%, гражданского персонала — 11,5%, воспитанников ДОУ — 3,6%.

Наибольший уровень заболеваемости COVID-19 за период наблюдения регистрировался среди воспитанников ДОУ (95,27‰) и курсантов вузов (49,84‰), а наименьший — среди гражданского персонала (11,09‰). Уровень заболеваемости военнослужащих по контракту и военнослужащих по призыву был близок и составил 43,87 и 44,80‰ соответственно. В период первой эпидемической волны наибольший уровень регистрировался в вузах и ДОУ. Во вторую волну — воспитанников ДОУ и военнослужащих по контракту (рис. 4).

Всего за период наблюдения зарегистрировано 911 очагов групповой заболеваемости. Среднее число больных в очаге (индекс очаговости — ИО) составило

14,04 (95% ДИ 12,74–15,33). Средняя продолжительность активности эпидемического очага групповой заболеваемости составляла 35,39 дня (95% ДИ 34,05–36,72). Наибольший удельный вес в структуре групповой заболеваемости занимали воинские части — 54,5%, вузы — 22,6% и медицинские организации — 5,8%. Самые крупные очаги регистрировались в вузах и ДОУ (рис. 5).

Повышение эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий отразилось в снижении показателей групповой заболеваемости COVID-19. Среднее число больных в эпидемическом очаге за период наблюдений снизилось на 46,3% (с 19,14% в первую волну до 10,28% в четвертую), средняя продолжительность очага сократилась на 12,4% (с 36,59 до 32,06%), удельный вес групповой заболеваемости в структуре общей заболеваемости COVID-19 снизился на 19,8% (с 74,9 до 59,8%). Наибольшее снижение показателей заболеваемости отмечалось в образовательных организациях (ИО снизился в 2,8 раза, средняя продолжительность очага — на 37,8%), а также в организациях Минобороны России (ИО — в 3,3 раза, средняя продолжительность очага — на 45,3%).

Анализ эпидемиологической значимости различных типов эпидемических очагов проводился на основании сравнения показателей ранговых значений. Для этого было проведено ранжирование воинских коллективов по основным показателям заболеваемости COVID-19

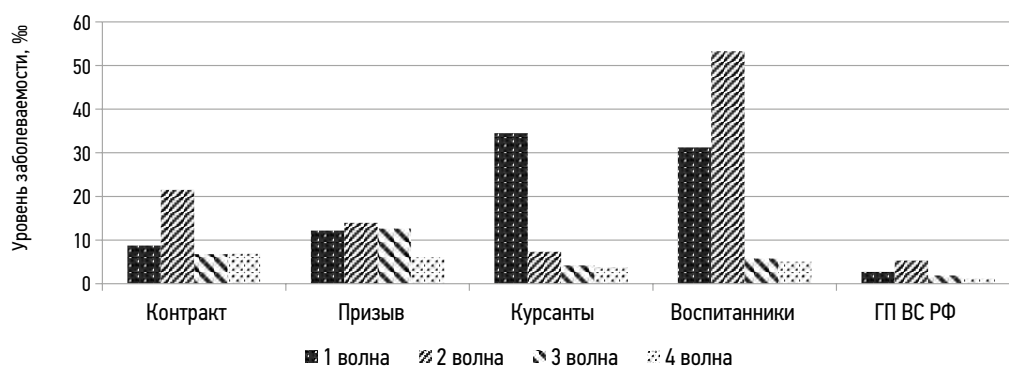


Рис. 4. Динамика показателей заболеваемости личного состава Западного военного округа COVID-19 в 2020–2021 гг. по контингенту

Fig. 4. Dynamics of COVID-19 incidence rates among armed forces personnel of the Western Military District in 2020–2021 by contingent

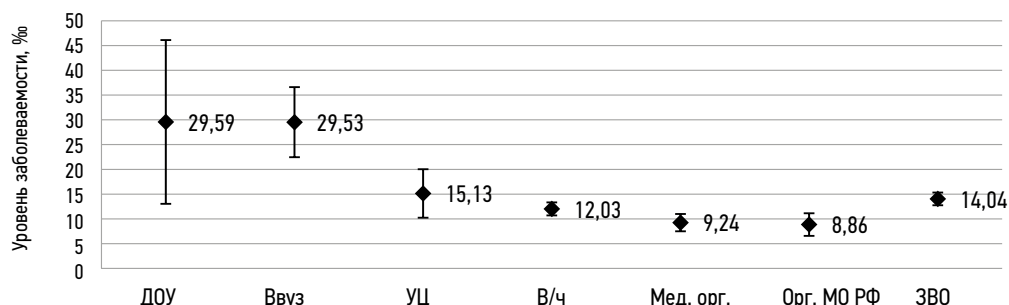


Рис. 5. Среднее число больных в очагах групповой заболеваемости личного состава Западного военного округа COVID-19 в 2020–2021 гг. в зависимости от типов воинских коллективов

Fig. 5. The average number of patients in the centers of group COVID-19 morbidity of armed forces personnel of the Western Military District in 2020–2021 depending on the type of military group

Таблица. Показатели различных типов коллективов Западного военного округа по заболеваемости COVID-19 в 2020–2021 гг.
Table. Indicators of various types of groups in the Western Military District on the incidence of COVID-19 in 2020–2021.

Тип коллектива	Уровень заболеваемости ‰	Ранговое значение 1	Доля в общей заболеваемости ‰	Ранговое значение 2	Доля тяжелых и среднетяжелых форм заболевания ‰	Ранговое значение 3	Доля групповой заболеваемости в общей структуре ‰	Ранговое значение 4	Уровень летальности ‰	Ранговое значение 5	Сумма рангов
Ввуз	57,82	3	21,4	5	15,2	4	22,6	5	0,015	3	20
ДООУ	61,22	4	3,9	1	8,1	1	5,1	1	0,000	1,5	8,5
В/ч	67,26	5	52,7	6	10,4	3	54,5	6	0,021	5	25
Орг. МО РФ	33,68	1	9,3	4	23,7	6	6,7	4	0,020	4	19
УЦ	44,13	2	6,3	2	9,8	2	5,3	2	0,000	1,5	9,5
Мед. орг.	69,42	6	6,4	3	18,5	5	5,8	3	0,061	6	23

(см. таблицу). Сравнение полученных данных с применением критерия Краскела – Уоллиса показало наличие статистически значимых различий между изучаемыми группами ($H = 73,49$; $p < 0,01$).

В целом в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. наибольшую эпидемиологическую значимость для войск Западного военного округа представляла заболеваемость личного состава воинских частей постоянной готовности, а также военнослужащих и персонала медицинских и военных образовательных организаций. Наибольшая сумма рангов свидетельствует о высоком эпидемическом потенциале таких очагов и требует разработки и принятия эффективных мер профилактики заболеваемости личного состава таких организаций.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость военнослужащих Западного военного округа COVID-19 в 2020–2021 гг. носила волнообразный характер и включала в себя четыре эпидемических подъема: с марта по сентябрь 2020 г., с октября 2020 г.

по апрель 2021 г., с мая по сентябрь 2021 г. и с октября по декабрь 2021 г.

2. Заболеваемость COVID-19 в различных типах воинских коллективов зависит от условий прохождения военной службы и особенностей повседневной деятельности.

3. Наибольшую эпидемиологическую значимость для войск Западного военного округа в период пандемии COVID-19 представляли очаги заболеваемости в воинских частях постоянной готовности, медицинских и военных образовательных организациях.

4. В организациях Минобороны России, состоящих преимущественно из военнослужащих по контракту, заболевание протекало в более тяжелой форме, имелись летальные исходы.

5. На фоне массовой вакцинации военнослужащих против COVID-19 отмечалось снижение уровня заболеваемости личного состава по отношению к гражданскому населению в 2 раза и более. Доля групповых очагов в общей заболеваемости COVID-19 сократилась на 12,2%, показатели очаговости и продолжительности сократились на 46,3 и 12,4% соответственно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scheuller S.H., Park J., Lott L., et al. Comparison of clinical features in a population of basic military trainees versus the general department of defense beneficiary population presenting with influenza // *Military Medicine*. 2017. Vol. 182, No. 9–10. P. 1917–1921. DOI: 10.7205/milmed-d-16-00363
2. Tavakoli A., Karbalaie N.M.H., Bokharaei-Salim F., et al. The molecular epidemiology of respiratory viruses in military trainees in Iran // *Med J Islam Repub Iran*. 2019. Vol. 33. P. 40. DOI: 10.34171/mjiri.33.40
3. Webber B.J., Flower A.M., Pathak S.R., et al. Physical and mental health of us air force military training instructors // *Military Medicine*. 2019. Vol. 184, No. 5–6. P. 248–254. DOI: 10.1093/milmed/usy418
4. Калинина С.Б. Российская армия в условиях пандемии // *Заметки ученого*. 2021. № 3–1. С. 170–174.
5. Кузин А.А., Ланцов Е.В., Юманов А.П., и др. Взгляд военных эпидемиологов на проблему борьбы с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021. Т. 20, № 3. С. 53–59. DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59

6. The Parisian Military Anti-COVID-19 Group. Small but nimble: measures taken to face the COVID-19 pandemic in small French military hospitals // *Am J Manag Care*. 2021. Vol. 27, No. 4. P. 135–136. DOI: 10.37765/ajmc.2021.88623
7. Пищугин Д.Ю., Князев М.Ю., Силенко Ю.А., Марченко Е.А. Опыт работы специалистов 637 ЦГСЭН в очагах COVID-19 // Сборник тезисов Онлайн-конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика». Москва, 2021. С. 37.
8. Ханина Е.Е. Лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Евразийское Научное Объединение. 2021. № 6-3. С. 198–204. DOI: 10.5281/zenodo.5090182
9. Hall A, Qureshi I, Glaser J, et al. Cost and benefit of military quarantine policies // *Prev Med*. 2021. Vol. 143. ID 106371. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106371
10. Wentz L.M., Ward M.D., Potter C., et al. Increased Risk of Upper Respiratory Infection in Military Recruits Who Report Sleeping Less Than 6 h per night // *Military Medicine*. 2018. Vol. 183, No. 11-12. P. 699–704. DOI: 10.1093/milmed/usy090
11. Агаджанян А.А., Базиянц Л.Р., Безбабичева Т.С. Повторные эпизоды COVID-19: вариации и причины // Сборник статей XXXVIII Международного научно-исследовательского конкурса «Лучшая студенческая статья 2021». Пенза, 2021. С. 180–182.
12. Попова А.Ю., Смирнов В.С., Ежлова Е.Б., и др. Популяционный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Новосибирской области на фоне пандемии COVID-19 // Вопросы вирусологии. 2021. Т. 66, № 4. С. 299–309. DOI: 10.36233/0507-4088-54
13. Гланц С. Медико-биологическая статистика / под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова, пер. с англ. Ю.А. Данилова. Москва: Практика, 1998. 459 с.
14. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: руководство к практическим занятиям / под ред. В.И. Покровского, Н.И. Брико. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 496 с.
15. Крюков Е.В., Тришкин Д.В., Иванов А.М., и др. Эпидемиологическое исследование коллективного иммунитета против новой коронавирусной инфекции среди разных групп военнослужащих // Вестник Российской академии медицинских наук. 2021. Т. 76, № 6. С. 661–668. DOI: 10.15690/vramn1583
16. Артебякин С.В., Ланцов Е.В., Кузин А.А. Актуальность и методический подход к изучению коллективного иммунитета к новой коронавирусной инфекции в организованных коллективах // Сборник тезисов Онлайн-конгресса с международным участием «Молекулярная диагностика и биобезопасность-2021. COVID-19: эпидемиология, диагностика, профилактика». Москва, 2021. С. 18.

REFERENCES

1. Scheuller SH, Park J, Lott L, et al. Comparison of clinical features in a population of basic military trainees versus the general department of defense beneficiary population presenting with influenza. *Military Medicine*. 2017;182(9-10):1917–1921. DOI: 10.7205/milmed-d-16-00363
2. Tavakoli A, Karbalaie NMH, Bokharaei-Salim F, et al. The molecular epidemiology of respiratory viruses in military trainees in Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2019;33:40. DOI: 10.34171/mjiri.33.40
3. Webber BJ, Flower AM, Pathak SR, et al. Physical and mental health of us air force military training instructors. *Military Medicine*. 2019;184(5-6):248–254. DOI: 10.1093/milmed/usy418
4. Kalinina SB. Rossiiskaya armiya v usloviyakh pandemii. *Zametki uchenogo*. 2021;(3-1):170–174. (In Russ.).
5. Kuzin AA, Lantsov EV, Yumanov AP, et al. View of Military Epidemiologists on the Problem of Global Spread of a New Coronavirus Infection. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3):53–59. (In Russ.) DOI: 10.31631/2073-3046-2021-20-3-53-59
6. The Parisian Military Anti-COVID-19 Group. Small but nimble: measures taken to face the COVID-19 pandemic in small French military hospitals. *Am J Manag Care*. 2021;27(4):135–136. DOI: 10.37765/ajmc.2021.88623
7. Pishchugin DYU, Knyazev MYU, Silenko YUA, Marchenko EA. Opyt raboty spetsialistov 637 TSGSEHN v ochagakh COVID-19. Proceedings of the Online congress with international participation: «*Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost'-2021. COVID-19: ehpidemiologiya, diagnostika, profilaktika*». Moscow, 2021. P. 37. (In Russ.).
8. Khanina EE. Treatment and prevention of new coronavirus infection (COVID-19). *Evrasiiskoe Nauchnoe Ob'edinenie*. 2021; (6-3):198–204. (In Russ.). DOI: 10.5281/zenodo.5090182
9. Hall A, Qureshi I, Glaser J, et al. Cost and benefit of military quarantine policies. *Prev Med*. 2021;143:106371. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.106371
10. Wentz LM, Ward MD, Potter C, et al. Increased Risk of Upper Respiratory Infection in Military Recruits Who Report Sleeping Less Than 6 h per night. *Military Medicine*. 2018;183(11-12):699–704. DOI: 10.1093/milmed/usy090
11. Agadzhanian AA, Baziyan LR, Bezbabicheva TS. Povtornye ehpidizody COVID-19: variatsii i prichiny. Proceedings of the XXXVIII International research competition «*Luchshaya studencheskaya stat'ya 2021*». Penza, 2021. P. 180–182. (In Russ.).
12. Popova AY, Smirnov VS, Ezhlova EB, et al. Herd immunity to SARS-CoV-2 in the Novosibirsk Region population amid the COVID-19 pandemic. *Problems of Virology*. 2021;66(4):299–309. (In Russ.). DOI: 10.36233/0507-4088-54
13. Glantz SA. *Primer of biostatistics. 4-th edition*. Buzikashvili NE, Samoilov DV, editors. Translate by YuA Danilova. Moscow: Praktika, 1998. 459 p. (In Russ.).
14. Pokrovskii VI, Briko NI, editors. *Obshchaya ehpidemiologiya s osnovami dokazatel'noi meditsiny: rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam*. Moscow: GEHOTAR-Media, 2018. 496 p. (In Russ.).
15. Kryukov EV, Trishkin DV, Ivanov AM, et al. Comparative Cohort Epidemiological Study of Collective Immunity against New Coronavirus Infection among Different Groups of Military Personnel. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6): 661–668. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn1583
16. Artebyakin SV, Lantsov EV, Kuzin AA. Aktual'nost' i metodicheskii podkhod k izucheniyu kollektivnogo immuniteta k novoi koronavirusnoi infektsii v organizovannykh kollektivakh. Proceedings of the online congress with international participation: «*Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost'-2021. COVID-19: ehpidemiologiya, diagnostika, profilaktika*». Moscow, 2021. P. 18. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Николаевич Горенчук**, начальник эпидемиологического отдела; e-mail: gera_82@mail.ru; eLibrary SPIN: 7755-3261

Сергей Дмитриевич Жоголев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: szhogolev@rambler.ru; eLibrary SPIN: 7667-5729

Александр Александрович Кузин, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: paster-spb@mail.ru; eLibrary SPIN: 6220-1218

Павел Валентинович Куликов, кандидат медицинских наук; e-mail: kpvsel@mail.ru; eLibrary SPIN: 7920-4582

Константин Дмитриевич Жоголев, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: kjogolev@rambler.ru; eLibrary SPIN: 8445-2245

Алексей Евгеньевич Устинов, начальник микробиологического отдела; e-mail: 3312600@bk.ru; eLibrary SPIN: 9097-9557

Регина Юрьевна Кузнецова, офицер отдела; e-mail: regina0497@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9331-3540

AUTHORS INFO

***Aleksey N. Gorenchuk**, major of the medical service, chief of epidemiological section; e-mail: gera_82@mail.ru; eLibrary SPIN: 7755-3261

Sergey D. Zhogolev, doctor of medical sciences, professor; e-mail: szhogolev@rambler.ru; eLibrary SPIN: 7667-5729

Aleksandr A. Kuzin, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: paster-spb@mail.ru; eLibrary SPIN: 6220-1218

Pavel V. Kulikov, candidate of medical sciences; e-mail: kpvsel@mail.ru; eLibrary SPIN: 7920-4582

Konstantin D. Zhogolev, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: kjogolev@rambler.ru; eLibrary SPIN: 8445-2245

Aleksey E. Ustinov, chief of microbiological section; e-mail: 3312600@bk.ru; eLibrary SPIN: 9097-9557

Regina Yu. Kuznetsova, department officer; e-mail: regina0497@yandex.ru; eLibrary SPIN: 331-3540

УДК 575.174.015.3; 616.895

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105178>

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫМИ ОТКЛОНЕНИЯМИ, В ВЫБОРКЕ ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН? СЛУЖАЩИХ ПО ПРИЗЫВУ

С.С. Малышкин¹, А.Б. Криворучко², Г.Г. Кутелев², Е.И. Корешова², О.В. Калюжная¹,
Р.М. Шаповал¹, Д.С. Деревянкин¹, Е.А. Журбин¹, П.К. Потапов¹

¹ Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В выборке здоровых мужчин европеоидной расы в возрасте от 23 до 27 лет (медиана — 24 года), служащих по призыву в Военном инновационном технополисе «ЭРА» операторами научных рот, изучена распространенность полиморфных аллелей генов-кандидатов, ассоциированных с личностными расстройствами. Генотипирование десяти исследуемых полиморфных вариантов генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. По результатам исследования распределение генотипов в исследуемой группе однонуклеотидных полиморфизмов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга, за исключением варианта C677T *MTHFR* (rs1801133). Встречаемость минорных аллелей была следующей: 0,500 — A1438G и 0,310 — C102T (*HTRA2*); 0,175 — G-6A (*CNTF*); 0,508 — C > T (*UCP2*); 0,270 — A1298C и 0,325 — C677T (*MTHFR*); 0,278 — A2756G (*MTR*); 0,571 — A66G (*MTRR*) 0,381 — Alu Ins/Del (*ACE*); 0,294 — G1444A (*PPARGC1A*). В исследуемой выборке частота встречаемости минорных аллелей десяти генетических маркеров коррелирует с данными в европейской расе. Наибольшее статистическое отклонение наблюдается при сравнении с африканской расой. Статистически значимые согласованности с разными популяциями и проведенными в них исследованиями являются основанием для включения выбранных полиморфизмов в кандидатный перечень психоземotionalных и неврологических патологий, оказывающих влияние на профессиональную пригодность военнослужащих. Однако достоверные данные ассоциации психических отклонений и развития дегенеративных расстройств одновременно во всех популяциях отсутствуют, что требует проведения дополнительных исследований.

Ключевые слова: однонуклеотидный полиморфизм; психические заболевания; статистические данные; статистический анализ; полимеразная цепная реакция в реальном времени; военнослужащие.

Как цитировать:

Малышкин С.С., Криворучко А.Б., Кутелев Г.Г., Корешова Е.И., Калюжная О.В., Шаповал Р.М., Деревянкин Д.С., Журбин Е.А., Потапов П.К. Полиморфизмы генов, ассоциированных с психоземotionalными отклонениями, в выборке здоровых мужчин, служащих по призыву // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 299–306. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105178>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105178>

POLYMORPHISMS OF GENES ASSOCIATED WITH PSYCHO-EMOTIONAL DEVIATIONS IN A SAMPLE OF HEALTHY MALE CONSCRIPTS

S.S. Malyshkin¹, A.B. Krivoruchko², G.G. Kutelev², E.I. Koreshova², O.V. Kalyuzhnaya¹, R.M. Shapoval¹, D.S. Derevyankin¹, E.A. Zhurbin¹, P.K. Potapov¹

¹ Military Innovation Technopolis "ERA", Anapa, Russia

² Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The prevalence of candidate gene polymorphic alleles associated with personality disorders was studied in a sample of healthy male Military Innovation Technopolis «ERA» recruits, science mouth operators of Caucasian race aged 23–27 (median age 24). Genotyping of 10 studied polymorphic variants of genes was carried out using polymerase chain reaction in real time. According to the results, the distribution of genotypes in the studied group of single nucleotide polymorphisms corresponded to Hardy–Weinberg equilibrium, except for the C677T *MTHFR* variant (rs1801133). The occurrence of minor alleles was as follows: 0.500 for A1438G and 0.310 for C102T (*HTRA2*); 0.175 for G–6A (*CNTF*); 0.508 for C > T (*UCP2*); 0.270 for A1298C and 0.325–C677T (*MTHFR*); 0.278–A2756G (*MTR*); 0.571–A66G (*MTRR*); 0.381–Alu Ins/Del (*ACE*); 0.294–G1444A (*PPARGC1A*). In the studied sample, the frequency of occurrence of minor alleles of 10 genetic markers correlated with data collected on people of European descent. The greatest statistical deviation was observed by comparison with data on people of African descent. Statistically significant concordances with different populations and studies conducted in them are the basis for including the selected polymorphisms in a candidate list of psycho-emotional and neurological pathologies influencing the occupational fitness of servicepersons. However, reliable data on the association between mental disorders and the development of degenerative disorders are not available simultaneously in all populations; therefore, additional research is required on this subject.

Keywords: single nucleotide polymorphism; mental disorders; statistical data; statistical analyses; real time polymerase chain reaction; military personnel.

To cite this article:

Malyshkin SS, Krivoruchko AB, Kutelev GG, Koreshova EI, Kalyuzhnaya OV, Shapoval RM, Derevyankin DS, Zhurbin EA, Potapov PK. Polymorphisms of genes associated with psycho-emotional deviations in a sample of healthy male conscripts. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):299–306. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105178>

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства личности, такие как депрессия, психоз, шизофрения, биполярное расстройство, аутизм, деменция и другие заболевания, существенно ухудшают качество жизни человека и влияют на социальную сферу, здравоохранение и экономику в общем [1]. Изучение полиморфных вариантов, являющихся биомаркерами или предикторами возникновения и развития какого-либо девиантного поведения, позволит снизить риски развития отклонений в психике у военнослужащих при выполнении служебных обязанностей [2–6]. К таким генам относят серотонин дофаминовой нейромедиаторной системы, во многом определяющей поведение и настроение человека, сон, физическую активность и пищевое поведение [2]; ген цилиарного нейротрофического фактора *CNTF*, имеющий плейотропный нейротрофический и нейровоспалительный эффект на центральную нервную систему [3]; ген разобщающего белка 2 *UCP2*, митохондриального транспортера, участвующего в производстве активных форм кислорода [4]; гены биосинтеза фолиевой кислоты: метилентетрагидрофолат-редуктаза (*MTHFR*), метионин-синтаза (*MTR*), метионин-синтаза-редуктаза (*MTRR*); гены энергетического клеточного обмена — ангиотензин-конвертирующего фермента *ACE* и ген транскрипционного фактора-γ-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом *PPARGC1A* [5–11].

Цель исследования — изучить распространенность 10 полиморфных вариантов генов: *HTRA2* A1438G (rs7997012) и C102T (rs6313); *CNTF* G-6A (rs1800169); *UCP2* C > T (rs660339); *MTHFR* A1298C (rs18011131) и C677T (rs1801133); *MTR* A2756G (rs1805087); *MTRR* A66G (rs1805087); *ACE* Alu Ins/Del (rs4646994) и *PPARGC1A* G1444A (rs8192678) в группе здоровых мужчин, проходящих службу по призыву, и сравнить распределение минорных аллелей с популяционными выборками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования вошли 63 молодых мужчин европеоидной расы — военнослужащие по призыву в Военном инновационном технополисе «ЭРА» (г. Анапа, Краснодарский край), прошедшие медицинскую комиссию и психологический профотбор, не имеющие между собой родственных связей. Возраст участников эксперимента варьировал от 23 до 27 лет, медиана составила 24 года. Уровень квалификации всех тестируемых — высшее образование. Все участники исследования дали добровольное информированное согласие. Все исследования были выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией [12]. Исследование одобрено на заседании независимого этического комитета при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова 18 февраля 2020 г. (протокол № 232).

Для исследования у всех участников забирали венозную кровь в стерильную вакуумную пробирку (вакутейнер)

с добавлением 4% этилендиаминтетрауксусной кислоты. Выделение геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из крови проводили с использованием коммерческого набора «ExtractDNA Blood» фирмы «Евроген» (Россия) согласно прилагаемой инструкции. После выделения концентрацию и чистоту ДНК оценивали спектрофотометрически на приборе NanoPhotometer NP80 фирмы Implen (Германия), по отношению поглощаемых длин волн 260/280 нм [13]. Полиморфные варианты генов определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени коммерческими наборами с аллель-специфическими зондами «Синтол», «Литех» (Россия) и интеркалирующим красителем «Литех» (Россия). Амплификацию проводили на приборах «ДТ-Лайт» фирмы «ДНК-технология» (Россия) и «CFX96 Touch» фирмы «Bio-Rad» (США). Интерпретацию кривых флуоресценции проводили вручную согласно рекомендациям производителя наборов для генотипирования.

Отклонения от равновесия Харди – Вайнберга в исследуемой выборке проверяли с помощью критерия согласия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность [14]. Различия в частотах аллелей и генотипов полиморфизмов между исследуемой группой и популяционными выборками анализировали с использованием z-критерия Фишера. Все различия считали статически значимыми при $p < 0,05$. Отношение (D) наблюдаемой (H_o) и ожидаемой (H_e) гетерозиготности по каждому полиморфизму рассчитывали по формуле:

$$D = (H_o - H_e) / H_e$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение частот и генотипов исследуемых генов представлено в табл. 1.

Установлено, что доля минорных аллелей, исследованных вариантов генов, варьировала от 0,175 (G-6A *CNTF*) до 0,571 (A66G *MTRR*). Распределение генотипов полиморфных вариантов генов соответствовало равновесию Харди – Вайнберга ($p > 0,05$), за исключением варианта C677T *MTHFR*, где выявлено статистически значимое ($p = 0,029$) увеличение наблюдаемой частоты встречаемости генотипа TT 0,127, по сравнению с ожидаемой 0,073. Доля аллеля T в изучаемой группе военнослужащих составила 0,325 (26 обследуемых).

Полученные частоты встречаемости минорных аллелей в исследуемой группе военнослужащих сравнили с частотами из разных популяционных выборок: европейской, азиатской, африканской и латиноамериканской. Данные для сравнения были взяты с онлайн-базы данных NCBI, проекта ALFA¹. Выявлено, что данные исследуемых 10 однонуклеотидных замен коррелируют с распространением минорных аллелей в европейской

¹ National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information (NCBI). 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=rs>

популяции за исключением генетического маркера Alu Ins/Del гена *ACE* (табл. 2). Однако при сравнении с африканской популяцией статистически значимые отклонения наблюдаются в шести из десяти генетических маркерах.

При сравнении с распространенностью в азиатской популяции статистическое отклонение наблюдается у полиморфных однонуклеотидных замен генов рецептора серотонина (A1438G и C102T), метионин-синтазы (A2756G), метионин-синтаза-редуктазы (A66G); транскрипционного

Таблица 1. Распределение аллелей и генотипов полиморфизмов в исследуемой выборке

Table 1. Distribution of alleles and genotypes of polymorphisms in the study sample

Ген/генетический маркер	Генотип	H_e , абсолютное значение (доля)	H_o , абсолютное значение (доля)	p	χ^2
<i>HTR2A</i> , A1438G	AA	17 (0,270)	15,75 (0,250)	0,529	0,397
	AG	29 (0,460)	31,50 (0,500)		
	GG	17 (0,270)	15,75 (0,250)		
<i>HTR2A</i> , C102T	CC	30 (0,476)	30,04 (0,477)	0,983	0,001
	CT	27 (0,429)	26,92 (0,427)		
	TT	6 (0,095)	6,04 (0,096)		
<i>CNTF</i> , G-6A	GG	42 (0,667)	42,92 (0,682)	0,421	0,648
	GA	20 (0,317)	18,16 (0,288)		
	AA	1 (0,016)	1,92 (0,030)		
<i>UCP2</i> , C > T	CC	15 (0,238)	15,25 (0,242)	0,898	0,016
	CT	32 (0,508)	31,49 (0,500)		
	TT	16 (0,254)	16,26 (0,258)		
<i>MTHFR</i> , A1298C	AA	30 (0,476)	28,67 (0,455)	0,445	0,582
	AC	25 (0,397)	27,66 (0,439)		
	CC	8, (0,127)	6,66 (0,106)		
<i>MTHFR</i> , C677T	CC	37 (0,587)	33,59 (0,533)	0,029*	4,762
	CT	18 (0,286)	24,83 (0,394)		
	TT	8 (0,127)	4,58 (0,073)		
<i>MTR</i> , A2756G	AA	34 (0,540)	32,86 (0,522)	0,474	0,512
	AG	23 (0,365)	25,28 (0,401)		
	GG	6 (0,095)	4,86 (0,077)		
<i>MTRR</i> , A66G	AA	11 (0,175)	11,57 (0,184)	0,769	0,086
	AG	32 (0,508)	30,86 (0,490)		
	GG	20 (0,317)	20,57 (0,327)		
<i>ACE</i> , Alu Ins/Del	InsIns	24 (0,381)	24,14 (0,383)	0,939	0,006
	InsDel	30 (0,476)	29,72 (0,472)		
	DelDel	9 (0,143)	9,14 (0,145)		
<i>PPARGC1A</i> , G1444A	GG	32 (0,508)	31,43 (0,499)	0,730	0,119
	GA	25 (0,397)	26,13 (0,415)		
	AA	6 (0,095)	5,44 (0,086)		

Примечание: * — статистически значимые различия между H_e и H_o .

Таблица 2. Сравнение частоты встречаемости минорных аллелей в изучаемой выборке с популяциями мира
Table 2. Comparison of the incidence of minor alleles in the study sample with those in global populations.

Ген, полиморфизм	Минорный аллель	Частота встречаемости				
		настоящее исследование	европейцы	азиаты	африканцы	латиноамериканцы
<i>HTR2A</i> , A1438G	G	0,500	0,573	0,755*	0,928*	0,756*
<i>HTR2A</i> , C102T	T	0,310	0,420	0,551*	0,385	0,424
<i>CNTF</i> , G-6A	A	0,175	0,145	0,132	0,055*	0,115
<i>UCP2</i> , C > T	T	0,508	0,403	0,445	0,445	0,437
<i>MTHFR</i> , A1298C	C	0,270	0,313	0,247	0,169	0,219
<i>MTHFR</i> , C677T	T	0,325	0,349	0,338	0,121*	0,290
<i>MTR</i> , A2756G	G	0,278	0,189	0,120*	0,266	0,199
<i>MTRR</i> , A66G	G	0,571	0,543	0,269*	0,291*	0,384*
<i>ACE</i> , Alu Ins/Del	Del	0,381	0,542*	0,352	0,585*	0,465
<i>PPARGC1A</i> , G1444A	A	0,294	0,343	0,437*	0,104*	0,256

Примечание: * — статистически значимые различия для популяционной выборки.

фактор-γ-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (G1444A). И лишь у генетических маркеров A66G (*MTRR*) и A1438G (*HTR2A*) имели место отличия распределения минорных аллелей по сравнению с латиноамериканской выборкой.

На основании полученных данных можно предположить, что у носителей минорных аллелей исследованных полиморфизмов повышается риск нарушения синтеза нейромедиаторов, уменьшение активности дофамин-β-гидроксилазы, синтеза серотонина и увеличение активности холин-ацетилтрансферазы, снижение активности кодируемых ферментов, обеспечивающих превращение гомоцистеина в метионин [15, 16]. На фоне таких изменений увеличивается риск развития нейрокогнитивных расстройств и дегенеративных патологий, протектирование суицидального поведения, параноидальной формы шизофрении, нестабильности

поведения и перепадов настроения, а также реакций на стресс [17–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют судить о распределении минорного аллеля исследованных полиморфизмов в нашей выборке. Статистически значимые согласованности с разными популяциями являются основанием для включения выбранных полиморфизмов в кандидатный перечень психоэмоциональных и неврологических патологий, оказывающих влияние на профессиональную пригодность военнослужащих. Однако достоверные данные ассоциации психических отклонений и развития дегенеративных расстройств одновременно во всех популяциях отсутствуют, что требует проведения дополнительных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Махнев П.А., Мучник П.Ю. Анализ статистической информации о госпитализациях больных эндогенными психическими расстройствами // Сборник материалов 86-й конференции студенческого научного общества «Мечниковские чтения». Санкт-Петербург, 2013. С. 227–228.
2. Gescher D.M., Kahl K.G., Hillemacher T., et al. Epigenetics in Personality Disorders: Today's Insights // Front Psychiatry. 2018. Vol. 9. P. 579. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00579
3. Pasquin S., Sharma M., Gauchat J.-F. Ciliary neurotrophic factor (CNTF): New facets of an old molecule for treating neurodegenerative

- and metabolic syndrome pathologies // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015. Vol. 26, No. 5. P. 507–515. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.007
4. Brondino N., Rocchetti M., Fusar-Poli L., et al. Increased CNTF levels in adults with autism spectrum disorders // *World J Biol Psychiatry.* 2019. Vol. 20, No. 9. P. 742–746. DOI: 10.1080/15622975.2018.1481999
 5. Dardiotis E., Arseniou S., Sokratous M., et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis // *Mult Scler Relat Disord.* 2017. Vol. 17. P. 190–197. DOI: 10.1016/j.msard.2017.08.004
 6. Trautmann S., Goodwin L., Höfler M., et al. Prevalence and severity of mental disorders in military personnel: a standardised comparison with civilians // *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2017. Vol. 26, No. 2. P. 199–208. DOI: 10.1017/S204579601600024X
 7. Coppede F., Tannorella P., Pezzini I., et al. Folate, homocysteine, vitamin B12, and polymorphisms of genes participating in one-carbon metabolism in late-onset Alzheimer's disease patients and healthy controls // *Antioxid Redox Signal.* 2012. Vol. 17, No. 2. P. 195–204. DOI: 10.1089/ars.2011.4368
 8. Mandelli L., Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update // *Neurosci Biobehav Rev.* 2013. Vol. 37, No. 10 Pt 1. P. 2375–2397. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.011
 9. Lucatelli J.F., Barros A.C., Silva V.K., et al. Genetic influences on Alzheimer's disease: evidence of interactions between the genes APOE, APOC1 and ACE in a sample population from the South of Brazil // *Neurochem Res.* 2011. Vol. 36. P. 1533–1539. DOI: 10.1007/s11064-011-0481-7
 10. Johri A., Chandra A., Flint Beal M. PGC-1 α , mitochondrial dysfunction, and Huntington's disease // *Free Radic Biol Med.* 2013. Vol. 62. P. 37–46. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.016
 11. Geoffroy P.A., Etain B., Lajnef M., et al. Circadian genes and lithium response in bipolar disorders: associations with PPARGC1A (PGC-1 α) and RORA // *Genes Brain Behav.* 2016. Vol. 15, No. 7. P. 660–668. DOI: 10.1111/gbb.12306
 12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects // *JAMA.* 2013. Vol. 310, No. 20. P. 2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
 13. Малышкин С.С., Мезин А.Е., Иванов А.М., и др. Выявление генетических предикторов профессиональной надежности военнослужащих // Сборник статей III Всероссийской научно-технической конференции «Состояние и перспективы развития современной науки по направлению «Биотехнические системы и технологии». 27–28 мая 2021 г. Анапа: ЭПА. С 202–208.
 14. Свидетельство РФ о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2022612720/ 28.02.22. Деревянкин Д.С., Шаповал Р.М., Малышкин С.С., и др. «Genetic Stats».
 15. Jun N., Mamoru T., Snin I., et al. No association between the CNTF null mutation and schizophrenia or personality // *Psychiatric Genetics.* 2006. Vol. 16, No. 5. P. 217–219. DOI: 10.1097/01.ypg.0000242189.05656.9d
 16. Wan L., Li Y., Zhang Z., et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases // *Transl Psychiatry.* 2018. Vol. 8. ID 242. DOI: 10.1038/s41398-018-0276-6
 17. Lavedan C., Volpi S., Polymeropoulos M.H., Wolfgang C.D. Effect of a ciliary neurotrophic factor polymorphism on schizophrenia symptom improvement in an iloperidone clinical trial // *Pharmacogenomics.* 2008. Vol. 9, No. 3. P. 289–301. DOI: 10.2217/14622416.9.3.289
 18. Antypa N., Calati R., Souery D., et al. Variation in the HTR1A and HTR2A genes and social adjustment in depressed patients // *J Affect Disord.* 2013. Vol. 150, No. 2. P. 649–652. DOI: 10.1016/j.jad.2013.02.036
 19. Lin J.-Y., Jiang M.-Y., Kan Z.-M., Chu Y. Influence of 5-HT2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis // *J Affect Disord.* 2014. Vol. 168. P. 430–438. DOI: 10.1016/j.jad.2014.06.012
 20. Spies M., Nasser A., Ozenne B., et al. Common HTR2A variants and 5-HTTLPR are not associated with human *in vivo* serotonin 2A receptor levels // *Hum Brain Mapp.* 2020. Vol. 41, No. 16. P. 4518–4528. DOI: 10.1002/hbm.25138

REFERENCES

1. Makhnev PA, Muchnik PYu. Analiz statisticheskoi informatsii o gositalizatsiyakh bol'nykh ehndogennymi psikhicheskimi rasstroistvami. Proceedings of the 86th Conference of the Student Scientific Society «*Mechnikovskie chteniya*». Saint Petersburg, 2013. P. 227–228. (In Russ.).
2. Gescher DM, Kahl KG, Hillemacher T, et al. Epigenetics in Personality Disorders: Today's Insights. *Front Psychiatry.* 2018;9:579. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00579
3. Pasquin S, Sharma M, Gauchat J-F. Ciliary neurotrophic factor (CNTF): New facets of an old molecule for treating neurodegenerative and metabolic syndrome pathologies. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015;26(5):507–515. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.07.007
4. Brondino N, Rocchetti M, Fusar-Poli L, et al. Increased CNTF levels in adults with autism spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2019;20(9):742–746. DOI: 10.1080/15622975.2018.1481999
5. Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;17:190–197. DOI: 10.1016/j.msard.2017.08.004
6. Trautmann S, Goodwin L, Höfler M, et al. Prevalence and severity of mental disorders in military personnel: a standardised comparison with civilians. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2017;26(2):199–208. DOI: 10.1017/S204579601600024X

7. Coppede F, Tannorella P, Pezzini I, et al. Folate, homocysteine, vitamin B12, and polymorphisms of genes participating in one-carbon metabolism in late-onset Alzheimer's disease patients and healthy controls. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17(2):195–204. DOI: 10.1089/ars.2011.4368
8. Mandelli L, Serretti A. Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(10 Pt 1):2375–2397. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.07.011
9. Lucatelli JF, Barros AC, Silva VK, et al. Genetic influences on Alzheimer's disease: evidence of interactions between the genes APOE, APOC1 and ACE in a sample population from the South of Brazil. *Neurochem Res*. 2011;36:1533–1539. DOI: 10.1007/s11064-011-0481-7
10. Johri A, Chandra A, Flint Beal M. PGC-1 α , mitochondrial dysfunction, and Huntington's disease. *Free Radic Biol Med*. 2013;62:37–46. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.04.016
11. Geoffroy PA, Etain B, Lajnef M, et al. Circadian genes and lithium response in bipolar disorders: associations with PPARG-C1A (PGC-1 α) and RORA. *Genes Brain Behav*. 2016;15(7):660–668. DOI: 10.1111/gbb.12306
12. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053
13. Malyshkin SS, Mezin AE, Ivanov AM, et al. Vyyavlenie geneticheskikh prediktorov professional'noi nadezhnosti voennosluzhashchikh. Proceedings of the III All-Russian Scientific and Technical Conference «Sostoyaniye i perspektivy razvitiya sovremennoi nauki po napravleniyu «Biotekhnicheskie sistemy i tekhnologii». 2021 May 27–28. Anapa: EhRA. P. 202–208. (In Russ.).
14. Certificate of the Russian Federation on the state registration of computer programs № 2022612720/ 28.02.22. Derevyankin DS, Shapoval RM, Malyshkin SS, et al. «Genetic Stats». (In Russ.).
15. Jun N, Mamoru T, Snin I, et al. No association between the CNTF null mutation and schizophrenia or personality. *Psychiatric Genetics*. 2006;16(5):217–219. DOI: 10.1097/01.ypg.0000242189.05656.9d
16. Wan L, Li Y, Zhang Z, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry*. 2018;8:242. DOI: 10.1038/s41398-018-0276-6
17. Lavedan C, Volpi S, Polymeropoulos MH, Wolfgang CD. Effect of a ciliary neurotrophic factor polymorphism on schizophrenia symptom improvement in an iloperidone clinical trial. *Pharmacogenomics*. 2008;9(3):289–301. DOI: 10.2217/14622416.9.3.289
18. Antypa N, Calati R, Souery D, et al. Variation in the HTR1A and HTR2A genes and social adjustment in depressed patients. *J Affect Disord*. 2013;150(2):649–652. DOI: 10.1016/j.jad.2013.02.036
19. Lin J-Y, Jiang M-Y, Kan Z-M, Chu Y. Influence of 5-HT2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014;168:430–438. DOI: 10.1016/j.jad.2014.06.012
20. Spies M, Nasser A, Ozenne B, et al. Common HTR2A variants and 5-HTTLPR are not associated with human *in vivo* serotonin 2A receptor levels. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(16):4518–4528. DOI: 10.1002/hbm.25138

ОБ АВТОРАХ

***Святослав Сергеевич Малышкин**, магистр;
e-mail: svyatoslavmal@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4366-0028;
eLibrary SPIN: 8109-3446

Александр Борисович Криворучко, кандидат медицинских наук;
e-mail: krab25@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2035-4888;
eLibrary SPIN: 1324-0239

Геннадий Геннадьевич Кутелев, кандидат медицинских наук;
e-mail: gena08@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6489-9938;
eLibrary SPIN: 5139-8511

Елена Игоревна Корешова, магистр; eLibrary SPIN: 5310-0605

Ольга Викторовна Калужная, кандидат биологических наук;
e-mail: loj2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3845-6375;
eLibrary SPIN: 1755-1405

Роман Михайлович Шаповал, бакалавр; e-mail: SHAPOVAL.R@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6871-1448;
eLibrary SPIN: 6114-7705

AUTHORS INFO

***Svyatoslav S. Malyskin**, master;
e-mail: svyatoslavmal@gmail.com; ORCID: 0000-0003-4366-0028;
eLibrary SPIN: 8109-3446

Alexander B. Krivoruchko, candidate of medical sciences;
e-mail: krab25@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2035-4888;
eLibrary SPIN: 1324-0239

Gennady G. Kutelev, candidate of medical sciences;
e-mail: gena08@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6489-9938;
eLibrary SPIN: 5139-8511

Elena I. Koreshova, master; eLibrary SPIN: 5310-0605

Olga V. Kalyuzhnaya, candidate of biological sciences;
e-mail: loj2004@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3845-6375;
eLibrary SPIN: 1755-1405

Roman M. Shapoval, bachelor; e-mail: SHAPOVAL.R@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-6871-1448; eLibrary SPIN: 6114-7705

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Дмитрий Сергеевич Деревянкин, магистр;
e-mail: derev.dima1@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0370-0347

Евгений Александрович Журбин, кандидат медицинских наук;
e-mail: zhurbin-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838;
SCOPUS: 57198886746; eLibrary SPIN: 8426-1354

Петр Кириллович Потапов, кандидат медицинских наук;
e-mail: forwardspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 5979-4490

Dmitry S. Derevyankin, master; e-mail: derev.dima1@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-0370-0347

Evgeny A. Zhurbin, candidate of medical sciences;
e-mail: zhurbin-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838;
SCOPUS: 57198886746; eLibrary SPIN: 8426-1354

Petr K. Potapov, candidate of medical sciences;
e-mail: forwardspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 5979-4490

УДК 616-097:615.8-0.36.83:355.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105725>

ИММУННАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ – УЧАСТНИКОВ СПЕЦОПЕРАЦИЙ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

Н.С. Зайцева¹, А.Д. Багмет¹, В.Н. Цыган²¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматривается иммунная дисфункция у военнослужащих – участников спецопераций и возможности их медико-психологической реабилитации. Проведено наблюдение за состоянием иммунного статуса 73 военнослужащих (средний возраст $37,6 \pm 4,1$ года), участвовавших в спецоперациях в районах со сложной оперативной обстановкой и проходивших 20-дневный стандартный курс медико-психологической реабилитации в санаторно-курортных комплексах «Северо-Кавказский», «Сочинский» и «Крымский». Оценка иммунного статуса проведена до и после участия в спецоперациях, а также после курса медико-психологической реабилитации. Констатируется формирование иммунной дисфункции за счет количественных и функциональных изменений иммунного статуса. У военнослужащих – участников спецопераций регистрировалось снижение процессов синтеза и дифференцировки Т-лимфоцитов, угнетение функциональных возможностей цитотоксических лимфоцитов, снижение цитолитического потенциала клеток натуральных киллеров, нарушение антигенпрезентирующей функции моноцитов, значительное уменьшение числа В-лимфоцитов при сохраненной их антителопродуцирующей функции. Курс медико-психологической реабилитации у военнослужащих – участников спецопераций приводил к нормализации изучаемых параметров, за исключением функциональной активности клеток натуральных киллеров и моноцитов. Учитывая отсутствие полного восстановления гомеостатических резервов иммунной системы, требуется более углубленное изучение данной проблемы и разработка персонализированного подхода к реабилитации военнослужащих – участников спецопераций с оценкой состояния иммунологических маркеров.

Ключевые слова: иммунитет; иммунодефицит; стресс; боевой стресс; реабилитация; гомеостатический резерв; цитолитический потенциал; антигенпрезентирующие функции.

Как цитировать:

Зайцева Н.С., Багмет А.Д., Цыган В.Н. Иммунная дисфункция у военнослужащих – участников спецопераций и возможности медико-психологической реабилитации // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 307–314. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105725>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105725>

IMMUNE DYSFUNCTION IN MILITARY PERSONNEL PARTICIPATING IN SPECIAL TASKS AND THE POSSIBILITY OF MEDICAL AND PSYCHOLOGICAL REHABILITATION

N.S. Zaitseva¹, A.D. Bagmet¹, V.N. Tsygan²

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The article considers immune dysfunction in military personnel participating in special operations and the possibilities of their medical and psychological rehabilitation. The state of the immune status of 73 servicemen (average age 37.6 ± 4.1 years) who participated in special operations in areas with a difficult operational situation and underwent a 20-day standard course of medical and psychological rehabilitation in the sanatoriums of the sanatorium complexes "North Caucasian", "Sochi", and "Crimean" was monitored. Immune status was assessed before and after participation in special operations and after a course of medical and psychological rehabilitation. Immune dysfunction due to quantitative and functional changes in the immune status was established. Soldiers participating in special operations registered a decrease in the synthesis and differentiation of T-lymphocytes, inhibition of the functionality of cytotoxic lymphocytes, reduced cytolytic potential of natural killer cells, impaired antigen-presenting function of monocytes, and a significant decrease in the number of B lymphocytes with preserved antibody-producing function. The rehabilitation course for military personnel participating in special operations led to the normalization of the analyzed parameters, except for the functional activity of natural killer cells and monocytes. Given the lack of full recovery of homeostatic reserves in the immune system, a more in-depth study of the problem and development of a personalized approach to rehabilitation of the military participants with the assessment of immunological markers are necessary.

Keywords: immunity; immunodeficiency; stress; combat stress; rehabilitation; homeostatic reserve; cytolytic potential; antigen-presenting functions.

To cite this article:

Zaitseva NS, Bagmet AD, Tsygan VN. Immune dysfunction in military personnel participating in special tasks and the possibility of medical and psychological rehabilitation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):307–314. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105725>

Received: 31.03.2022

Accepted: 22.05.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Военнослужащие – участники спецопераций составляют особую когорту лиц, подверженных экстремальному воздействию профессионального стресса. Профессиональный (боевой) стресс военнослужащих в современной научной литературе определяется как многоуровневый процесс неспецифической адаптационной активности человеческого организма в условиях боевой обстановки, сопровождающийся напряжением механизмов реактивной саморегуляции и закреплением специфических приспособительных психофизиологических изменений [1, 2]. Нарушения адаптации, связанные со службой в особых условиях со сложной оперативной обстановкой, отличаются сверхактивацией регуляторных механизмов и переходом в так называемое аллостатическое состояние. Оно характеризуется напряженным, неустойчивым функционированием организма, что обусловлено появлением новых механизмов нейрогуморальной регуляции. С позиции теории аллостаза объясняется постепенное и отсроченное появление стойких патологических изменений спустя какое-то время после воздействия стрессора [3–5]. Иммунная система, являясь одной из основных гомеостатических систем, достаточно быстро реагирует на нейро-эндокринные медиаторы острого и хронического стресса. Именно иммунная дисфункция становится структурно-функциональной основой для формирования в дальнейшем коморбидной соматической патологии [6, 7].

Проблема профессионального стресса военнослужащих вызывает необходимость разработки стратегии преодоления воспринимаемого стресса, повышенной социальной поддержки и разработки программ по сохранению здоровья. Целью комплексных реабилитационных мероприятий является предотвращение перехода стрессового состояния в хроническую форму с формированием полиморбидной патологии и ранней инвалидизации [8, 9].

Цель исследования — изучить состояние иммунного статуса у военнослужащих – участников спецопераций и влияние медико-психологической реабилитации на состояние их иммунной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 73 военнослужащих – офицера мужского пола (средний возраст $37,6 \pm 4,1$ года), участвовавших в спецоперациях в районах со сложной оперативной обстановкой более 30 сут, не различавшихся по профессиональным задачам и роду деятельности, у которых было диагностировано утомление III степени, или переутомление, что является показанием для проведения медико-психологической реабилитации. Обследуемые были разделены на две группы: 1-ю группу составили 57 военнослужащих, у которых медико-психологическая реабилитация осуществлялась в санаторно-курортных комплексах «Северо-Кавказский», «Сочинский»

и «Крымский» в течение 20 дней в весенне-летний период и включала в себя индивидуальное комплексное применение естественных (природных) и преформированных лечебных факторов, упражнений лечебной физкультуры и элементов спорта, массажа, рефлексотерапии. Медикаментозная иммунотерапия у обследуемых пациентов не проводилась. 2-ю группу составили 16 военнослужащих, у которых медико-психологическая реабилитация по различным причинам не проводилась, но был предоставлен внеочередной 10–15-дневный отпуск в связи со службой в зонах вооруженных конфликтов. В качестве контрольной группы обследованы 25 практически здоровых доноров крови (средний возраст $29,3 \pm 6,8$ года) отделения переливания крови клиники Ростовского государственного медицинского университета (РостГМУ).

Иммунный статус оценивали по экспрессии CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, HLA DR, внутриклеточному содержанию Foxp3 в клетках CD4⁺CD25⁺, гранзима В в CD8⁺ и CD16⁺-лимфоцитах, HLA DR на CD14⁺-моноцитах с использованием соответствующих моноклональных антител с двухцветной и трехцветной меткой фирмы Beckman Coulter и учетом результатов на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500. Оценку апоптоза лимфоцитов проводили методом, основанным на выявлении потери клетками части дезоксирибонуклеиновой кислоты (гиподиплоидных клеток) с помощью флуоресцентного красителя (пропидиума иодида) с учетом результатов на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500. Количественное определение иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови проводили путем простой радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини [10] с использованием наборов, в состав которых входят стандартная сыворотка и моноспецифические антисыворотки, содержащие антитела к тяжелым цепям соответствующих иммуноглобулинов (научно-производственного объединения «Микроген», (Нижний Новгород). Клиническое исследование выполнено с письменного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г.¹, «Правилами клинической практики в Российской Федерации»². Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом РостГМУ (№ 6/15 от 12.05.2015). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Количественные значения параметров представлены в виде центральной тенденции медианы (Me) и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля)

¹ WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013).

² Приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 266.

и обозначены как *Me* [*LQ*; *UQ*]. Оценку изменений медиан в группах осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни. Средние уровни в группах сравнивали с применением критерия Вилкоксона для связанных выборок. Изменения признавались статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У военнослужащих 1-й группы после участия в спецоперации в зоне с неблагоприятной оперативной обстановкой выявлены следующие изменения иммунного статуса: в Т-клеточном звене регистрировалось значительное снижение абсолютного содержания как общей популяции Т-лимфоцитов, так и их субпопуляций (клеток $CD4^+$ и $CD8^+$), при сохраненном относительном соотношении этих клеток ($p \leq 0,05$). Усиление готовности к апоптозу Т-лимфоцитов ($CD3^+CD95^+$) свидетельствовало о нарушении их адаптационного потенциала. Угнетение экспрессии маркеров поздней активации как в общей популяции ($CD3^+HLADR^+$), так и в значительной степени в эффекторной $CD8^+$ -субпопуляции лимфоцитов ($CD8^+HLADR^+$), с достоверным ($p \leq 0,05$) снижением относительного и абсолютного количества цитолитически активных клеток $CD8^+$, содержащих гранзим В, также подтверждало нарушение адаптационных возможностей клеточного звена иммунной системы. При этом отмечалась тенденция к нарастанию функционального потенциала $CD4^+$ -субпопуляции лимфоцитов за счет усиления экспрессии ранних ($CD25^+$) активационных маркеров, а также выраженное увеличение популяции иммунорегуляторных $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ (Т-reg), обладающих универсальным супрессорным действием ($p \leq 0,05$). Выявленные изменения носили компенсаторную направленность в рамках поддержания гомеостатического потенциала иммунной системы (табл. 1).

Изменения клеточных факторов врожденного иммунного ответа характеризовались тенденцией к снижению содержания клеток – натуральных киллеров и статистически значимым угнетением их цитолитической активности за счет уменьшения экспрессии гранзима В ($p \leq 0,05$). Также зарегистрировано угнетение антигенпрезентирующей функции моноцитов за счет статистически значимого снижения экспрессии HLA DR^+ на их поверхности ($p \leq 0,05$). Обращало на себя внимание выраженное снижение содержания в периферической крови В-лимфоцитов после возвращения из зоны с неблагоприятной оперативной обстановкой ($p \leq 0,05$). При этом функциональная активность В-клеток, продуцирующих антитела, оставалась неизменной.

Сразу после возвращения из командировки из районов со сложной оперативной обстановкой все военнослужащие были направлены на медико-психологическую реабилитацию длительностью 20 дней, после чего была вновь оценен иммунный статус. Реабилитация привела к нормализации значений абсолютного содержания

Т-лимфоцитов и их субпопуляций ($p \leq 0,05$). Ранняя усиленная готовность этих клеток к апоптозу имела тенденцию к снижению. Отмечалось нарастание числа цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры поздней активации ($CD8^+HLADR^+$) и тенденция к восстановлению их цитолитического потенциала ($CD8^+Gr^+$). Содержание В-лимфоцитов вернулось к исходному уровню. При этом сохранялось статистически значимое ($p \leq 0,05$) ослабление гранзимпродуцирующей функции клеток – натуральных киллеров, а угнетение экспрессии маркеров поздней активации на моноцитах (14^+HLADR^+) только прогрессировало. Усиленная ранняя супрессорная активность иммунорегуляторных $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ (Т-reg)-лимфоцитов сохраняла свою актуальность.

Состояние иммунного статуса у военнослужащих 2-й группы оценивали до и после командировки, а также после возвращения из отпуска, сравнивая между собой и показателями контрольной группы (табл. 2).

В Т-клеточном звене отмечено достоверное ($p \leq 0,05$) снижение абсолютного содержания общей популяции Т-лимфоцитов, усиление их готовности к апоптозу ($CD3^+CD95^+$). Выявлено усиление функциональной активности $CD4^+$ -субпопуляции лимфоцитов за счет значительного увеличения экспрессии маркеров их ранней активации ($CD25^+$) и популяции регуляторных Т-лимфоцитов ($CD4^+CD25^+Foxp3^+$). В субпопуляции цитотоксических $CD8^+$ -лимфоцитов регистрировалось достоверное снижение экспрессии поздних активационных маркеров ($CD8^+HLADR^+$) и снижение функциональной активности за счет уменьшения количества клеток, содержащих гранзим В ($p \leq 0,05$). Документирована тенденция к снижению содержания клеток – натуральных киллеров, которая сопровождалась достоверным снижением их гранзимпродуцирующего потенциала ($p \leq 0,05$). Значительное снижение содержания В-лимфоцитов не сопровождалось изменениями их функциональной активности.

По возвращении военнослужащих из внеочередного отпуска на фоне снижения абсолютного числа общей популяции Т-лимфоцитов сохранялась их повышенная готовность к апоптозу ($CD3^+CD95^+$) ($p \leq 0,05$). Цитолитическая гранзимпродуцирующая активность эффекторных $CD8^+$ -лимфоцитов и клеток – натуральных киллеров ($CD16^+$) оставалась сниженной относительно исходных значений ($p \leq 0,05$). При этом нарастало число регуляторных Т-лимфоцитов ($CD4^+CD25^+Foxp3^+$) и увеличение ранних активационных маркеров $CD4^+$ -субпопуляции лимфоцитов ($p \leq 0,05$). Отмечена тенденция к повышению ранее сниженного числа В-лимфоцитов, но их значение не достигло исходного уровня. Функциональная активность В-лимфоцитов, продуцирующих антитела, была сохранена.

Оценка функции иммунной системы невозможна без сопоставления изменений иммунного статуса с клиническими проявлениями иммуноопосредованной патологии. С целью верификации симптомов иммунной дисфункции проводилась оценка частоты и тяжести проявлений инфекционной

Таблица 1. Изменения иммунного статуса у военнослужащих 1-й группы после медико-психологической реабилитации *Me [LQ; UQ]*
Table 1. Changes in the immune status of military personnel of group 1 after medical and psychological rehabilitation *Me [LQ; UQ]*

Показатель	До командировки	После командировки	После реабилитации	Контрольная группа	<i>p</i>
	1	2	3	4	
CD3 ⁺ , %	72,5 [69,8; 75,3]	76,5 [72,3; 77,8]	73,3 [71,5; 75,6]	68,8 [66,1; 72,8]	–
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,96 [1,6; 2,1]	1,0 [0,8; 1,2]	1,54 [1,2; 1,7]	1,52 [1,2; 1,8]	1–2; 2–3
CD3 ⁺ HLADR ⁺ , %	3,15 [2,3; 3,9]	2,05 [1,6; 2,9]	3,45 [2,2; 3,9]	3,04 [2,2; 3,6]	–
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	1,92 [1,5; 2,1]	3,5 [2,6; 4,2]	2,71 [2,4; 3,1]	2,08 [1,7; 2,8]	2–4
CD4 ⁺ , %	42,5 [39,7; 46,1]	51 [47,8; 53,2]	44,31 [41,1; 47,2]	41,9 [38,2; 46,6]	–
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,14 [0,9; 1,3]	0,66 [0,6; 0,7]	0,92 [0,8; 1,1]	0,94 [0,8; 1,2]	1–2
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	1,65 [1,3; 2,1]	4,71 [4,3; 5,1]	3,22 [2,8; 3,6]	2,0 [1,3; 2,3]	1–2; 1–3
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3, %	1,05 [0,8; 1,3]	2,4 [2,0; 2,7]	2,2 [1,9; 2,5]	1,3 [0,8; 1,6]	1–2; 1–3
CD8 ⁺ , %	28,1 [26,3; 30,8]	25,5 [23; 27,3]	27,1 [25,3; 28,7]	26,4 [22,1; 29,2]	–
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,75 [0,7; 0,8]	0,33 [0,2; 0,4]	0,55 [0,4; 0,7]	0,57 [0,4; 0,8]	1–2
CD8 ⁺ HLADR ⁺ , %	2,8 [2,3; 3,2]	1,1 [0,6; 1,6]	1,7 [1,3; 2,1]	2,1 [1,6; 2,4]	1–2; 2–3; 2–4
CD8 ⁺ HLADR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,075 [0,05; 0,09]	0,014 [0,005; 0,02]	0,028 [0,02; 0,03]	0,05 [0,03; 0,09]	1–2; 2–4; 3–4
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	25 [22,4; 28,1]	15,01 [12,1; 18,2]	18,6 [15,2; 21,6]	19,8 [17,4; 24,3]	1–2
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,67 [0,5; 0,8]	0,19 [0,1; 0,3]	0,31 [0,2; 0,4]	0,46 [0,2; 0,6]	1–2
CD16 ⁺ , %	10,5 [8; 12,1]	7,1 [5; 11,2]	9,25 [7,2; 11,7]	12,1 [7,8; 14,1]	–
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	8,5 [7,4; 9,9]	4,3 [3; 5,7]	4,2 [3,3; 5]	9,2 [7,8; 11,3]	1–2; 1–3; 2–4; 3–4
CD14 ⁺ HLADR ⁺ , %	68 [64,5; 71,7]	51,8 [47,9; 53,8]	53,7 [48,1; 54,9]	75 [67,2; 81,6]	1–2; 1–3; 2–4; 3–4
CD19 ⁺ , %	12,5 [13; 14]	8,5 [6,3; 10,2]	10,7 [8,9; 12,6]	10,2 [7,3; 12,2]	–
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,3 [0,3; 0,5]	0,12 [0,06; 0,2]	0,28 [0,2; 0,4]	0,21 [0,1; 0,3]	1–2; 2–3
IgA, г/л	2,19 [1,9; 2,3]	2,2 [2,1; 2,3]	2,05 [1,8; 2,3]	1,7 [1,5; 2,1]	–
IgM, г/л	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,1; 1,4]	1,1 [1; 1,3]	1,1 [0,9; 1,3]	–
IgG, г/л	12,1 [11,8; 13]	11,7 [10,9; 12,8]	11,3 [10,1; 13]	10,3 [9,2; 12,5]	–

Примечание: цифрами отмечены различия между исходными показателями, показателями после командировки, реабилитации и контрольной группы, *p* ≤ 0,05.

Таблица 2. Изменения иммунного статуса у военнослужащих 2-й группы до и после отпуска *Me [LQ; UQ]***Table 2.** Changes in the immune status of military personnel of group 2 before and after vacation *Me [LQ; UQ]*

Показатель	До командировки	После командировки	После отпуска	Контрольная группа	<i>p</i>
	1	2	3	4	
CD3 ⁺ , %	74,6 [70,3; 76,9]	72,5 [69,4; 75,9]	74,2 [70,9; 76,6]	68,8 [66,1; 72,8]	–
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,6 [1,4; 1,9]	1,1 [0,8; 1,3]	1,2 [0,9; 1,4]	1,52 [1,2; 1,8]	1–2; 1–3
CD3 ⁺ HLADR ⁺ , %	3,3 [2,4; 3,8]	2,9 [1,8; 3,2]	3,4 [2,6; 3,9]	3,04 [2,2; 3,6]	–
CD3 ⁺ CD95 ⁺ , %	2,2 [1,8; 2,6]	3,6 [2,4; 4,3]	3,3 [2,8; 3,8]	2,08 [1,7; 2,8]	1–2; 1–3
CD4 ⁺ , %	39,2 [36,6; 43,2]	44,3 [40,8; 51,1]	43,1 [40,1; 44,2]	41,9 [38,2; 46,6]	–
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,1 [0,7; 1,3]	1,2 [0,6; 1,5]	1,1 [0,7; 1,5]	0,94 [0,8; 1,2]	–
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	1,5 [1,2; 2,1]	2,7 [1,8; 3,8]	3,2 [2,1; 3,9]	2,0 [1,3; 2,3]	1–2; 1–3; 3–4
CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3, %	1,1 [0,8; 1,4]	2,4 [2,1; 2,8]	2,2 [1,7; 2,7]	1,3 [0,8; 1,6]	1–2; 1–3; 2–4; 3–4
CD8 ⁺ , %	34,5 [27,2; 36,9]	27,5 [22,2; 31,4]	30,3 [24,3; 33,8]	26,4 [22,1; 29,2]	–
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,7 [0,6; 0,9]	0,5 [0,3; 0,8]	0,5 [0,4; 0,7]	0,57 [0,4; 0,8]	–
CD8 ⁺ HLADR ⁺ , %	2,6 [2,1; 3,1]	1,3 [0,8; 1,8]	1,6 [1,1; 2,2]	2,1 [1,6; 2,4]	1–2; 1–3
CD8 ⁺ HLADR ⁺ , 10 ⁹ /л	0,08 [0,05; 0,1]	0,04 [0,01; 0,07]	0,04 [0,02; 0,08]	0,05 [0,03; 0,09]	1–2
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	26,1 [23,1; 29]	21,1 [18,8; 24,2]	17,7 [14; 23]	19,8 [17,4; 24,3]	1–3; 3–4
CD8 ⁺ Gr ⁺ , 10 ⁹ /л	0,8 [0,5; 1,0]	0,4 [0,1; 0,7]	0,3 [0,2; 0,7]	0,46 [0,2; 0,6]	1–2; 1–3
CD16 ⁺ , %	12,8 [9,2; 15,6]	9,5 [6,2; 14,8]	12,5 [8; 17]	12,1 [7,8; 14,1]	–
CD16 ⁺ Gr ⁺ , %	7,5 [5,4; 10,2]	3,6 [3; 6,2]	4,2 [3; 5,9]	9,2 [7,8; 11,3]	1–2; 1–3; 2–4; 3–4
CD14 ⁺ HLADR ⁺ , %	69 [54,5; 79,2]	58 [51,2; 71,2]	61,9 [50,1; 74]	75 [67,2; 81,6]	1–2
CD19 ⁺ , %	12,2 [10,1; 16]	7,3 [5,5; 10,1]	9,7 [6,9; 12,4]	10,2 [7,3; 12,2]	1–2
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,4 [0,2; 0,5]	0,2 [0,08; 0,3]	0,3 [0,1; 0,5]	0,3 [0,1; 0,45]	1–2
IgA, г/л	1,9 [1,6; 2,2]	2,1 [1,5; 2,3]	1,8 [1,6; 2,1]	1,7 [1,5; 2,1]	–
IgM, г/л	1,1 [0,9; 1,3]	1,2 [1,0; 1,4]	0,9 [0,8; 1,2]	1,1 [0,9; 1,3]	–
IgG, г/л	12,3 [11,1; 13]	12,2 [10,5; 13,2]	10,5 [9,2; 12]	10,3 [9,2; 12,5]	–

Примечание: цифрами отмечены различия между исходными показателями, показателями после командировки, отпуска и контрольной группы, $p \leq 0,05$.

патологии до и в течение 6 мес. после участия в спецоперациях в районах со сложной оперативной обстановкой. Среди военнослужащих, находившихся под наблюдением до участия в спецоперациях, 14 (19%) отмечали периодические симптомы острых респираторных заболеваний продолжительностью 2–4 дня 1–3 раза в год, 16 (22%) — рецидивирующие герпетические высыпания различной локализации с редкими обострениями (1–3 раза в год). Во время участия в спецоперациях в районах со сложной оперативной обстановкой у 54 (74%) военнослужащих отмечена клиническая манифестация инфекционной патологии различной этиологии и степени тяжести.

В течение 6 мес. наблюдения после командировки 14 (24%) военнослужащих 1-й группы 1–3 раза предъявляли жалобы на наличие симптомов острых респираторных заболеваний продолжительностью 3–5 дней; у 4 (7%) пациентов зарегистрировано появление/рецидив герпетических высыпаний на губах. У 6 (37%) военнослужащих 2-й группы после возвращения из отпуска в течение 6 мес. наблюдения регистрировались симптомы острых респираторных заболеваний продолжительностью 3–5 дней, 1–3 раза за период наблюдения; у 7 (43%) человек зарегистрировано появление/рецидив герпетических высыпаний на губах; 2 (12%) пациента отмечали учащение стула с повышением температуры тела до субфебрильных значений, не потребовавшее назначения медикаментозной терапии; у 1 пациента острое респираторное заболевание осложнилось развитием внегоспитальной пневмонии, что потребовало курса антибактериальной терапии в стационарных условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Участие в спецоперациях в районах со сложной оперативной обстановкой профессионально подготовленных военнослужащих приводит к нарушению взаимодействия регуляторных систем организма, формированию иммунной дисфункции с нарушением количественных и функциональных показателей клеточного и гуморального иммунного ответа и, как следствие, усилению подверженности организма действию патогенных факторов, повышению риска острых инфекционных заболеваний, обострению хронической патологии, снижению качества жизни и работоспособности [11, 12].

У военнослужащих — участников спецопераций выявлены количественные и функциональные нарушения со стороны различных звеньев иммунной системы. Проведение медико-психологической реабилитации у данной категории военнослужащих сопровождалось нормализацией параметров клеточного и гуморального звена иммунной системы, но сохранялись нарушения цитолитической активности клеток — натуральных киллеров и антигенпрезентирующей функции моноцитов, что является фактором нарушения противоинфекционной защиты. У военнослужащих — участников спецопераций, которые не проходили курс медико-психологической реабилитации, после отпускного периода сохранялись клиничко-лабораторные признаки иммунной дисфункции. Так, на фоне сохранения нарушения функции Т-лимфоцитов, их субпопуляций и клеток-натуральных киллеров развивались частые эпизоды инфекционной патологии различной степени тяжести.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Караяни А.Г., Утлик Э.П. Саморегуляция функциональных состояний в боевой обстановке // Психопедагогика в правоохранительных органах. 2018. № 3. С. 5–9. DOI: 10.24411/1999-6241-2018-13001
2. Токарев А.Р. Нейро-цитокиновые механизмы острого стресса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2019. № 3. С. 194–204. DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469
3. Куприянов Р.В., Жданов Р.И. Стресс и аллостаз: проблемы, перспективы и взаимосвязь // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2014. Т. 64, № 1. С. 21–31. DOI:10.7868/S0044467714010080
4. Потемина Т.Е., Зуйкова А.А., Кузнецова С.В., Перешеин А.В. Дезадаптивные изменения в нервной системе после воздействия боевого стресса и травм // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». 2019. № 4. С. 73–77.
5. Рыбакина Е.Г., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., и др. Клеточно-молекулярные механизмы изменения защитных функций организма при черепно-мозговой травме, и попытка лечения // Медицинский академический журнал. 2014. Т. 14, № 4. С. 55–62. DOI: 10.17816/MAJ14455-62
6. Зайцева Н.С., Сизякина Л.П. Дисфункция иммунной системы в структуре коморбидной патологии у военнослужащих-ветеранов боевых действий в отдаленном периоде наблюдения // Иммунология. 2016. Т. 37, № 5. С. 267–270. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-5-267-270
7. Cañas-González B., Fernández-Nistal A., Ramírez J.M., Martínez-Fernández V. Influence of stress and depression on the immune system in patients evaluated in an anti-aging unit // Front Psychol. 2020. Vol. 11, No 4. P. 1844. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01844
8. Нагорнова А.Ю., Азарных Т.Д., Каяшева О.И., и др. Стресс и эмоциональное выгорание: методы профилактики. Ульяновск: Зебра, 2019. 79 с.
9. Апчел В.Я., Цыган В.Н. Стресс и стрессоустойчивость человека. Санкт-Петербург: ВМА, 1999. 86 с.

10. Mancini G., Garbonasa A., Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion // *Immunochemistry*. 1965. Vol. 2, No. 3. P. 235–264. DOI: 10.1016/0019-2791(65)90004-2
11. Кубасов Р.В., Барачевский Ю.Е., Сибилева Е.Н., и др. Влияние экстремальных факторов военной службы на адаптационные возможности и здоровье сотрудников силовых ведомств

- России // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. Т. № 2. С. 217–223.
12. Багмет А.Д., Зайцева Н.С., Рамазанов М.Ю. Механизмы прогрессирования коморбидной патологии при артериальной гипертензии у военнослужащих — ветеранов современных войн // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 9. С. 14–15.

REFERENCES

1. Karayani AG, Utlik EP. Self-regulation of functional states by the soldiers in combat. *Psychopedagogics in law enforcement*. 2018;(3):5–9. (In Russ.). DOI: 10.24411/1999-6241-2018-13001
2. Tokarev AR. Neuro-cytokine mechanisms of acute stress (literature review). *Journal of new medical technologies*. 2019;(3):194–204. (In Russ.). DOI: 10.24411/2075-4094-2019-16469
3. Kupriyanov RV, Zhdanov RI. Stress i allostat: problemy, perspektivy i vzaimosvyaz'. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni IP Pavlova*. 2014;64(1):21–31. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0044467714010080
4. Potemina TE, Zuykova AA, Kuznetsova SV, Pereshein AV. Maladaptive changes in the nervous system after combat stress and injuries. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (rehabilitation, doctor and health)*. 2019;(4):73–77. (In Russ.).
5. Rybakina EG, Shanin SN, Fomicheva EE, et al. Cell-molecular mechanisms of protective function's changes under traumatic brain injury and ways for it's medication. *Medical academic journal*. 2014;14(4):55–62. (In Russ.). DOI: 10.17816/MAJ14455-62
6. Zaitseva NS, Sizyakina LP. The immune dysfunction in the structure of comorbid diseases in the combatants in the late period of observation. *Immunologiya*. 2016;37(5):267–270. (In Russ.). DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-5-267-270
7. Cañas-González B, Fernández-Nistal A, Ramírez JM, Martínez-Fernández V. Influence of stress and depression on the immune system in patients evaluated in an anti-aging unit. *Front Psychol*. 2020;11(4):1844. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.01844
8. Nagornova AY, Azarnykh TD, Kayasheva OI, et al. *Stress i ehmo-tsional'noe vygoranie: metody profilaktiki*. Ulyanovsk: Zebra, 2019. 79 p. (In Russ.).
9. Apchel VYa, Tsygan VN. *Stress i stressoustoichivost' cheloveka*. Saint Petersburg: RMMA, 1999. 86 p. (In Russ.).
10. Mancini G, Garbonasa A, Heremans J. Immunochemical quantitation of antigens by simple radial immunodiffusion. *Immunochemistry*. 1965;2(3):235–264. DOI: 10.1016/0019-2791(65)90004-2
11. Koubassov RV, Barachevsky YuE, Sibileva EN, et al. Influence of extreme factors of military service on adaptive capacity and health of members of law enforcement agencies of Russia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;(2):217–223. (In Russ.).
12. Bagmet AD, Zaitseva NS, Ramazanov AU. Mechanisms of comorbid pathology progression among military veterans of modern wars. *Russian journal of occupational health and industrial ecology*. 2017;(9):14–15. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Сергеевна Зайцева**, кандидат медицинских наук; e-mail: n.zaitseva@list.ru; ORCID: 0000-0003-4170-1180; SCOPUS: 9040438100; eLibrary SPIN: 4232-0084

Александр Данилович Багмет, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: bagmet1957@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1082-7380

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vn-t@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1199-0911; SCOPUS: 6603136317; eLibrary SPIN: 7215-6206

AUTHORS INFO

***Natalia S. Zaitseva**, candidate of medical sciences; e-mail: n.zaitseva@list.ru; ORCID: 0000-0003-4170-1180; SCOPUS: 9040438100; eLibrary SPIN: 4232-0084

Alexander D. Bagmet, doctor of medical sciences, professor; e-mail: bagmet1957@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1082-7380

Vasily N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; e-mail: vn-t@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1199-0911; SCOPUS: 6603136317; eLibrary SPIN: 7215-6206

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 613.693

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105765>

ВЛИЯНИЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ Я-КОНЦЕПЦИИ НА УСПЕШНОСТЬ В ЛЕТНОЙ ПОДГОТОВКЕ КУРСАНТОВ

А.А. Благинин¹, С.Н. Синельников¹, М.Ю. Гридин², Ю.В. Сазонов¹, И.И. Жильцова¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Краснодарское высшее военное авиационное училище летчиков имени героя Советского Союза А.К. Серова, Краснодар, Россия

Резюме. Представлены профессионально важные качества курсантов Краснодарского высшего военного авиационного училища летчиков имени Героя Советского Союза А.К. Серова, необходимые для освоения летной профессии, освещено влияние профессионального Я на степень их успешности в летной подготовке. Экспериментально исследована динамика изменения профессионального Я как составляющего профессиональной Я-концепции у курсантов с разным уровнем успешности в летной подготовке. Приведены результаты психологического обследования курсантов относительно устойчивого доминирующего психического состояния, характеристик психологического и социально-психологического уровней доминирующего психического состояния по методике Л.В. Куликова (краткий вариант) и их связь с уровнем сформированности летных навыков. Установлено, что курсанты с высоким уровнем успешности в летной подготовке характеризовались более выраженными повышениями средних значений по шкалам «Активное — пассивное отношение к жизненной ситуации», «Тонус: высокий — низкий», «Устойчивость — неустойчивость эмоционального фона» и «Удовлетворенность — неудовлетворенность жизнью в целом», что свидетельствовало о формировании у них более профессионального Я. Однако слишком большое нарастание уровня Я-концепции может привести к негативным результатам. Неадекватная Я-концепция оказывает негативное влияние на функциональное состояние курсантов. В этой связи актуален персонализированный подход к медицинскому обеспечению полетов курсантов и их динамическому наблюдению с учетом индивидуальных психофизиологических особенностей. Участие авиационного врача в обучении курсантов авиационных училищ, имеющих неадекватную Я-концепцию, заключается в помощи летчику-инструктору в организации персонализированного подхода; формировании и развитии профессионально важных качеств, воспитании обоснованного чувства уверенности в своих способностях, силах и возможностях с самого начала летной практики; мотивации курсантов на стремление к повышению своих летных навыков; помощи в осознании ими того факта, что от реальной оценки своих профессиональных навыков и уровня летной подготовки зависит успешное выполнение задания и безопасность полетов.

Ключевые слова: вредные личностные качества летчика; летное обучение; медицинское обеспечение; персонализированный подход; профессионально важные качества летчика; успешность в летной подготовке; профессиональное Я.

Как цитировать:

Благинин А.А., Синельников С.Н., Гридин М.Ю., Сазонов Ю.В., Жильцова И.И. Влияние положительной Я-концепции на успешность в летной подготовке курсантов // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 315–321. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105765>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105765>

INFLUENCE OF A POSITIVE SELF-CONCEPT ON THE SUCCESSFUL IN-FLIGHT TRAINING OF CADETS

A.A. Blaginin¹, S.N. Sinelnikov¹, M.Yu. Gridin², Yu.V. Sazonov¹, I.I. Zhiltsova¹

¹ Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Krasnodar Higher Military Aviation School for Pilots named after the Hero of the Soviet Union A.K. Serov, Krasnodar, Russia

ABSTRACT: The paper presents professionally important qualities of the cadets of the Krasnodar Higher Military Aviation School of Pilots named after the Hero of the Soviet Union A.K. Serov, necessary for mastering the flying profession, and highlights the influence of the professional self on the degree of their success in flight training. The dynamics of changes in the professional self as a component of the professional self-concept among cadets with different levels of success in flight training have been experimentally investigated. The paper also presents the results of the psychological examination of cadets regarding the stable dominant mental state, characteristics of the psychological and sociopsychological levels of the dominant mental state according to the method of L.V. Kulikov (short version) and their relationship with the level of formation of flight skills. Cadets with a high level of success in flight training were characterized by more pronounced increases in average values on the scales “active–passive attitude to the life situation,” “tone: high–low,” “stability–instability of the emotional background” and “satisfaction–dissatisfaction with life in general,” which indicated the formation of more professional self. However, too much increase in the level of the self-concept can lead to negative results. Inadequate self-concept negatively affects the functional state of cadets. In this regard, a personalized approach to the medical support of cadets’ flights and their dynamic observation, taking into account individual psychophysiological characteristics, is relevant. The participation of an aviation doctor in the training of cadets of aviation schools with a pronounced professional self helps the instructor pilot in organizing a personalized approach; the formation and development of professionally important qualities, fostering a well-founded sense of confidence in their abilities, strengths, and capabilities from the very beginning of flight practice; motivation of cadets to strive to improve their flight skills; and assistance in their awareness that the successful completion of the task and flight safety depend on a real assessment of their professional skills and level of flight training.

Keywords: harmful personality traits of a pilot; flight training; medical support; personalized approach; professionally important qualities of a pilot; success in flight training; professional self.

To cite this article:

Blaginin AA, Sinelnikov SN, Gridin MYu, Sazonov YuV, Zhiltsova II. Influence of a positive self-concept on the successful in-flight training of cadets. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):315–321. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105765>

Received: 02.04.2022

Accepted: 24.05.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Постоянное усложнение авиационной техники влечет за собой все большие трудности в правильном отборе кандидатов на летное обучение и, впоследствии, на летную работу. Для этого искомым кандидат должен обладать определенным набором качеств [1–5]. В.Ю. Рыбников обосновал симптомокомплекс профессионально важных психологических качеств (ПВК) специалиста, обуславливающих его профессиональную надежность [6]. В.А. Пономаренко, В.В. Лапа выделили пять групп ПВК летчика: личностные, интеллектуальные, психофизиологические, физиологические и физические [7, 8]. При наличии у курсанта этих индивидуальных особенностей можно прогнозировать высокий уровень профессиональной надежности и успешности [7, 9].

В.А. Бодров и др. [10] доказали, что к качествам, ведущим к авиационным происшествиям, относятся: нерешительность, низкая критичность в сложных ситуациях, неудовлетворительная гибкость поведения, недостаточная координация сложных движений, плохой глазомер, быстрая утомляемость и другие. О.Ю. Бучельников и др. [2] указывали на то, что при отборе кандидатов на летное обучение помимо профессионально важных качеств необходимо также учитывать наличие «вредных» для профессии летчика состояний и качеств, способных привести к детериорации освоения навыков управления летательным аппаратом, торможению формирования у них профессиональной культуры, развитию переутомления и возникновению нервно-психических заболеваний, что в свою очередь может явиться причиной снижения летного долголетия и даже гибели летчика [3]. К «вредным» личностным качествам они отнесли: лживость; трусость; нечистоплотность и небрежность в труде; конформность; легкомыслие, безответственность и недисциплинированность; нерешительность; разрозненность и неустойчивость интересов и склонностей вообще и связанных с летной деятельностью или отрицательное к ней отношение; высокий уровень тревожности (как свойство личности).

Профессия летчика овеяна романтизмом, обусловленным чувством удовлетворения от управления летательным аппаратом и покорения неба, а также высоким уровнем материального благосостояния. В связи с чем она считается одной из элитных профессий. Осознание этого и факт того, что сессия сдана и допуск к первой летной практике получен, приводит курсантов третьего курса в состояние повышенной возбудимости и воодушевления, что может привести к формированию завышенной самооценки.

По мере накопления курсантами личного опыта в практических полетах на авиационной технике наблюдается постепенное развитие их летных способностей [1]. При этом может претерпевать изменение и их отношение к данному виду деятельности: то, что во время

выполнения первых полетов казалось курсанту почти запредельно сложным, со временем начинает казаться легким и привычным; то, что изначально вызывало легкое чувство страха, может стать приятным.

Чувства удовлетворения, восторга и эйфории в сочетании с высокой мотивацией на летное обучение могут практически полностью вытеснять у определенной категории курсантов такие сдерживающие факторы, как страх и опасения, что приводит к появлению излишней самоуверенности, беспечности, невнимательности и неадекватной самооценке. Но некоторая часть курсантов с первых дней поступления в учебное заведение по подготовке летного состава попадает в условия хронического стресса, связанного с постоянными мыслями о недостаточности собственных знаний и профессиональных возможностей, что также может привести к неадекватной оценке своего уровня летной подготовки [11].

Поскольку летная работа относится к опасным профессиям, важно учитывать такие психофизиологические свойства личности, как чувствительность к обнаружению сигналов опасности, возможность быстрого реагирования на них и эмоциональные реакции на внезапно возникающие опасные факторы. Вышеуказанные психофизиологические качества детерминированы свойствами нервной системы. Сила нервной системы обуславливает способность к сопротивлению утомлению, возможности экстренной мобилизации при чрезвычайной ситуации, помехоустойчивость.

Способности летчика спокойно и уверенно реагировать на возникающие особые случаи в полете, правильно распределять и переключать внимание определяются свойствами темперамента, его физическим и психическим состоянием. По данным В.П. Соломина и др. [12], рассеянные, импульсивные, эмоционально неуравновешенные и агрессивные люди чаще оказываются в опасных ситуациях, приводящих к несчастным случаям. Таким образом, повышению безопасности в полете и снижению доли человеческого фактора способствуют высокий уровень внимательности, стрессоустойчивости и концентрации, критичность мышления, преобладание волевых аспектов над эмоциональными.

Н.Д. Левитов [13] также отмечал необходимость учитывать психическое состояние человека, поскольку оно в достаточной степени характеризует субъективное отношение человека к ситуации и окружающей действительности через систему психологических фильтров в зависимости от предшествующего состояния и индивидуальных качеств личности с вовлечением в процесс разрешения кризисной ситуации психических процессов, эмоционально-волевых и мотивационных качеств.

Цель исследования — посредством субъективных оценок определить относительно устойчивое доминирующее психическое состояние, характеристики психологического и социально-психологического уровней доминирующего психического состояния.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По методике Л.В. Куликова [14] (краткий вариант) проведено анкетирование 117 курсантов 3-го курса Краснодарского высшего военного авиационного училища летчиков имени Героя Советского Союза А.К. Серова до и после окончания летной практики. Краткий вариант данной методики позволяет определить доминирующее состояние обследуемых по шести шкалам: «Ак» (активное — пассивное отношение к жизненной ситуации); «То» (тонус: высокий — низкий); «Сп» (спокойствие — тревога); «Эу» (устойчивость — неустойчивость эмоционального фона); «Уд» (удовлетворенность — неудовлетворенность жизнью в целом); «Со» (самооценка, положительный — отрицательный образ самого себя). Оценка значений шкал по методике Л.В. Куликова требует перевода «сырых» баллов в стены: 1–3 — низкий уровень, 4 — ниже среднего, 5–6 — средний, 7 — выше среднего, 8–10 — высокий уровень.

Полученные количественные данные были обработаны с помощью пакета программ Microsoft Excel по методу двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок с распределением, близким к нормальному.

По результатам прохождения первой летной практики летчиками-инструкторами по уровню успешности в летной подготовке 30 человек были отнесены к категориям «сильные» и «выше среднего» (далее «сильные»); 44 человека к категории «средние» и 31 человек к категории «ниже среднего» и «слабые» (далее «слабые»), 12 человек были отчислены по летной неуспеваемости. В проводимом исследовании рассматриваются две полярные категории: «сильных» и «слабых».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что у «сильных» курсантов после практики отмечалась тенденция к повышению среднего значения показателя по шкале «Ак» на 9,7%, «слабые» курсанты продемонстрировали конгруэнтные значения показателя на уровне «выше среднего» (табл.). Это можно связать

с более высоким качеством освоения в группе «сильных» учебного материала и развития навыков способствующим успешности в летной подготовке и получением ими удовлетворения от начала практического освоения выбранной профессии. Для обследуемых, показавших такие результаты, характерно активное оптимистическое отношение к жизненной ситуации, готовность к преодолению препятствий, вера в свои способности и возможности, ощущение достаточности сил для преодоления препятствий и достижения своих целей.

Также у «сильных» курсантов после прохождения практики отмечалось достоверное ($p \leq 0,05$) повышение среднего значения показателя по шкале «То» на 13%. У «слабых» курсантов отмечается тенденция к повышению среднего значения показателя на 17,9%, от «выше среднего» до «высокого», однако достоверных различий не выявлено. Это может быть связано с тем, что, оказавшись в стрессовой ситуации, человек концентрируется на проблеме или задаче, ощущает подъем сил. Повышение средних значений по шкале «То» может расцениваться как способность курсанта мобилизовать внутренние резервы и направлять их на формирование и совершенствование летных навыков. Обследуемым, имеющим высокие значения по шкале «То», свойственны высокая способность проявлять активность и расходовать энергию, умение стенически реагировать на возникающие трудности; субъективное ощущение внутренней собранности, запаса сил, энергии. Также такие люди демонстрируют высокую готовность к работе, в том числе длительной.

При анализе изменений среднего значения показателя по шкале «Сп» как у «сильных», так и у «слабых» курсантов зафиксировано незначительное его повышение на 0,61 и 4,44% соответственно, при этом оба значения оцениваются как «ниже среднего» и статистически не достоверны.

Для информантов, имеющих такие значения по шкале «Сп», типично наличие безмятежной уверенности в благоприятном развитии ситуации и в своих силах (выше, чем у большинства). Можно предположить, что рост значений по шкале «Сп» обусловлен повышением уверенности

Таблица. Изменения средних значений шкал определения доминирующего состояния (методика Л.В. Куликова), стены
Table Changes in the average values of the scales for determining the dominant state (L.V. Kulikov's method), standart ten

Шкала	Сильные		Слабые	
	до	после	до	после
	летной практики			
Ак	7,22 ± 1,59	7,90 ± 2,05	7,00 ± 2,03	7,00 ± 2,85
То	7,48 ± 1,75	8,45 ± 1,15*	7,00 ± 1,86	8,25 ± 2,10
Сп	4,87 ± 0,34	4,90 ± 0,31	4,50 ± 0,76	4,70 ± 0,92
Эу	7,70 ± 1,58	8,40 ± 0,82	7,35 ± 2,13	7,85 ± 1,93
Уд	7,04 ± 2,44	7,35 ± 1,95	6,35 ± 2,32	6,25 ± 2,15
Со	4,70 ± 0,70	4,80 ± 0,77	4,35 ± 1,18	4,45 ± 1,50

Примечание: * — $p \leq 0,05$.

в себе по мере формирования у курсантов практических навыков и состоянием эйфории от осваивания авиационной техники и первых самостоятельных полетов. Более значительное увеличение среднего значения у «слабых» курсантов, возможно, связано со снижением вероятности отчисления из летного училища в связи с неспособностью освоить программу обучения.

По шкале «Устойчивость — неустойчивость эмоционального фона» в группе «сильных» курсантов отмечается незначительная тенденция к повышению среднего значения показателя на 9,09%: до летной практики среднее значение оценивалось как «выше среднего», после летной практики — как «высокое». В группе курсантов, характеризующихся низкой успешностью в летной подготовке, определяется увеличение значения среднего показателя на 6,8% и оценивается до и после прохождения летной практики как «выше среднего».

Рост значения по шкале «Ус» также детерминирован освоением вывозной программы. При этом «сильные» дали больший прирост. У таких курсантов преобладают ровный эмоциональный фон, спокойное протекание эмоциональных процессов, высокая эмоциональная устойчивость; в стрессовой ситуации сохраняется адекватность и эффективность психической саморегуляции, поведения и деятельности.

Среди «сильных» курсантов после прохождения практики выявлено незначительное повышение среднего значения шкалы «Удовлетворенность — неудовлетворенность жизнью» на 4,4% и оценено как «выше среднего». У «слабых» курсантов напротив, выявлено незначительное снижение среднего значения по данной шкале на 1,57%; до и после прохождения курсантами первой летной практики оно оценивалось как «среднее».

Подобный уровень субъективных оценок удовлетворенности жизнью среди участников обследования скорее всего связан с их попаданием в непривычные бытовые условия, кардинальной перестройкой режима труда и отдыха и высокими физическими и психологическими нагрузками. Однако все это не помешало им реализовать себя в пилотировании летательных аппаратов. Понижение среднего значения показателя шкалы «Уд» у недостаточно успешных в летной подготовке курсантов может быть детерминировано ревалоризацией системы личностных ценностей и анализом достигнутых результатов. Для курсантов, показавших «средний» и «выше среднего» уровни по шкале «Уд» типична удовлетворенность жизнью в целом, ее ходом, самореализацией, ощущение способности брать на себя ответственность и делать свой собственный выбор, осознание готовности преодолевать трудности в реализации своих способностей (если высшие потребности активизированы) и достаточно высокая оценка личностной успешности.

Критичность (высокая или низкая) в сочетании с адекватностью самооценки (шкала «Со») у «сильных» и «слабых» курсантов имела незначительный подъем

среднего значения шкалы на 2,12 и 2,29% соответственно. По результатам обследований до и после летной практики оно оценивалось как «ниже среднего», что указывает на адекватность самооценки, искренность в ответах и степень принятия самих себя со всеми своими недостатками.

Таким образом, успешное окончание курсантами первой летной практики оказывает определенное влияние на их самооценку, веру в себя и свои способности, что в совокупности с формированием летных навыков, ПВК и адаптацией к нагрузкам вырабатывает тенденцию к формированию положительной Я-концепции.

Курсанты из группы «сильных» после прохождения первой летной практики характеризовались более выраженными повышениями средних значений по шкалам «Ак», «То», «Зу» и «Уд», что свидетельствует о формировании у них положительной Я-концепции. Однако слишком большое нарастание уровня Я-концепции может привести к негативным результатам: чем более положительна модальность Я-концепции, тем более человек склонен не замечать своих собственных недостатков, вместе с тем завышая свои собственные навыки и таланты. А это в свою очередь может стать причиной авиационных происшествий, расцениваемых как авиационный инцидент по вине летчика. Ведь в сложной эргатической системе «летчик — самолет — среда» именно по причине человеческого фактора совершаются от 50 до 70–80% авиационных происшествий [4].

Несовпадение мнения курсанта о самом себе с мнением летчика-инструктора может дать толчок к развитию когнитивного диссонанса, исходя из теории которого, человек имеет две возможности исключить угрозу своей Я-концепции: игнорировать угрозу, сочтя ее ошибкой, или изменить представление о себе и далее действовать в этих условиях. Неадекватная Я-концепция оказывает негативное влияние на функциональное состояние курсантов. Завышенная самооценка ведет к самоуверенности, пренебрежительному отношению к указаниям летчика-инструктора и руководителя полетами, нарушениям предполетного режима и личной недисциплинированности.

В этой связи персонализированный подход к медицинскому обеспечению полетов курсантов с положительной Я-концепцией и динамическое наблюдение за ними приобретают особое значение. Участие авиационного врача в обучении курсантов авиационных училищ, имеющих неадекватную Я-концепцию, заключается в помощи летчику-инструктору в организации персонализированного подхода [15]; формировании и развитии ПВК, воспитании у курсантов обоснованного чувства уверенности в своих способностях, силах и возможностях с самого начала летной практики; мотивации курсанта на изменение модальности своей Я-концепции и стремление к повышению своих летных навыков; помощи в осознании курсантами того факта, что от реальной оценки своих профессиональных навыков и уровня летной подготовки зависит успешное выполнение задания и их жизнь.

ВЫВОДЫ

Курсанты с различным уровнем успешности в летной подготовке имеют различные индивидуальные психофизиологические особенности.

Высокая способность к мобилизации внутренних психофизиологических резервов позволяет курсантам

показывать более высокие результаты в летной подготовке.

При проведении летной практики курсантов необходимо использовать персонализированный подход в формировании и развитии профессионально важных качеств с учетом уровня сформированности положительного профессионального Я и индивидуальных особенностей курсантов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крачко Э.А., Мальчинский Ф.В., Бучельников О.Ю. Анализ факторов прогноза успешности летной подготовки курсантов летного училища // Материалы научно-практической конференции «Современные противоречия и направления развития авиационной и космической медицины». Санкт-Петербург: ВМА, 2018. С. 139–144.
2. Бучельников О.Ю., Мальчинский Ф.В., Крачко Э.А., Кrasil'nikov Г.Т. Профессионально важные качества летчика-инструктора // Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с иностранным участием «Личность курсанта: психологические особенности бытия». Краснодар, 2018. С. 5–14.
3. Бучельников О.Ю., Щербак Е.А. Психофизиологические особенности военного летчика // Материалы Всеармейской научно-практической конференции «Медицинские аспекты безопасности полетов». Санкт-Петербург: ВМА, 2017. С. 66–68.
4. Жданько И.М., Исаенков В.Е., Ворона А.А., и др. Профессиональная надежность военного летчика: медицинские и социально-психологические аспекты // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 6. С. 30–36. DOI: 10.17816/RMMJ73645
5. Жданько И.М., Ворона А.А., Рыженков С.П., и др. Профессионально важные качества летного состава как необходимый элемент безопасности полетов // Материалы Всеармейской научно-практической конференции «Медицинские аспекты безопасности полетов». Санкт-Петербург: ВМА, 2017. С. 100–101.
6. Рыбников В.Ю. Психологическое прогнозирование надежности деятельности специалистов экстремального профиля: дис. ... д-ра психол. наук. Санкт-Петербург, 2000. 433 с.
7. Пономаренко В.А., Ворона А.А., Агапов И.В., и др. Формирование и развитие профессионально важных качеств у курсантов в процессе обучения в ВВАУЛ. Москва: Воениздат, 1992. 184 с.
8. Лапа В.В., Вартбаронов Р.А., Крылов Ю.В., и др. Психофизиологические возможности летчика. Москва: Воениздат, 1994. 124 с.
9. Завалова Н.Д. Психологические вопросы оценки и обеспечения эффективности и надежности деятельности летчика как оператора системы «летчик-самолет»: автореф. дис. ... д-ра психол. наук. Москва, 1972. 41 с.
10. Бодров В.А., Алпатов И.М., Драч Л.Г. Проблемы личного и человеческого факторов в безопасности полетов // Тематический научный сборник в/ч 64688 № 2 (4) «Психологические вопросы летного труда». Москва: Воениздат, 1989. С. 121–127.
11. Харин В.В., Косолапов О.А. Взаимосвязь профессиональных затруднений и парциальных отклонений в состоянии здоровья летного состава // Тематический научный сборник в/ч 64688 и 7-го ЦВНИАГ «Профессиональное здоровье и летное долголетие». Москва: Воениздат, 1989. С. 27–32.
12. Соломин В.П., Шатровой О.В., Михайлов Л.А., и др. Психологическая безопасность: учебное пособие. Москва: Дрофа, 2008. 288 с.
13. Левитов Н.Д. О психических состояниях человека. Москва: Просвещение, 1964. 20 с.
14. Куликов Л.В. Психология настроения. Санкт-Петербург: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 1997. 228 с.
15. Синельников С.Н., Гридин М.Ю., Благинин А.А. Обоснование персонализированного подхода к медицинскому обеспечению летного состава // Сборник научных трудов к 85-летию НИИЦ (АКМ и ВЗ). Москва, 28–29 ноября 2019 года «Актуальные вопросы авиационно-космической медицины, авиационной психологии и военной эргономики». Москва: Перо, 2020. С. 184–190.

REFERENCES

1. Krachko EhA, Mal'chinskii FV, Buchel'nikov OYu. Analiz faktorov prognoza uspešnosti letnoi podgotovki kursantov letnogo uchilishcha. Proceedings of the scientific and practical conference «Sovremennye protivorechiya i napravleniya razvitiya aviatcionnoi i kosmicheskoi meditsiny». Saint Petersburg: RMMA; 2018. P. 139–144. (In Russ.).
2. Buchel'nikov OYu, Mal'chinskii FV, Krachko EhA, Krasil'nikov GT. Professional'no vazhnye kachestva letchika-instruktora. Proceedings of the IX All-Russian scientific and practical conference with international participation «Lichnost' kursanta: psikhologicheskie osobennosti bytiya». Krasnodar; 2018. P. 5–14. (In Russ.).
3. Buchel'nikov OYu, Shcherbakova EA. Psikhofiziologicheskie osobennosti voennogo letchika. Proceedings of the All-army scientific and practical conference «Meditsinskie aspekty bezopasnosti poletov». Saint Petersburg: RMMA; 2017. P. 66–68. (In Russ.).
4. Zhdanko IM, Isaenkov VE, Vorona AA, et al. Professional reliability of military pilots: medical and social-psychological aspects.

Russian Military Medical Journal. 2016;337(6):30–36. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ73645

5. Zhdanko IM, Vorona AA, Ryzenkov SP, et al. Professional'no vazhnye kachestva letnogo sostava kak neobkhodimyi ehlement bezopasnosti poletov. Proceedings of the All-army scientific and practical conference «*Meditsinskie aspekty bezopasnosti poletov*». Saint Petersburg: RMMA, 2017. P. 100–101. (In Russ.).

6. Rybnikov VYu. *Psikhologicheskoe prognozirovanie nadezhnosti deyatel'nosti spetsialistov ehkstremaal'nogo profilya* [dissertation]. Saint Petersburg; 2000. 433 p. (In Russ.).

7. Ponomarenko VA, Vorona AA, Agapov IV, et al. *Formirovanie i razvitie professional'no vazhnykh kachestv u kursantov v protsesse obucheniya v VVAUL*. Moscow: Voenizdat, 1992. 184 p. (In Russ.).

8. Lapa VV, Vartbaronov RA, Krylov YuV, et al. *Psikhofiziologicheskie vozmozhnosti letchika*. Moscow: Voenizdat; 1994. 124 p. (In Russ.).

9. Zavalova ND. *Psikhologicheskie voprosy otsenki i obespecheniya ehffektivnosti i nadezhnosti deyatel'nosti letchika kak operatora sistemy «letchik-samolet»* [dissertation abstract]. Moscow; 1972. 41 p. (In Russ.).

10. Bodrov VA, Alpatov IM, Drach LG. Problemy lichnogo i chelovecheskogo faktorov v bezopasnosti poletov. Thematic scientific Proceedings of the military hours 64688 № 2 (4) «*Psikhologicheskie*

voprosy letnogo truda». Moscow: Voenizdat; 1989. P. 121–127. (In Russ.).

11. Kharin VV, Kosolapov OA. Vzaimosvyaz' professional'nykh zatrudnenii i partial'nykh otklonenii v sostoyanii zdorov'ya letnogo sostava. Thematic scientific Proceedings of the military hours 64688 and 7-th Central Aviation Research Hospital «*Professional'noe zdorov'e i letnoe dolgoletie*». Moscow: Voenizdat; 1989. P. 27–32. (In Russ.).

12. Solomin VP, Shatrovoi OV, Mikhailov LA, et al. *Psikhologicheskaya bezopasnost': uchebnoe posobie*. Moscow: Drofa; 2008. 288 p. (In Russ.).

13. Levitov ND. *O psikhicheskikh sostoyaniyakh cheloveka*. Moscow: Prosveshchenie; 1964. 20 p. (In Russ.).

14. Kulikov LV. *Psikhologiya nastroyeniya*. Saint Petersburg: SPbU Publ.; 1997. 228 p. (In Russ.).

15. Sinel'nikov SN, Gridin MYu, Blaginin AA. Obosnovanie personalizirovannogo podkhoda k meditsinskomu obespecheniyu letnogo sostava. Proceedings of the scientific works for the 85th anniversary of NIIC (AKM and VE). Moscow, 2019 Nov 28–29 «*Aktual'nye voprosy aviatsionno-kosmicheskoi meditsiny, aviatsionnoi psikhologii i voennoi ehrgonomiki*». Moscow: Pero; 2020. P. 184–190. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Юрьевич Гридин**, соискатель ученой степени;
e-mail: ms.uavb.maykop@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-164X;
eLibrary SPIN: 4331-3751

Андрей Александрович Благинин, доктор медицинских наук, доктор психологических наук, профессор;
e-mail: andreyblaginin60@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3820-5752; SCOPUS: 6507088650;
eLibrary SPIN: 2747-0146

Сергей Николаевич Синельников, кандидат медицинских наук; e-mail: serg_sinel@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5088-7146;
SCOPUS: 55135735000; eLibrary SPIN: 8010-0284

Юрий Владимирович Сазонов, кандидат медицинских наук;
e-mail: sazonyu@mail.ru; eLibrary SPIN: 5443-3400

Ирина Игоревна Жильцова, доктор медицинских наук;
e-mail: i.i.zhiltsova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2684-2866;
SCOPUS: 55545430600; eLibrary SPIN: 8717-6866

AUTHORS INFO

***Mikhail Yu. Gridin**, candidate for a degree;
e-mail: ms.uavb.maykop@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3949-164X;
eLibrary SPIN: 4331-3751

Andrey A. Blaginin, doctor of medical sciences, doctor of psychological sciences, professor;
e-mail: andreyblaginin60@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3820-5752; SCOPUS: 6507088650;
eLibrary SPIN: 2747-0146

Sergey N. Sinelnikov, candidate of medical sciences;
e-mail: serg_sinel@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5088-7146;
SCOPUS: 55135735000; eLibrary SPIN: 8010-0284

Yury V. Sazonov, candidate of medical sciences;
e-mail: sazonyu@mail.ru; eLibrary SPIN: 5443-3400

Irina I. Zhiltsova, doctor of medical sciences;
e-mail: i.i.zhiltsova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2684-2866;
SCOPUS: 55545430600; eLibrary SPIN: 8717-6866

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.89:355/359.08

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105491>

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИХ КОРРЕЛЯТОВ ДЕВИАНТНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

А.В. Лобачев, А.А. Марченко, С.А. Лобачев, О.С. Виноградова

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматривается проблема девиантного поведения среди военнослужащих. Здоровые военнослужащие и военнослужащие с разными формами девиантного поведения (аддиктивное, суицидальное, антисоциальное) обследованы с использованием клинико-психопатологического, экспериментально-психологических, психофизиологических и нейропсихологических методик. Представлен статистический анализ результатов обследования с помощью различных методик и изучена их значимость в диагностике склонности к девиантному поведению военнослужащих. Показано, что изолированное использование отдельных методик не повышает эффективность диагностического процесса. В то же время комбинированное применение нейропсихологических (аффективный прайминг, Висконсинский тест сортировки карт) и психофизиологических (окулография) методик с высоким уровнем достоверности позволяет дифференцировать здоровых военнослужащих от военнослужащих, склонных к девиантному поведению. Наиболее информативными психофизиологическими признаками при выполнении нейропсихологических методик были частота и длительность миганий, а также длительность фиксации взгляда. На основе изучения нейропсихологических и психофизиологических показателей с использованием этологического подхода (окулографии и пупиллометрии) разработан алгоритм диагностики девиантного поведения военнослужащих.

Ключевые слова: военнослужащие; склонность к девиантному поведению; виды девиантного поведения; психофизиологические методики диагностики девиантного поведения; нейропсихологические методики диагностики девиантного поведения; психодиагностика; клинико-психопатологическое обследование; окулография.

Как цитировать:

Лобачев А.В., Марченко А.А., Лобачев С.А., Виноградова О.С. Определение психофизиологических и нейропсихологических коррелятов девиантного поведения у военнослужащих // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 323–332. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105491>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105491>

DETERMINATION OF PSYCHOPHYSIOLOGICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL CORRELATES OF DEVIANT BEHAVIORS IN MILITARY PERSONNEL

A.V. Lobachev, A.A. Marchenko, S.A. Lobachev, O.S. Vinogradova

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Deviant behaviors among military personnel are being considered. Healthy servicemen and servicemen with various forms of deviant behaviors (addictive, suicidal, and antisocial) were examined using clinical psychopathological, experimental psychological, psychophysiological, and neuropsychological methods. The survey results by various methods were analyzed statistically, and their significance in diagnosing the propensity for deviant behaviors of servicemen is studied. The isolated use of individual methods does not increase the efficiency of the diagnostic process. Moreover, the combined use of neuropsychological (affective priming and Wisconsin card sorting test) and psychophysiological (oculography) methods with a high level of reliability makes it possible to differentiate healthy military personnel from military personnel prone to deviant behaviors. The most informative psychophysiological signs when performing neuropsychological techniques were the frequency and duration of blinking and duration of gaze fixations. An algorithm for diagnosing deviant behaviors of military personnel has been developed based on the analysis of neuropsychological and psychophysiological indicators using an ethological approach (oculography and pupillometry).

Keywords: military personnel; tendency to deviant behaviors; types of deviant behaviors; psychophysiological methods of diagnosis of deviant behaviors; neuropsychological methods of diagnosis of deviant behaviors; psychodiagnostics; clinical and psychopathological examination; oculography.

To cite this article:

Lobachev AV, Marchenko AA, Lobachev SA, Vinogradova OS. Determination of psychophysiological and neuropsychological correlates of deviant behaviors in military personnel. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):323–332. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma105491>

Received: 27.03.2022

Accepted: 29.05.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Происходящие в последние годы существенные общественно-политические и социально-экономические изменения привели к резкому росту социально обусловленных расстройств [1]. Среди молодежи наблюдается рост частоты девиантных форм поведения, распространение наркомании, игромании, токсикомании и алкоголизма [2]. Это негативным образом сказывается на формировании личности молодых людей и часто приводит к определенной растерянности и страху при осознанном определении стратегии жизненного пути, желанию уйти от реальных проблем, стремлению жить только сегодняшним днем [3]. При этом до настоящего времени недостаточно разработаны критерии психической нормы [4]. Попытка оценить качество психического здоровья на основе изолированных клинико-психопатологических позиций приводит к противоречиям [5], которые являются следствием сложности самого предмета познания и трудности его изучения. Неправомомерность противопоставления психической нормы и психической патологии, существование тонких переходов между ними рассматривались в трудах В.П. Осипова [6], К. Леонгарда [7] и многих других ученых [8]. Предложив понятие акцентуированных личностей, К. Леонгард сделал попытку заполнить этот разрыв. Отмечая большое разнообразие личностных черт и личностей в целом, он выделил наиболее важные психические характеристики, определяющие индивидуальность человека. Однако предложенный подход не учитывал субъективности исследователя и объекта исследования при вынесении диагностического заключения.

Системы диагностической классификации в психиатрии продолжают полагаться на клиническую феноменологию, несмотря на ограничения, присущие этому подходу. Ввиду этих ограничений и современного прогресса в нейробиологических диагностических технологиях, Национальный институт психического здоровья (National Institute of Mental Health — NIMH) Соединенных Штатов Америки инициировал проект Критерии исследовательских доменов (Research Domain Criteria — RDoC) для разработки более объективной системы описания и классификации психических расстройств, прежде всего на нейрофизиологической платформе [9]. Инициатива RDoC направлена на превращение психиатрии в интегративную науку, в которой психические заболевания будут определены как предполагаемые дисфункции в нервных узлах и сетях, что позволит увязать наблюдаемое поведение с нейробиологическими показателями. Этот подход обусловлен тремя основными недостатками клинических феноменологических классификаций:

- одни и те же симптомы могут возникать при очень разных патологических состояниях;
- критерии клинических классификаций основаны на консенсусе специалистов, а не на биологических причинах психического заболевания;

- клиническая классификация неприменима для описания психического функционирования нормально-го (здорового) человека.

Парадигма RDoC дает возможность создать теоретическую основу для расшифровки взаимодействия между поведенческими доменами и нейрофизиологическими системами, обеспечивающими их функционирование. Учитывая возможную иерархию между доменами, можно предсказать, что только некоторые варианты интеграции будут формировать здоровую деятельность психики. Патология будет проявляться вследствие перекрестных помех и нарушенной иерархии между системами доменов. Концепция RDoC направлена на поддержку исследований, которые рассматривают психические заболевания и качество функционирования человека с точки зрения основных поведенческих нейронных систем (например, систем страха и рабочей памяти), а не с точки зрения традиционных диагностических категорий. Долгосрочная цель подхода состоит в том, чтобы создать научную базу, которая могла бы служить основой для будущих систем диагностики психических заболеваний или оценки функционирования человека в прикладных целях на основе нейробиологических показателей. Методологический подход, используемый в предметной области исследований RDoC, позволяет выделить конструкты, предположительно участвующие в формировании когнитивных и поведенческих нарушений, обуславливающих девиантное поведение человека. Использование парадигмы современных нейрокогнитивных методов на основе нейробиологических и нейробиологических подходов позволяет выявить объективные детерминанты отклоняющегося поведения [10].

Комплексное нейробиологическое и нейробиологическое исследование лиц, страдающих девиантным поведением, позволило определить топографию нейробиологической патологии при социальной девиантности. Симптоматический девиантного поведения вызван минимальными нарушениями функционирования во фронтальных отделах коры головного мозга: орбитофронтальной части префронтальной коры, дорсальной префронтальной коры, передней поясной коры и вентромедиальной префронтальной коры [11]. Ряд нейробиологических исследований показал существенные отличия в обработке эмоционально значимых стимулов (мимические реакции) у людей с патологией личности, проявляющих девиантное поведение [12]. В отличие от здоровых людей, у которых нейрокогнитивная обработка стимулов происходит на уровне неокортекса, визуальные стимулы у людей с отклонениями происходят на уровне более древних мозговых структур, практически без участия эмоциональной оценки на уровне коры головного мозга.

Таким образом, показана принципиальная возможность нейробиологической и психобиологической диагностики девиантного поведения, но использованные

в исследованиях методики невозможно применять для скринингового обследования.

Цель исследования — оценить нейропсихологические и психофизиологические корреляты девиантного поведения военнослужащих.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено клинико-психопатологическое, психологическое, психофизиологическое и нейропсихологическое обследование как здоровых военнослужащих, так и лиц, страдающих девиантным поведением.

Перед исследованием автоматизировали (совместно с научно-производственным предприятием «Видеомикс») ранее отобранные нейропсихологические методики, используемые в зарубежной нейрофизиологии, и синхронизировали психодиагностический процесс с фиксацией окуломоторных/глазодвигательных реакций испытуемых в процессе выполнения заданий.

1. Аффективный прайминг — задача реализует простую процедуру аффективного прайминга с супралиминальными примерами изображений и словесными стимулами [12]. В общем случае прайминговые процедуры представляют собой простые задачи бинарной категоризации элементов из двух целевых категорий (например, положительные и отрицательные прилагательные). Прайминговые процедуры основаны на предположении, что люди реагируют быстрее, если целевая категория уже была «мысленно активирована» — человек должен быстрее классифицировать целевое слово «хорошо» как «позитивное» после краткого представления основного слова/образа «мороженое» (предполагая, что хорошее и мороженое ассоциируются в уме), чем после краткого представления основного слова/образа «война» (предполагая, что хорошее и война не тесно связаны в уме). При обработке результатов анализируют такие параметры, как среднее время положительных и отрицательных ответов, реагирования на приятные и неприятные категории, процент правильных и неправильных ответов и т. д.

2. Висконсинский тест сортировки карт (Wisconsin Card Sorting Test — WCST) — тест для измерения таких когнитивных процессов высокого уровня, как внимание, настойчивость, рабочая память, абстрактное мышление и сдвиг множеств [13]. WCST состоит из двух пакетов карт, содержащих 4 стимулирующие карты и 64 ответные карты в каждой. Участникам предлагается отсортировать 64 карты, чтобы они соответствовали либо цвету (красный, синий, желтый или зеленый), либо форме (кресты, круги, треугольники или звезды), либо количеству фигур (одна, два, три, четыре). Во время выполнения задания правило сортировки незаметно меняется от цвета к форме или количеству фигур без информирования участников. Участники должны соответственно сдвигать наборы и сортировать карточки, следуя новому правилу сортировки. Более высокие баллы в этом тесте означают худшую

производительность. Анализируют следующие параметры: количество персеверативных и неперсеверативных ошибок, общее число ошибок, количество выполненных категорий, неспособность поддерживать выбор и т. д.

Обследование проводили с помощью аппаратно-программного комплекса (АПК) «МИКС ГТ19», который предназначен для демонстрации испытуемому стимульного материала в виде тестов (презентаций), отображаемых на мониторе, и бесконтактной фиксации с последующей статистической обработкой его глазодвигательных реакций (фиксаций взгляда, саккад, морганий и т. д.). Предъявляли батареи исследовательских тестов на жидкокристаллическом дисплее диагональю 24 дюйма с разрешением FullHD. Дисплей располагался на расстоянии 60–80 см от глаз исследуемых. При проведении исследования испытуемые сидели в свободной позе и не фиксировались. Перед проведением каждого исследования проводилась калибровка оборудования. Обследования испытуемых на АПК проводили 2 дня, так как в пилотном обследовании наблюдали быструю их утомляемость. При исследовании глазодвигательных реакции регистрировали следующие параметры: количество миганий, общая длительность миганий, количество фиксаций, частота фиксаций, длительность фиксаций, скорость просмотра, скорость саккад, средняя длительность саккад, медиана длин саккад, доля отсутствия взгляда, площадь блуждания взгляда, диаметр зрачка.

В рамках клинического обследования применяли психологические методики для субъективной оценки состояния военнослужащих: госпитальные шкалы тревоги и депрессии [14]; шкалу реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилберга; шкалу самооценки тревоги Д. Шихана [15]; шкалу фобий Маркса — Шихана [16]. Приведенные методики предполагают балльную оценку выраженности симптомов и признаков, кроме того, могут рассчитываться дополнительные клинометрические индексы.

Клиническое обследование включало сбор и анализ анамнестических сведений (особенности раннего развития, наследственную отягощенность, особенности воспитания, характер социальной адаптации, аддиктивную предрасположенность, перенесенные заболевания и психотравмирующие события), а также проводилось сравнение, сопоставление и установление отличий в уровне проявлений, особенностей их течения.

Для отнесения военнослужащих к той или иной группе использовали модель систематики консорциума иерархической таксономии в психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology — HiTOP) [17], которая предполагает дименсиональный подход к психиатрической классификации и лучше согласует нозологию с данными о природной организации психопатологии.

В ходе исследования по наличию или отсутствию клинических симптомов HiTOP у 96 военнослужащих в 4 группы удалось включить 75 человек (средний возраст $21,1 \pm 1,9$ года), у остальных либо не наблюдалось

достаточных дифференцируемых признаков, либо возникали технические сбои при нейропсихологическом обследовании:

1) здоровые военнослужащие ($n = 24$, средний возраст $21,6 \pm 1,6$ года);

2) военнослужащие, склонные к аддиктивному поведению ($n = 20$, средний возраст $20,4 \pm 1,2$ года);

3) военнослужащие, склонные к суицидальному поведению ($n = 17$, средний возраст $20,9 \pm 1,4$ года);

4) военнослужащие, склонные к антисоциальному поведению ($n = 14$, средний возраст $21,4 \pm 1,8$ года).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Значимых корреляционных связей между показателями психологических методик и отнесением военнослужащих к той или иной группе девиантного поведения не обнаружено. В то же время из 76 анализируемых параметров нейропсихологических методик лишь с 10 обнаружены значимые ($p < 0,05$) средней силы корреляционные связи с интегральными показателями психологических методик, что, однако, не позволяет составить дифференцирующие правила. Для оценки диагностической значимости данных нейропсихологических методик провели дискриминантный анализ (при пороговых значениях включения/исключения $F\text{-enter} = 2$, $F\text{-remove} = 1,9$ и $p < 0,004$).

Показано, что из 14 признаков (методика «Аффективный прайминг») в линейную дискриминантную модель с должным уровнем достоверности ($p < 0,05$) могли быть включены только 2 показателя: доля правильных ответов и среднее время отрицательных ответов (табл. 1).

При оценке коэффициентов линейных дискриминантных функций (ЛДФ) было установлено (центроидам соответствовали: здоровые военнослужащие — G1:1; военнослужащие, склонные к аддиктивному поведению — G2:2; военнослужащие, склонные к суицидальному поведению — G3:3; военнослужащие, склонные к антисоциальному поведению — G4:4), что разница коэффициентов по достоверно значимым параметрам была не большой. При этом чувствительность решающих правил составила для 1-й группы 95,8%, для 2-й группы 85%; для 3-й группы 23,5%, для 4-й группы 100%, а в целом для выборки 77,3% (табл. 2).

Точность решающих правил демонстрирует сложность дифференциации между военнослужащими, склонными к аддиктивному и суицидальному поведению. Более точные результаты получены при анализе данных выполнения военнослужащими методики WCST, где из 5 параметров в ЛДФ с уровнем достоверности ($p \leq 0,05$) были включены 3 (табл. 3): «неспособность поддерживать набор», «количество выполненных категорий», «количество неперсеверативных ошибок».

Таблица 1. Информативность результатов методики «Аффективный прайминг» в рамках линейной дискриминантной функции включения в группы военнослужащих, склонных к девиантному поведению

Table 1. Informational value of the results of the affective priming method within the linear discriminant function of inclusion in groups of military personnel prone to deviant behaviors

Показатель	Лямбда Уилкса	Парциальная лямбда	F-remove (1,9)	p	Толерантность	Квадрат множественного коэффициента
Доля правильных ответов, %	0,69	0,23	79,23	0,00	0,97	0,02
Среднее время отрицательных ответов, ср t (—)	0,17	0,89	3,02	0,03	0,97	0,02

Таблица 2. Точность линейных классификационных функций для включения в группы военнослужащих, склонных к девиантному поведению

Table 2. Accuracy of linear classification functions for inclusion in groups of military personnel prone to deviant behaviors

Группа	Доля, %
G1:0	95,8
G2:1	85
G3:2	23,5
G4:3	100

При оценке коэффициентов ЛДФ было установлено, что наибольшее значение коэффициентов наблюдалось у значения «неспособность поддерживать набор» (табл. 4).

Чувствительность решающих правил была даже выше (93,3%), чем в тесте «Аффективный прайминг» (табл. 5). Точность решающих правил наглядно демонстрирует возможность дифференциации между военнослужащими, склонными к девиантному поведению.

В целом изолированное использование нейропсихологических методик далеко не всегда позволяет выделять лиц, страдающих девиантным поведением (табл. 6). Наибольшую диагностическую точность (93,3%) в отношении девиантного поведения показала методика WCST, при этом она обладает низкой специфичностью в отношении выявления суицидального поведения (76,5%), похожие тенденции наблюдаются и у методики «Аффективный прайминг», что диктует необходимость поиска путей повышения диагностической чувствительности.

С целью изучения возможности повышения диагностической значимости нейропсихологических тестов были проанализированы результаты окулографических показателей. Для изучения глазодвигательных реакций (ГДР), также как и для нейропсихологических методик, использовали дискриминантный анализ (при пороговых значениях включения/исключения $F\text{-enter} = 2$, $F\text{-remove} = 1,9$ и $p < 0,004$).

Анализ результатов методики «Аффективный прайминг» и изучение параметров глазодвигательных реакций показали возможность включения в дискриминантную модель 3 признаков с уровнем достоверности ($p \leq 0,05$): доля правильных ответов, длительность всех миганий, длительность всех фиксаций (табл. 7).

По аналогии с предыдущим анализом при оценке коэффициентов ЛДФ центроидам соответствовали здоровые военнослужащие — G1:1; военнослужащие, склонные к аддиктивному поведению — G2:2; военнослужащие, склонные к суицидальному поведению — G3:3;

Таблица 3. Информативность результатов методики «Висконсинский тест сортировки карт» в рамках линейных дискриминантных функций включения в группы военнослужащих, склонных к девиантному поведению

Table 3. Informational value of the results of the Wisconsin card sorting test within the linear discriminant function for inclusion in groups of military personnel prone to deviant behaviors.

Результат методики	Лямбда Уилкса	Парциальная лямбда	F-remove (1,9)	p	Толерантность	Квадрат множественного коэффициента
Неспособность поддерживать набор	0,09	0,14	143,53	0,000	0,75	0,25
Количество выполненных категорий	0,02	0,56	18,41	0,000	0,76	0,24
Количество неперсеверативных ошибок	0,01	0,85	4,00	0,011	0,89	0,11

Таблица 4. Факторная структура канонической линейной дискриминантной функции

Table 4. Factor structure of the canonical linear discriminant function

Показатель	Корень 1	Корень 2	Корень 3
Неспособность поддерживать набор	2,04	-1,11	0,28
Количество выполненных категорий	-0,08	-1,15	0,60
Количество неперсеверативных ошибок	-0,04	0,07	0,18
Константа	-3,34	7,84	-5,71
Собственное значение	33,62	1,21	0,07
Всего	0,96	1,00	1,00

Таблица 5. Точность линейных классификационных функций для включения в группы военнослужащих, склонных к девиантному поведению

Table 5. Accuracy of linear classification functions for inclusion in groups of military personnel prone to deviant behaviors

Группа	Доля, %
G1:0	100
G2:1	95
G3:2	76,5
G4:3	100

военнослужащие, склонные к антисоциальному поведению — G4:4. Полученные результаты свидетельствовали о резком повышении точности линейных классификационных функций для всех форм девиантного поведения, а общая точность достигла 96,9%, что, несомненно, свидетельствует о высокой диагностической значимости совместного использования данных методик (табл. 8).

Точность решающих правил проиллюстрирована на рисунке 1 и наглядно демонстрирует возможность применения методик с диагностической целью.

Точность диагностических правил при дополнительном исследовании ГДР повысилась и для методики

«Висконсинский тест сортировки карт». В дискриминантную модель были с достаточным уровнем надежности ($p \leq 0,01$) включены пять показателей: неспособность поддерживать набор, длительность всех миганий, количество выполненных категорий, частота миганий, количество персеверативных ошибок (табл. 9).

При этом чувствительность решающих правил для всех групп обследуемых повысилась до 100% (табл. 10).

Точность решающих правил (корень 1) проиллюстрирована на рисунке 2 и наглядно демонстрирует возможность дифференциации между военнослужащими, склонными к девиантному поведению.

Таблица 6. Точность линейных классификационных функций для включения в группы военнослужащих, склонных к девиантному поведению, по различным нейропсихологическим методикам, %

Table 6. Accuracy of linear classification functions for inclusion in groups of military personnel prone to deviant behaviors, according to various neuropsychological methods, %

Показатель	Аффективный прайминг	Висконсинский тест сортировки карт
G1:0	95,8	100
G2:1	85	95
G3:2	23,5	76,5
G4:3	100	100
Общая точность правил	77,3	93,3

Таблица 7. Информативность результатов методики «Аффективный прайминг» и результатов исследования глазодвигательных реакций в рамках линейных дискриминантных функций включения в группы военнослужащих, склонных к девиантному поведению

Table 7. Informational value of the results of the affective priming method and the results of the study of the oculomotor reaction within the linear discriminant function for inclusion in groups of military personnel prone to deviant behaviors.

Показатель	Лямбда Уилкса	Парциальная лямбда	F-remove (1,9)	p	Толерантность	Квадрат множественного коэффициента
Процент правильных ответов	0,11	0,30	44,78	0,00	0,92	0,08
Длительность всех миганий, мс	0,05	0,71	7,88	0,00	0,21	0,79
Длительность всех фиксаций, мс	0,08	0,43	25,54	0,00	0,67	0,33
Частота миганий, к/с	0,04	0,88	2,63	0,06	0,22	0,78
Среднее время отрицательных ответов, ср t (–)	0,04	0,89	2,46	0,07	0,93	0,07

Таблица 8. Точность линейных классификационных функций для включения в группы военнослужащих, склонных к девиантному поведению, по методике «Аффективный прайминг» и глазодвигательным реакциям (ГДР), %

Table 8. Accuracy of linear classification functions for inclusion in groups of military personnel prone to deviant behaviors, according to the affective priming method and oculomotor reaction, %

Показатель	Аффективный прайминг	Аффективный прайминг и ГДР
G1:0	95,8	100
G2:1	85	95
G3:2	23,5	92,9
G4:3	100	100
Общая точность правил	77,3	96,9

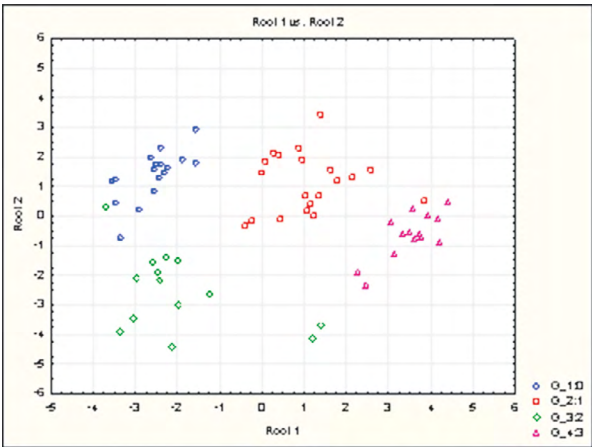


Рис. 1. Распределение военнослужащих по группам склонности к девиантному поведению при использовании решающих правил на основе анализа результатов методики «Аффективный прайминг» и исследования глазодвигательных реакций
Fig. 1. Distribution of military personnel by groups of propensity to deviant behaviors when using decision rules based on the analysis of the results of the affective priming method and the study of the oculomotor reaction

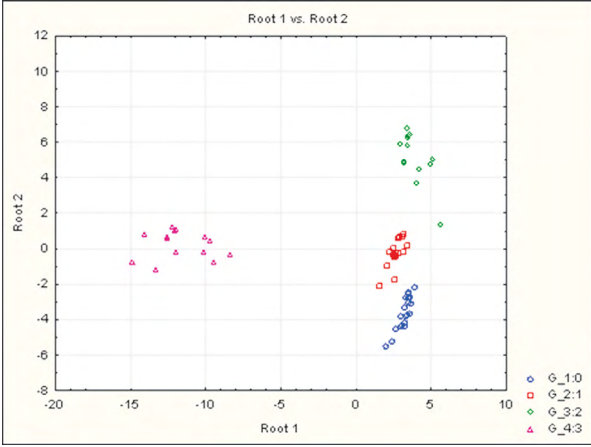


Рис. 2. Распределение военнослужащих по группам склонности к девиантному поведению при использовании решающих правил на основе анализа результатов методики «Висконсинский тест сортировки карт» и исследования глазодвигательных реакций
Fig. 2. Distribution of military personnel by groups of propensity to deviant behaviors when using decision rules based on the analysis of the results of the Wisconsin card sorting test and the study of the oculomotor reaction

Таблица 9. Информативность результатов методики «Висконсинский тест сортировки карт» и результатов изучения глазодвигательных реакций в рамках ЛДФ включения в группы военнослужащих, склонных к девиантному поведению
Table 9. Informational value of the results of the Wisconsin card sorting test and the results of analyzing the oculomotor reaction within the linear discriminant function for inclusion in groups of military personnel prone to deviant behaviors

Показатель	Лямбда Уилкса	Парциальная лямбда	F-remove (1,9)	p	Толерантность	Квадрат множественного коэффициента
Неспособность поддерживать набор	0,01	0,22	67,54	0,00	0,71	0,29
Количество выполненных категорий	0,00	0,77	5,58	0,00	0,72	0,28
Количество неперсеверативных ошибок	0,00	0,80	4,67	0,01	0,83	0,17
Частота миганий, к/с	0,00	0,78	5,45	0,00	0,96	0,04
Длительность всех миганий, мс	0,00	0,33	38,29	0,00	0,94	0,06

Таблица 10. Точность линейных классификационных функций для включения в группы военнослужащих, склонных к девиантному поведению, %
Table 10. Accuracy of linear classification functions for inclusion in groups of military personnel prone to deviant behaviors, %.

Показатель	Висконсинский тест сортировки карт	Висконсинский тест сортировки карт и ГДР
G1:0	100	100
G2:1	95	100
G3:2	76,5	100
G4:3	100	100
Общая точность правил	93,3	100

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диагностике отдельных форм девиантного поведения у военнослужащих целесообразно использовать нейropsychологические методики обследования с одновременным изучением оculoмоторных реакций. Установлено, что наибольшую диагностическую значимость имеет методика «Висконсинский тест сортировки карт», что, однако, не исключает возможность использования

и методики «Аффективный прайминг». Особенно важно, что методика «Висконсинский тест сортировки карт» показала высокую специфичность к суицидальному поведению, что особенно актуально для Вооруженных сил Российской Федерации. Тем не менее перечень методик, которые можно будет рекомендовать к использованию психологами и врачами, будет зависеть от технических возможностей и оснащения оборудованием конкретных воинских частей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кошкина Е.А. Наркологическая ситуация в Российской Федерации в 1999–2002 гг. // Наркология. 2004. № 1. С. 21–25.
2. Гут Ю., Кабардов М. Природные и социальные факторы девиантного поведения у подростков // Психологическая наука и образование. 2018. Т. 23, № 4. С. 80–90. DOI: 10.17759/pse.201823040
3. Змановская Е.В. Девиантология (психология отклоняющегося поведения): учебное пособие для студентов высших учебных заведений. Москва: Академия, 2003. 18 с.
4. Лобачев А.В. Расстройства адаптации у военнослужащих (клинико-организационные проблемы): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург: ВМА, 2021. 45 с.
5. Рустанович А.В. О многоосевых классификациях психических расстройств в современной психиатрии // Сборник научных трудов, посвященных 70-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ профессора В.К. Смирнова «Клиническая и экстремальная психиатрия». Санкт-Петербург, 2003. С. 155–163.
6. Осипов В.П. Руководство по психиатрии. Москва, Ленинград: Госиздат, 1931. 596 с.
7. Леонгард К. Акцентуированные личности. Киев: Вища школа, 1981. 389 с.
8. Овчинников Б.В., Дьяконов И.Ф. Психогигиенические аспекты психического здоровья: учебное пособие / под ред. В.К. Шамрея. Санкт-Петербург: ВМА, 2009. 312 с.
9. Hajcak G., Patrick C. Situating psychophysiological science within the research domain criteria (RDoC) framework // Int J Psychophysiol. 2015. Vol. 98, No. 2-2. P. 223–226. DOI: 10.1016/j.jpsycho.2015.11.001
10. Tkach B. Neuropsychological features personalities with deviant behavior // Fundamental and Applied Researches in Practice of Leading Scientific Schools. 2018. Vol. 27, No. 3. P. 201–206. DOI: 10.33531/farplss.2018.3.24
11. Hoff H., Beneventi H., Galta K., Wik G. Evidence of Deviant Emotional Processing in Psychopathy: A fMRI Case Study // Int J Neurosci. 2009. Vol. 119, No. 6. P. 857–878. DOI: 10.1080/00207450701590992
12. Hermans D., Vandromme H., Joos E. Affective Priming and Learning. In: Encyclopedia of the Sciences of Learning. Boston, MA: Springer, 2012. DOI: 10.1007/978-1-4419-1428-6_904
13. Monchi O., Petrides M., Petre V., et al. Wisconsin card sorting revisited: Distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging // J Neurosci. 2001. Vol. 21, No. 19. P. 7733–7741. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-19-07733.2001
14. Zigmond A.S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta Psychiatr Scand. 1983. Vol. 67, No. 6. P. 361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
15. Sheehan D.V., Sheehan K.H. The Classification of Phobic Disorders // Int J Psychiat Med. 1983. Vol. 12, No. 4. P. 243–266. DOI: 10.2190/LNA4-1U6E-9WTW-31JU
16. Вассерман Л.И. Тестовые методики для медицинской психодиагностики. Санкт-Петербург, 2002. 80 с.
17. Kotov R., Krueger R.F., Watson D., et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies // J Abnorm Psychol. 2017. Vol. 126, No. 4. P. 454–477. DOI: 10.1037/abn0000258

REFERENCES

1. Koshkina EA. Narcological situation in Russian Federation during 1999–2002 years. *Narcology*. 2004;(1):21–25. (In Russ.).
2. Gut YuN, Kabardov MK. Neuropsychological and social factors of deviant behaviour in adolescents. *Psychological Science and Education*. 2018;23(4):80–90. (In Russ.). DOI: 10.17759/pse.2018230408
3. Zmanovskaya EV. *Deviantologiya (psikhologiya otklonyayushchegosya povedeniya): uchebnoe posobie dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedenii*. Moscow: Akademiya; 2003. 18 p. (In Russ.).
4. Lobachev AV. *Rasstroistva adaptatsii u voennosluzhashchikh (kliniko-organizatsionnye problemy)* [dissertation abstract]. Saint Petersburg: RMMA; 2021. 45 p. (In Russ.).
5. Rustanovich AV. O mnogoosevykh klassifikatsiyakh psikhicheskikh rasstroistv v sovremennoi psikhiatrii. Proceedings of the 70th anniversary of the birth of Honored Scientist of the Russian Federation Professor VK Smirnov «*Klinicheskaya i ehkstremaal'naya psikhiatriya*». Saint Petersburg; 2003. P. 155–163. (In Russ.).
6. Osipov VP. *Rukovodstvo po psikhiatrii*. Moscow, Leningrad: Gosizdat; 1931. 596 p. (In Russ.).
7. Leongard K. *Aktsentuirovannye lichnosti*. Kyiv: Vishcha shkola; 1981. 389 p. (In Russ.).
8. Ovchinnikov BV, D'yakonov IF. *Psikhogigienicheskie aspekty psikhicheskogo zdorov'ya: uchebnoe posobie*. Shamrei VK, editor. Saint Petersburg: RMMA; 2009. 312 p. (In Russ.).

9. Hajcak G, Patrick C. Situating psychophysiological science within the research domain criteria (RDoC) framework. *Int J Psychophysiol.* 2015;98(2-2):223–226. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2015.11.001
10. Tkach B. Neuropsychological features personalities with deviant behavior. *Fundamental and Applied Researches in Practice of Leading Scientific Schools.* 2018;27(3):201–206. DOI: 10.33531/farplss.2018.3.24
11. Hoff H, Beneventi H, Galta K, Wik G. Evidence of Deviant Emotional Processing in Psychopathy: A fMRI Case Study. *Int J Neurosci.* 2009;119(6):857–878. DOI: 10.1080/00207450701590992
12. Hermans D, Vandromme H, Joos E. Affective Priming and Learning. *Encyclopedia of the Sciences of Learning.* Boston, MA: Springer; 2012. DOI: 10.1007/978-1-4419-1428-6_904
13. Monchi O, Petrides M, Petre V, et al. Wisconsin card sorting revisited: Distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 2001;21(19):7733–7741. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.21-19-07733.2001
14. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–370. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
15. Sheehan DV, Sheehan KH. The Classification of Phobic Disorders. *Int J Psychiat Med.* 1983;12(4):243–266. DOI: 10.2190/LNA4-1U6E-9WTW-31JU
16. Vasserman LI. *Testovye metodiki dlya meditsinskoi psikhodiagnostiki.* Saint Petersburg; 2002. 80 p. (In Russ.).
17. Kotov R, Krueger RF, Watson D, et al. The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): a dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol.* 2017;126(4):454–477. DOI: 10.1037/abn0000258

ОБ АВТОРАХ

***Александр Васильевич Лобачев**, доктор медицинских наук;
e-mail: doctor.lobachev@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-9082-107X; Researcher ID: F-1081-2015;
SCOPUS: 56939277100; eLibrary SPIN: 4915-8662

Андрей Александрович Марченко, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: andrew.marchenko1995@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 1693-5580

Святослав Александрович Лобачев, курсант;
e-mail: read.lobachev@gmail.com

Ольга Сергеевна Виноградова, преподаватель;
e-mail: lanskaja.lady2016@yandex.ru

AUTHORS INFO

***Alexander V. Lobachev**, doctor of medical sciences;
e-mail: doctor.lobachev@gmail.com;
ORCID: 0000-0001-9082-107X; Researcher ID: F-1081-2015;
SCOPUS: 56939277100; eLibrary SPIN: 4915-8662

Andrey A. Marchenko, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: andrew.marchenko1995@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 1693-5580

Svyatoslav A. Lobachev, cadet;
e-mail: read.lobachev@gmail.com

Olga S. Vinogradova, teacher;
e-mail: lanskaja.lady2016@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 615.1: 614.27.007:615.15:615.19

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106525>

АНАЛИЗ ПУТЕЙ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ И ДОЛЖНОСТНОГО РОСТА ОФИЦЕРОВ-ПРОВИЗОРОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Ю.В. Мирошниченко, В.Н. Кононов, И.В. Лобачев, А.Б. Перфильев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проведен ретроспективный анализ нормативно-правовых актов, затронувших систему подготовки военных фармацевтических специалистов для медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации, после введения системы аккредитации медицинских (фармацевтических) работников, профессиональных стандартов и перехода на непрерывное медицинское образование (непрерывное профессиональное развитие). На его основе рассмотрены главные направления подготовки специалистов медицинского снабжения, их карьерное развитие, повышение квалификации и переподготовки в рамках существующей системы военного здравоохранения до и после введения процедуры обязательной аккредитации медицинских (фармацевтических) работников. Выявлены и проанализированы основные проблемные вопросы, связанные с введением профессиональных стандартов и соответствия трудовых функций, указанных в них, реальным функциональным обязанностям офицеров-провизоров в войсковом и госпитальном звеньях, а также несоответствие номенклатуры фармацевтических офицерских должностей установленной номенклатуре должностей в гражданском здравоохранении, что создает определенные трудности с прохождением повторной аккредитации и связанной с этим возможностью присвоения (продления) квалификационной категории (классности). Обоснована необходимость комплексного подхода по гармонизации подготовки специалистов военного и гражданского здравоохранения, прохождения их аккредитации на соответствие профессиональным стандартам, карьерному росту, занимаемым должностям в соответствии с едиными квалификационными требованиями к уровню образования и непрерывному профессиональному развитию.

Ключевые слова: военное здравоохранение; Военно-медицинская академия; аккредитация; высшее образование; дополнительное профессиональное образование; непрерывное медицинское (фармацевтическое) образование; провизор; фармацевтические кадры; фармация.

Как цитировать:

Мирошниченко Ю.В., Кононов В.Н., Лобачев И.В., Перфильев А.Б. Анализ путей профессионального развития и должностного роста офицеров-провизоров в современных условиях // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 333–340. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106525>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106525>

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN PROFESSIONAL DEVELOPMENT AND THE OFFICIAL GROWTH OF MILITARY PHARMACISTS IN MODERN CONDITIONS

Yu.V. Miroshnichenko, V.N. Kononov, I.V. Iobachev, A.B. Perfiliev

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: We adopted a retrospective study design to explore the regulatory acts affecting the training military pharmaceutical specialists for the medical service of the Armed Forces of the Russian Federation after accreditation of medical (pharmaceutical) workers, professional standards and transition to continuous medical education (continuous professional development). On this basis, we assessed the main areas of training of medical supply specialists, their career development, advanced training and retraining within the existing military healthcare system before and after mandatory accreditation of medical (pharmaceutical) workers. The main issues related to the introduction of professional standards and the compliance of the labor specified in them with the real functional duties of pharmacist officers in the military and hospital level, as well as the discrepancy between the nomenclature of pharmaceutical officer positions and that in civil healthcare. This creates certain difficulties with the passage of reaccreditation and the possibility of assigning (renewal) a qualification category (class rating). The necessity of an integrated approach to harmonize the training of military and civilian healthcare specialists, their accreditation for compliance with professional standards, career growth, positions held in accordance with competence and skills acquired, and continuous professional development cannot be overemphasized.

Keywords: military healthcare; Military Medical Academy; accreditation; higher education; additional professional education; continuous medical (pharmaceutical) education; pharmacist; pharmaceutical personnel; pharmacy.

To cite this article:

Miroshnichenko YuV, Kononov VN, Iobachev IV, Perfiliev AB. Analysis of the association between professional development and the official growth of military pharmacists in modern conditions. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):333–340. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106525>

Received: 20.04.2022

Accepted: 04.06.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

В 2013 г. для дальнейшего развития и укрепления кадрового потенциала военного здравоохранения (ВЗ) после 130-летнего перерыва в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА) начинается подготовка курсантов (слушателей) по специальности 33.05.01 «Фармация». Это решение принимается на основании выполненного учеными и сотрудниками ВМА совместно со специалистами Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации (ГВМУ МО РФ) анализа укомплектованности органов военного управления, войскового и госпитального звеньев медицинской службы Вооруженных сил (ВС) РФ офицерами-провизорами.

В 2018 г. состоялся выпуск молодых офицеров-провизоров, получивших образование в ВМА. Постигшие основы профессии, подтвердившие свои знания на государственной итоговой аттестации (ГИА), получившие диплом государственного образца о высшем образовании с присвоением квалификации «Провизор» и прошедшие аккредитацию¹ выпускники убыли к местам службы на первичные должности по предназначению. Приобретая практический опыт и навыки, включившись в систему непрерывного медицинского (фармацевтического) образования (НМО), офицеры-провизоры стремятся к профессиональному развитию и должностному росту.

Однако трудности с прибытием на обучение в ВМА по программам дополнительного профессионального образования (ДПО), сложности их дистанционного освоения и участия в научно-образовательных мероприятиях оказывают отрицательное влияние на интеграцию специалистов в систему НМО. Все это может негативно отразиться на карьерной траектории офицеров-провизоров, особенно в войсковом звене медицинской службы ВС РФ.

Цель исследования — проанализировать перспективы профессионального развития и оценить возможности должностного роста офицеров-провизоров с учетом современных подходов к подготовке специалистов для ВЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалами исследования являлись законодательные и нормативные правовые акты РФ федеральных органов исполнительной власти, в том числе МО РФ, в области здравоохранения и образования. В ходе исследований использовались контент-анализ, исторический, структурно-логический и системный анализы.

¹ На основании Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» с 1 января 2016 г. вместо сертификации медицинских и фармацевтических специалистов введена их аккредитация.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Становление системы подготовки военных фармацевтических кадров на начальных этапах строительства ВС РФ и новой отечественной системы высшего образования. Одна из ключевых задач ВЗ заключается в организации своевременного, полного и бесперебойного обеспечения медицинским имуществом (МИ) войск (сил) в любых условиях обстановки. Ведущая роль в решении указанной задачи принадлежит специалистам с высшим фармацевтическим образованием — офицерам-провизорам [1].

В ходе реформирования военной организации государства и строительства ВС РФ на протяжении 1990-х и 2000–2010-х гг., на основе накопленного опыта и базируясь на новых подходах к высшему фармацевтическому образованию, постепенно выстраивалась система подготовки военных фармацевтических кадров. Она позволяла обеспечивать специалистами соответствующей квалификации все уровни ВЗ — от войскового звена медицинской службы до органов военного управления (рис. 1).

До 2010 г., как и в советский период, додипломная подготовка будущих офицеров-провизоров осуществлялась главным образом Томским военно-медицинским институтом (до 1999 г. — военно-медицинский факультет при Сибирском (Томском) медицинском институте), куда прибывали на обучение студенты фармацевтических факультетов медицинских вузов и фармацевтических вузов после окончания ими 3-го курса. Далее выпускники направлялись в интернатуру (как вид подготовки упразднена с 2016 г.) и после предусмотренных испытаний получали сертификаты специалиста по специальности «Управление и экономика фармации». Это давало им право заниматься фармацевтической деятельностью на должностях, соответствующих полученному уровню подготовки. Для дальнейшего продвижения по карьерной лестнице офицеру-провизору необходимо было пройти обучение в ординатуре (как вид подготовки впервые введена в ВЗ в 2001 г.) или магистратуре (как вид подготовки впервые введена в ВЗ в 2012 г.) [2, 3].

Заметим, что до 2014 г. подготовка военных фармацевтических специалистов в ординатуре не имела аналогов в гражданском здравоохранении. Обучение проводилось на основании оригинальных программ. После сдачи экзаменов выпускники получали удостоверения установленного образца, и, как правило, распределялись на руководящие должности фармацевтического профиля. Принятие в августе 2014 г. Федеральных государственных образовательных стандартов высшего образования (ФГОС ВО) по специальности 33.08.02 «Управление и экономика фармации» (уровень подготовки кадров высшей квалификации, квалификация «Провизор-менеджер») и изменение концептуальных подходов к высшему фармацевтическому образованию в России определенным

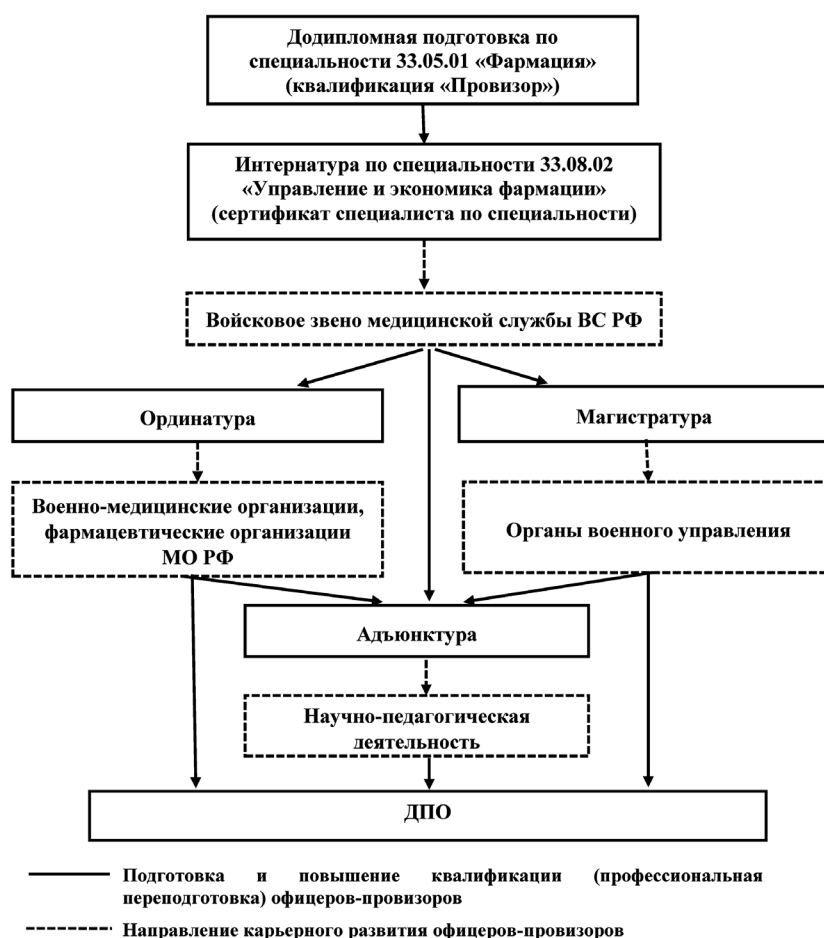


Рис. 1. Модель профессиональной подготовки и должностного роста офицеров-провизоров в 1990-х и 2000–2010-х гг.

Fig. 1. The model of professional training and job growth of pharmacist officers in the 1990s and 2000–2010

образом гармонизировали подготовку соответствующих специалистов в военном и гражданском здравоохранении. Это позволило выпускникам ординатуры ВМА получать диплом государственного образца о послевузовском профессиональном образовании [2]. В целях комплектования органов военного управления профильными специалистами с 2012 г. начинается подготовка офицеров-провизоров с присуждением квалификации (степени) «магистр».

Для реализации карьерных устремлений, связанных с продолжением служебно-профессиональной деятельности на должностях профессорско-преподавательского состава, офицер-провизор, обладавший необходимыми способностями мог быть зачислен в адъюнктуру. Адъюнкт за время обучения обязан был полностью выполнить индивидуальный план, сдать предусмотренные кандидатские экзамены, завершить работу над диссертацией и представить ее в диссертационный совет. Также он должен был дополнительно освоить программу по профилю «Преподаватель высшей школы».

Повышение квалификации фармацевтических специалистов в ВЗ осуществлялось путем обучения на соответствующих их специальностям циклах по программам ДПО. В соответствии с действовавшими

положениями предусматривалось повышение квалификации не реже одного раза в 5 лет или прохождение профессиональной переподготовки при смене специальности. Обучение на циклах повышения квалификации по программам продолжительностью не менее 144 аудиторных занятий (1 месяц) или профессиональной переподготовки продолжительностью не менее 500 ч аудиторных занятий (3,5 месяца) завершалось итоговой аттестацией с выдачей свидетельства о повышении квалификации (диплома о профессиональной переподготовке) установленного образца и сертификационным экзаменом с выдачей (подтверждением) сертификата специалиста.

Таким образом, на протяжении нескольких десятилетий была сформирована и успешно функционировала многоуровневая система подготовки фармацевтических кадров в ВЗ, во многом базировавшаяся на фундаменте, заложенном еще в советский период. Однако к середине 2010-х гг. она постепенно стала входить в противоречие со взглядами на реформирование ВС РФ и вырабатываемыми подходами к высшему фармацевтическому образованию.

Проблемные вопросы подготовки фармацевтических кадров для ВЗ и пути их решения. В течение последних лет в соответствии с трендом



Рис. 2. Современная модель профессиональной подготовки и должностного роста офицеров-провизоров
Fig. 2. Modern model of professional training and professional growth of pharmacist officers

социально-экономического развития страны, а также на основе требований законодательных и нормативных правовых актов, регламентирующих различные аспекты функционирования систем здравоохранения и образования, были внесены существенные изменения в подготовку и реализацию карьерных устремлений фармацевтических специалистов, в том числе осуществляющих профессиональную деятельность в рамках ВЗ. В частности, поэтапное введение с 2016 г. процедуры аккредитации обусловило модернизацию системы НМО. В силу этого потребовалась корректировка и приведение к нынешним реалиям модели профессиональной подготовки и должностного роста офицеров-провизоров (рис. 2).

С 2013 г. начинается подготовка будущих офицеров медицинской службы по специальности 33.05.01 «Фармация». Крайняя важность для ВЗ поставленной задачи потребовала в кратчайшие сроки подготовить учебно-материальную базу, программы, учебно-методические комплексы и т. д. Для освоения образовательных программ оперативно разрабатываются и издаются современные учебники, учебные пособия и другие учебно-методические материалы. Обучение будущих офицеров-провизоров в настоящее время

ведется в рамках ФГОС ВО — специалитет по специальности 33.05.01 «Фармация»², но с определенными особенностями³ на основании требований статьи 81 Федерального закона от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»⁴. Завершившие обучение и получившие квалификацию «Провизор» выпускники проходят первичную аккредитацию и получают соответствующие свидетельства. Именно это дает им право заниматься фармацевтической деятельностью на должностях провизора и провизора-технолога в соответствии с профессиональным стандартом (ПС) 02.006 «Провизор»⁵. Кроме того, на-

² Приказ Министерства образования и науки РФ от 27 марта 2018 г. № 219 «Об утверждении Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитет по специальности 33.05.01 Фармация».

³ Приказ МО РФ от 15 сентября 2014 г. № 670 «О мерах по реализации отдельных положений статьи 81 Федерального закона от 29 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации».

⁴ Федеральный закон от 9 декабря 2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации».

⁵ Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 09 марта 2016 г. № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор».

личие свидетельства о первичной аккредитации является обязательным условием для последующего поступления в ординатуру⁶ [4].

Как и ранее, для реализации стремлений к карьерному росту и продвижению по службе офицер-провизор должен пройти обучение в ординатуре или магистратуре. В настоящее время претенденты не только принимают участие в конкурсном отборе, в ходе которого объективно оценивается их соответствие установленным требованиям, но и проходят предусмотренные испытания^{7, 8}.

После окончания обучения в ординатуре в рамках ФГОС ВО по специальности 33.08.02 «Управление и экономика фармации» офицеры-провизоры проходят ГИА и получают дипломы государственного образца с присуждением квалификации «Провизор-менеджер». После завершения процедуры первичной специализированной аккредитации они получают право на ведение фармацевтической деятельности в соответствии с ПС 02.012 «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью». Выполнение этих условий позволяет выпускникам ординатуры занимать соответствующие должности. В соответствии с действующими положениями первичная специализированная аккредитация (уровень ординатуры) проводится для лиц, получивших высшее образование по основным образовательным программам в соответствии с ФГОС ВО в области «Здравоохранение и медицинские науки» после 1 января 2020 г.⁹ Исходя из меняющихся потребностей ВЗ требует решения вопрос о начале обучения в ординатуре ФРМС ВМА офицеров-провизоров по специальности 33.08.01 «Фармацевтическая технология» (уровень подготовки кадров высшей квалификации). Подготовка специалистов в ординатуре по двум специальностям позволит в военно-медицинских и фармацевтических организациях МО РФ значительно повысить качество организационно-управленческой, производственно-технологической деятельности, ведения учетно-отчетной документации, изготовления (производства) лекарственных средств, их хранения, перевозки, изъятия, уничтожения и т. д. [5, 6].

За последнее время существенных изменений в правилах приема и обучении в магистратуре для офицеров-провизоров не произошло.

Определенные изменения произошли в подготовке адъюнктов. В настоящее время, ведется обучение офицеров-провизоров в адъюнктуре по направлению подготовки 33.07.01 «Фармация» (уровень подготовки кадров высшей квалификации) в очной и заочной формах. По итогам обучения адъюнкт после успешной сдачи ГИА, которая включает государственный экзамен и научный доклад об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы (диссертации), получает диплом государственного образца с присуждением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь»¹⁰. Новая квалификация дает возможность быть назначенным как на должности профессорско-преподавательского состава, так и должности научных работников. Вместе с тем требование по обязательному представлению к защите выполненной диссертации в настоящее время официально не предъявляется.

Существующая сейчас система ДПО фармацевтических специалистов предусматривает несколько вариантов повышения квалификации (официально действует до 1 марта 2023 г.). В рамках формирования индивидуальных и типовых образовательных траекторий специалисту необходимо пройти обучение по соответствующей программе ДПО либо сформировать на интернет-портале НМО в информационно-коммуникационной сети «Интернет» индивидуальную образовательную траекторию обучения. Суммарное время освоения программ должно составлять не менее 144 ч, из них не менее 74 ч — освоение программ повышения квалификации. По окончании 5 летнего цикла специалисты для осуществления профессиональной деятельности должны пройти процедуру аккредитации¹¹.

Проведенный анализ траектории профессионального развития военных фармацевтических кадров показал, что в сложившихся условиях перехода к новой системе образования особого внимания заслуживает обсуждение путей решения наиболее значимых проблемных вопросов.

Во-первых, как уже было указано выше, назначенные на должности в войсковое звено медицинской службы ВС РФ выпускники фармацевтического профиля проходят первичную аккредитацию, которая подтверждает их готовность квалифицированно выполнять действия, установленные в ПС 02.006 «Провизор»¹², ПС 02.012 «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью»¹³, ПС 02.015

⁶ Приказ МО РФ от 07 апреля 2015 г. № 185 «Об утверждении порядка и условий приема в образовательные организации высшего образования, находящиеся в ведении Министерства обороны Российской Федерации».

⁷ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 11 мая 2017 г. № 212н «Об утверждении порядка приема на обучение по образовательным программам высшего образования — программам ординатуры».

⁸ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 апреля 2021 г. № 413н «Об особенностях приема на обучение по образовательным программам высшего образования — программам ординатуры на 2021/22 учебный год».

⁹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22 декабря 2017 г. № 1043н «Об утверждении сроков и этапов аккредитации специалистов, а также категорий лиц, имеющих медицинское, фармацевтическое или иное образование и подлежащих аккредитации специалистов».

¹⁰ Приказ Министерства образования и науки РФ от 12 сентября 2013 г. № 1061 «Об утверждении перечней специальностей и направлений подготовки высшего образования».

¹¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 22 ноября 2021 г. № 1081н «Об утверждении Положения об аккредитации специалистов».

¹² Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 9 марта 2016 г. № 91н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор».

¹³ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22 мая 2017 г. № 428н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью».

«Провизор-аналитик»¹⁴, ПС 02.016 «Специалист по промышленной фармации в области производства лекарственных средств»¹⁵. Вместе с тем предусмотренные ПС функции не в полной мере отражают реальные функциональные обязанности, выполняемые офицерами-провизорами, что не учитываются при их аккредитации¹⁶. В определенной степени нивелировать это противоречие поможет создание собственного фонда оценочных средств, учитывающих не только особенности подготовки офицеров-провизоров, но и характер их последующей деятельности в соответствии со штатно-должностным предназначением и занимаемыми должностями. Однако, этот вопрос требует отдельного рассмотрения и нормативно-правового урегулирования.

Во-вторых, в ВЗ предусмотрена номенклатура офицерских должностей с высшим фармацевтическим образованием, существенно отличающихся от установленной номенклатуры должностей в гражданском здравоохранении¹⁷. Из-за этого возникает достаточно большое количество коллизий, так как в соответствующих ПС («Провизор», «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью» и др.), а также в квалификационных требованиях к фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» отсутствуют должности, занимаемые офицерами-провизорами [4, 5].

Исходя из изложенного, в настоящее время первоочередными задачами являются:

- гармонизация номенклатуры должностей фармацевтических специалистов в военном и гражданском здравоохранении;
- обоснование требований к квалификации офицеров-провизоров при назначении на должности

с учетом уровня требуемого профессионального образования, необходимого для выполнения возложенных на них должностных обязанностей, а также требований к стажу работы (службы);

- разработка квалификационных характеристик для должностей, замещаемых офицерами-провизорами, которые включают должностные обязанности и необходимые знания для качественного выполнения функциональных обязанностей с учетом специфики выполняемых задач по обеспечению медицинским имуществом войск (сил) в любых условиях обстановки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для успешной реализации перспектив профессионального развития и должностного роста офицеров-провизоров необходимо тесное взаимодействие систем подготовки и НМО фармацевтических специалистов в военном и гражданском здравоохранении, унификация соответствующих квалификационных требований. При этом в полной мере должны учитываться особенности деятельности фармацевтических специалистов в ВЗ. Оперативное решение указанных проблемных вопросов будет способствовать повышению эффективности профессиональной и служебной деятельности офицеров-провизоров в современных социально-экономических условиях. Кроме того, будет успешно реализовываться современная образовательная парадигма «Образование в течение всей жизни» и концепция НМО путем формирования индивидуальных образовательных траекторий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тришкин Д.В. Итоги деятельности медицинской службы Вооруженных сил Российской Федерации в 2021 году и задачи на 2022 год // Военно-медицинский журнал. 2022. Т. 343, № 1. С. 4–17. DOI: 10.52424/00269050_2022_343_1_04
2. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Кононов В.Н., Перфильев А.Б. Подготовка фармацевтических кадров для армии и флота России: история и современное состояние //

Военно-медицинский журнал. 2021. Т. 342, № 8. С. 79–87. DOI: 10.52424/00269050_2021_342_8_79

3. Мирошниченко Ю.В., Лобачев И.В., Перфильев А.Б., Кабакова Т.И. Наукометрия исследований подготовки и профессионального развития фармацевтических кадров в отечественном здравоохранении // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. № 4. С. 123–128.

¹⁴ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22 мая 2017 г. № 427н «Об утверждении профессионального стандарта «Провизор-аналитик».

¹⁵ Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 22 мая 2017 г. № 430н «Об утверждении профессионального стандарта «Специалист по промышленной фармации в области производства лекарственных средств».

¹⁶ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 октября 2015 г. № 707н «Об утверждении Квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки».

¹⁷ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

4. Мирошниченко Ю.В., Перфильев А.Б., Кабакова Т.И. К вопросу обеспечения фармацевтическими кадрами воинских частей и военно-медицинских организаций Вооруженных сил Российской Федерации. Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Вып. 72. Ижевск: ООО «Принт», 2017. С. 400–402.
5. Мирошниченко Ю.В., Перфильев А.Б., Кабакова Т.И. Отдельные проблемы подготовки военных фармацевтических кадров

с высшим профессиональным образованием // Сборник статей в 3-х частях по материалам XX международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной науки», 11 апреля 2019 г., Томск. Томск: ООО Дендра, 2019. С. 105–113.

6. Иванова К.А., Ильинова Ю.Г. Определение должностных обязанностей фармацевтических кадров в контексте системы профессиональных квалификаций // Научный альманах. 2020. № 7-1. С. 12–15.

REFERENCES

1. Trishkin DV. Results of the activities of the medical service of the armed forces of the Russian Federation in 2021 and tasks to complete in 2022. *Russian Military Medical Journal*. 2022;343(1): 4–17. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2022_343_1_04
2. Miroshnichenko YV, Bunin SA, Kononov VN, Perfilov AB. Pharmaceutical training for the Russian army and navy: history and current state. *Russian Military Medical Journal*. 2021;342(8):79–87. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2021_342_8_79
3. Miroshnichenko YuV, Lobachev IV, Perfilov AB, Kabakova TI. Scientometrics in pharmaceutical personnel training research and professional development in the national healthcare. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(4):123–128. (In Russ.).
4. Miroshnichenko YuV, Perfilov AB, Kabakova TI. K voprosu obespecheniya farmatsevticheskimi kadrami voinskikh chastei i voenno-meditsinskikh organizatsii Vooruzhennykh sil Rossiiskoi Federatsii. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmatsevticheskoi produktsii: sbornik nauchnykh trudov*. Vol. 72. Izhevsk: OOO «Print»; 2017. P. 400–402. (In Russ.).
5. Miroshnichenko YuV, Perfilov AB, Kabakova TI. Otdel'nye problemy podgotovki voennykh farmatsevticheskikh kadrov s vysshim professional'nym obrazovaniem. Collection of articles In 3 parts based on the materials of the XX international scientific and practical conference «Aktual'nye voprosy sovremennoi nauki», 2019 Apr 11, Tomsk. Tomsk: OOO Dendra, 2019. P. 105–113. (In Russ.).
6. Ivanova KA, Ilinova YuG. Defining the job responsibilities of pharmaceutical personnel in the context of the system of professional qualifications. *Nauchnyi al'manakh*. 2020;(7-1):12–15. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Александр Борисович Перфильев**, кандидат фармацевтических наук; e-mail: alex_perfilev@mail.ru; eLibrary SPIN: 6843-2803

Юрий Владимирович Мирошниченко, доктор фармацевтических наук, профессор; e-mail: miryv61@gmail.com; eLibrary SPIN: 9723-1148

Владимир Николаевич Кононов, кандидат фармацевтических наук, доцент; e-mail: bobkvn@rambler.ru; eLibrary SPIN: 4040-1120

Иван Васильевич Лобачев, кандидат педагогических наук, доцент; e-mail: vmeda_72@mil.ru; SPIN-код: 5867-8312

AUTHORS INFO

***Alexander B. Perfiliev**, candidate of pharmaceutical sciences; e-mail: alex_perfilev@mail.ru; eLibrary SPIN: 6843-2803

Yuri V. Miroshnichenko, doctor of pharmaceutical sciences, professor; e-mail: miryv61@gmail.com; eLibrary SPIN: 9723-1148

Vladimir N. Kononov, candidate of pharmaceutical sciences, associate professor; e-mail: bobkvn@rambler.ru; eLibrary SPIN: 4040-1120

Ivan V. Lobachev, candidate of pedagogical sciences, associate professor; e-mail: vmeda_72@mil.ru; eLibrary SPIN: 5867-8312

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 616.36-002.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103982>

ВНЕПЕЧЕНОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Е.В. Крюков, Д.В. Черкашин, В.В. Салухов, К.В. Матюшенко, А.Д. Соболев, Н.Н. Щербина

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Хронические вирусные заболевания печени характеризуются частыми клиническими признаками внепеченочных проявлений. Инфекцию, вызванную вирусом гепатита С, следует рассматривать как системное расстройство, связанное с частым развитием различных внепеченочных проявлений, таких как криоглобулинемия, гломерулопатии, лимфопролиферативные заболевания, серонегативный артрит, сахарный диабет 2-го типа, красный плоский лишай и поздняя кожная порфирия. Часто внепеченочные проявления становятся основными в клинической картине заболевания, вынуждая пациентов обращаться за медицинской помощью к разным специалистам и затягивая время диагностики заболевания. В ряде случаев лечение именно пациентов с внепеченочными проявлениями становится самостоятельной сложной задачей, превосходящей собственно лечение хронического гепатита С. Взаимоотношение печеночных и внепеченочных проявлений вирусного гепатита С не является линейным и часто внепеченочные проявления опережают развитие поражения печени. Влияние вируса гепатита С на органы и системы организма обусловлено прямым воздействием вируса, патогенетически обусловленным развитием стеатоза/стеатогепатита, нарушением системной регуляции гепатокинов и цитокинов. Лечение хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, должно быть комплексным и включать противовирусную терапию, терапию метаболически ассоциированной жировой болезни печени и терапию внепеченочных проявлений заболевания. Противовирусная терапия препаратами прямого действия позволяет предотвратить развитие не только «печеночных», но и многих «внепеченочных» осложнений вируса гепатита С. Коморбидные состояния существенно утяжеляют естественное течение хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С, равно как и, наоборот, вирус гепатита С усиливает клинические проявления сопутствующей патологии. В эпоху противовирусных препаратов прямого действия есть возможность элиминации вируса гепатита С, однако сама по себе элиминация в ряде случаев не останавливает процесс прогрессирования заболевания печени.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С; внепеченочные проявления; стеатоз/стеатогепатит; гепатокины и цитокины; метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; противовирусная терапия.

Как цитировать:

Крюков Е.В., Черкашин Д.В., Салухов В.В., Матюшенко К.В., Соболев А.Д., Щербина Н.Н. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита С // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 341–352. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103982>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103982>

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

E.V. Kryukov, D.V. Cherkashin, V.V. Saluhov, K.V. Matyushenko, A.D. Sobolev, N.N. Shcherbina

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Chronic viral diseases of the liver are frequently characterized by clinical signs of intrahepatic complications. Infection caused by the hepatitis C virus should be considered as a systemic disorder associated with the frequent development of various extrahepatic complications, such as cryoglobulinemia, glomerulopathy, lymphoproliferative diseases, seronegative arthritis, type 2 diabetes mellitus, lichen planus, and late cutaneous porphyria. Often, extrahepatic complications become the main features of the clinical disease picture, forcing patients to seek medical help from various specialists and delaying diagnosis. In some cases, the treatment of extrahepatic manifestations becomes an independent, complex task, surpassing the actual treatment of chronic hepatitis C. The relationship between hepatic and extrahepatic complications of viral hepatitis C is not linear; rather, extrahepatic manifestations often outstrip the development of liver damage. The effects of hepatitis C virus on the organs and systems of the body are caused by the direct action of the virus, pathogenetically induced by the development of steatosis/steatohepatitis, and by the disruption of system regulation of hepatokines and cytokines. Treatment of chronic hepatitis C virus infection should be comprehensive and should include antiviral therapy, treatment of metabolic-associated fatty liver disease and treatment of hepatic-related disorders. Antiviral therapy with preparations of direct antiviral action allows the prevention of not only liver complications but also of many extrahepatic complications of hepatitis C virus. Comorbid states significantly increase the natural progression of chronic hepatitis C infection and vice versa: the hepatitis C virus increases the clinical manifestations of co-pathology. In the age of direct antiviral drugs, it is possible to eliminate the hepatitis C virus, but in some cases, elimination alone does not arrest the progression of liver disease.

Keywords: chronic viral hepatitis C; extrahepatic manifestations; steatosis/steatohepatitis; hepatokines and cytokines; metabolic-associated liver fatty disease; antiviral therapy.

To cite this article:

Kryukov EV, Cherkashin DV, Saluhov VV, Matyushenko KV, Sobolev AD, Shcherbina NN. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis C. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):341–352. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma103982>

Received: 01.03.2022

Accepted: 04.06.2022

Published: 25.06.2022

Проблема выявления и лечения вирусного гепатита С (ВГС) в последнее время — одна из наиболее актуальных в связи с повсеместной встречаемостью ВГС, многолетним скрытым протеканием заболевания, формированием длительных инфекционно-воспалительных изменений печеночной ткани и эксплицитностью неблагоприятных последствий — цирротической трансформации и злокачественных новообразований печени.

По разным оценкам, от 1 до 3% населения мира хронически инфицированы ВГС. Это серьезная проблема общественного здравоохранения: ежегодно во всем мире инфицируются примерно 3–4 млн человек, в то время как более 390 тыс. ежегодно погибают от связанных с ВГС поражений печени. Наиболее широко распространен ВГС в странах Юго-Западной Африки, Центральной и Восточной Азии. Несмотря на то что в Соединенных Штатах Америки отмечается низкий уровень распространения ВГС, он является одной из наиболее серьезных причин смерти, связанной с гепатологическими заболеваниями, и самым распространенным поводом для трансплантации печени.

Проблема вирусного гепатита настолько серьезна, что Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сформировала глобальную стратегию ликвидации вирусного гепатита, предполагающую снижение к 2030 г. количества новых случаев инфекции на 90%, а случаев смерти от воспалительных процессов печени вирусной природы на 65%. По распространенности ВГС — самый частый инфекционный процесс, передающийся парентеральным путем. По различным данным, общее количество инфицированных ВГС в мире насчитывалось около 185 млн в 2013 г. [1, 2], тогда как в 2021 г. уже около 58 млн¹.

Общее число зарегистрированных в 2021 г. случаев инфицирования ВГС ниже, чем по предыдущим оценкам. Вероятно, подобная динамика является следствием как более широкого применения лабораторной диагностики выявления антител к ВГС, что снижает эпидемическую напряженность данного инфекционного процесса, так и исключения случаев заболевания, учтенных в более ранних исследованиях, проведенных на пике эпидемии ВГС [3].

Наиболее высокая распространенность инфицированных ВГС пациентов отмечена среди населения Узбекистана, Туркменистана, Пакистана, Монголии и стран Юго-Западной Африки. По оценкам ВОЗ, во всем мире в 2019 г. из 58 млн человек, инфицированных ВГС, только 21% (15,2 млн) знали свой диагноз, а из тех, у кого диагностирована хроническая форма ВГС, всего 62% (9,4 млн) человек к концу 2019 г. лечились пангенотипическими противовирусными препаратами прямого действия (DaaS) [3, 4].

Характерной особенностью ВГС является его широкая генетическая вариабельность, представляющая собой следствием значительной частоты и скорости мутаций

генома ВГС, что приводит к выраженной неоднородности популяции вируса. Так, в классификации P. Simmonds et al. [5] в 2005 г. были выделены 6 генотипов, более 90 субтипов, тогда как уже в 2015 г. О.В. Калинина [6] указывает на выделение 8 генотипов, более 100 субтипов и множества вариантов вируса, обозначаемых как квазивиды. В глобальном масштабе (оценка по результатам анализа данных 98 стран) генотип 1 (G1) был наиболее распространенным (46%), за ним следовали G3 (22%), G2 (13%) и G4 (13%). Значительная генетическая неоднородность и изменчивость ВГС обеспечивает его «уклонение» от факторов иммунной защиты человека и приводит к преимущественно (до 70%) первично хроническому течению инфекции при отсутствии на начальных этапах заболевания каких-либо клинических проявлений («ласковый убийца») [5].

Системность клинических проявлений вирусных гепатитов

Хронический гепатит и цирроз печени вирусной этиологии характеризуются распространением инфицирования на внепеченочно локализованные ткани организма и вовлекают в патологический процесс различные органы и системы [6]. Заслуживающим внимания является его частая внепеченочная репликация, что, собственно, и предполагает системность проявлений этого заболевания у 75% всех инфицированных ВГС (рис. 1).

Инфекцию, вызванную ВГС, следует рассматривать как системное расстройство, связанное с частым развитием различных внепеченочных проявлений (ВПП), таких как криоглобулинемия, гломерулопатии, лимфопролиферативные заболевания, серонегативный артрит, сахарный диабет 2-го типа, красный плоский лишай и поздняя кожная порфирия [7–9].

Системность клинических проявлений вирусных гепатитов предполагает необходимость их рассмотрения с точки зрения понятия «синдемии» — совокупности двух или более одновременных или последовательных эпидемий, или кластеров болезней в популяции с биологическими взаимодействиями, которые усугубляют прогноз и бремя болезни. ВПП хронического гепатита С (ХГС) развиваются, как правило, на уже измененных другими хроническим заболеваниями органах и системах. Внепеченочные проявления ВГС многообразны, их влияние способно вызывать усиление болезни, прогрессирование и отрицательное влияние на состояние здоровья [8–10] (рис. 2).

Наличие в клинической картине ХГС как печеночных, так и внепеченочных проявлений зачастую создает сложности в диагностике и лечении заболевания. Часто ВПП становятся основными в клинической картине заболевания, вынуждая пациентов обращаться за медицинской помощью к разным специалистам и затягивая время диагностики заболевания. С другой стороны, в ряде случаев лечение именно ВПП становится самостоятельной сложной задачей, превосходящей собственно лечение ХГС.

¹ www.who.int [интернет]: World Health Organisation [дата обращения: 14.02.2022]. Доступ по ссылке: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

Инфицирование вирусом гепатита С приводит к формированию гетерогенных клинических вариантов течения заболевания. Взаимоотношение печеночных и внепеченочных проявлений ВГС не является линейным и часто ВПП опережают развитие поражения печени. Манифестные внепеченочные проявления ВГС требуют отдельного внимания в плане как диагностики, так и лечения [11].

Первичные проявления инфекции, вызванной ВГС, могут манифестировать в виде криоглобулинемического васкулита, нарушений метаболизма глюкозы, поражений почек, нейрокогнитивной дисфункции, сердечно-сосудистой патологии, а также В-клеточной неходжкинской лимфомы [8, 9, 12].

В среднем внепеченочные проявления ВГС встречаются в 2 раза чаще, чем аналогичные изменения при вирусе гепатита В (ВГВ). Чаще всего встречаются аутоиммунные (CREST-синдром, миокардиты с последующей трансформацией в кардиомиопатию, антифосфолипидный синдром), нейромышечные (периферическая полинейропатия, синдром Гийена — Барре), суставные (артриты, артралгии), сосудистые (узелковый периартериит, некротизирующий васкулит), кожные (красный плоский лишай, поздняя кожная порфирия), эндокринные (сахарный диабет 2-го типа, аутоиммунный тиреоидит), гематологические (идиопатическая тромбоцитопения, смешанная криоглобулинемия, В-клеточная лимфома неходжкинского типа, макроглобулинемия, апластическая анемия, гиперэозинофильный синдром), почечные (хронический гломерулонефрит). Большая часть внепеченочных проявлений этих заболеваний идентична, но при хроническом гепатите В (ХГВ) встречаются также легочные (фиброзирующий альвеолит, легочный гранулематоз, легочный васкулит, плеврит) и экзокринные проявления (синдром Шегрена, острый и хронический панкреатит, хронический гастрит), которые не характерны для ВГС [8, 9, 13].

Патогенетические механизмы развития внепеченочных проявлений вирусных гепатитов

В настоящее время речь следует вести о трех основных механизмах развития как самого заболевания ХГС, так его ВПП. В первую очередь это уже «классические», ранее описанные иммунологические нарушения, с другой стороны, необходимо учитывать метаболические нарушения при ВГС, а также выявленные в последнее время нарушения гепатокиновой и цитокиновой регуляции.

Иммунологические нарушения при ВГС характеризуются продукцией аутоантител, высвобождением тканевых антигенов, продукцией вирусных антигенов, а также продукцией противовирусных антител, что в конечном итоге приводит к формированию иммунных комплексов, которые в последующем фиксируются в сосудистой стенке, синовиальной мембране и клубочковой мембране. Таким образом формируются аутоиммунный гепатит и первичный билиарный холангит, а также внепеченочные проявления

ВГС: аутоиммунные заболевания, васкулиты, артриты, гломерулонефрит [14].

В последние годы отдельной темой исследований стало изучение основных молекулярных механизмов стеатогенеза, специфичных для различных генотипов ВГС. В результате воздействия вируса гепатита С формируется стеатоз печени, который зависит от скорости репликации ВГС, увеличения липогенеза *de novo*, формирования инсулинорезистентности, нарушения окисления жирных кислот, а также окислительного стресса. При этом стеатоз печени рассматривается как особенность ХГС, а также как обязательное условие, определяющее персистенцию и репликацию ВГС, вызывает более быстрое прогрессирование фиброза печени и увеличивает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы. С другой стороны, стеатоз вызывает развитие таких внепеченочных проявлений ВГС, как диабет, метаболический синдром и атеросклероз. Важным является тот факт, что наличие стеатоза снижает эффективность противовирусного лечения, в том числе с применением новых прямых противовирусных препаратов. Также стеатоз является маркером более высокого риска прогрессирования вирусного поражения печени, развития ВПП и более низкого терапевтического ответа на противовирусную терапию [15].

Впервые описанная в середине XIX в. жировая болезнь печени, при появлении новых научных данных, в своем названии претерпела закономерное изменение. Так, в 80-е годы прошлого века она называлась неалкогольной жировой болезнью печени, а в 2020 г. ее рекомендовано называть метаболически ассоциированной жировой болезнью печени (что отражает патогенез ее развития). В будущем, скорее всего, стеатоз печени будет рассматриваться через призму нарушений образа жизни (нарушение диеты, прием алкоголя), нарушений микробиоценоза (в первую очередь кишечника), будут учитываться особенности генетики и эпигенетики и сформируется понятие о метаболическом здоровье [16–18].

В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое клиничко-патогенетическое понятие — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП). По мнению авторов консенсуса, современная трактовка этого патологического процесса акцентирует внимание на многофакторности и системности поражения печеночной ткани (таких как взаимозависимости дисметаболических и алиментарно-токсических механизмов), и индивидуализирует подходы к диагностическим стандартам и терапевтическим мероприятиям при различных клинических вариантах МАЗБП-ассоциированной коморбидности [2, 4, 16, 17, 19].

Вирус гепатита С, под воздействием которого происходит изменение функционирования печени, изменяет естественную гепатокиновую и цитокиновую регуляцию, что способствует формированию системных проявлений заболеваний печени: кожных проявлений, изменений



Рис. 1. Внепеченочные проявления хронического вирусного гепатита В и хронического вирусного гепатита С

Fig. 1. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and chronic viral hepatitis C



Рис. 2. Модель синдемии на примере вируса гепатита С (ВГС)

Fig. 2. Model of synergistic epidemic on the example of viral hepatitis C

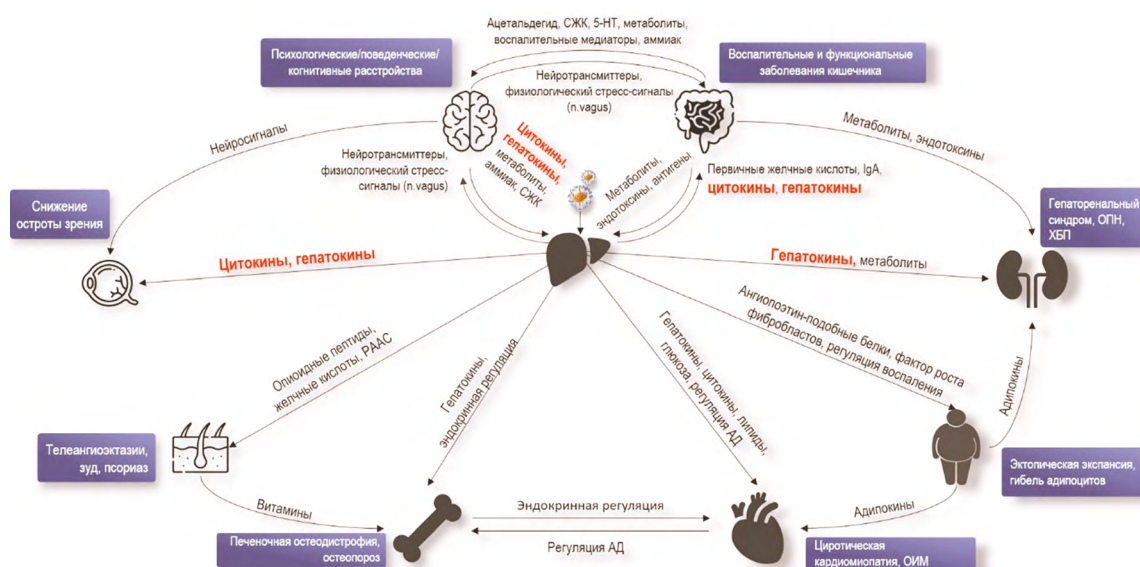


Рис. 3. Схема последствий нарушения цитокиновой и гепатокиновой регуляции: СЖК — секвестранты жирных кислот; 5-НТ — 5-гидрокситриптамиин; IgA — иммуноглобулин А; ОПН — острая почечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек; ОИМ — острый инфаркт миокарда; АД — артериальное давление

Fig. 3. Scheme of the consequences of disorders of cytokine and hepatokine regulation: FAS — fatty acid sequestrants; 5-HT — 5-hydroxytryptamine; IgA — immunoglobulin A; ARF — acute renal failure; CRF — chronic kidney disease; AMI — acute myocardial infarction; BP — blood pressure

костной системы, патологии системы кровообращения, приводит к ожирению, формированию гепаторенального синдрома, провоцирует формирование воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, вызывает психологические и когнитивные расстройства, снижение остроты зрения [20] (рис. 3).

Смешанная криоглобулинемия является частым ВПП хронической инфекции ВГС. Частота определения криоглобулинов среди инфицированных ВГС людей достигает 70%, однако клинические проявления криоглобулинемии развиваются не чаще, чем у 15 % из них [22–24].

Немаловажным является состав различных типов криоглобулина. Криоглобулин I типа состоит из моноклональных иммуноглобулинов (обычно IgM). Криоглобулины II типа состоят из комплексов моноклональных иммуноглобулинов с активностью ревматоидного фактора (RF) (обычно IgM) и связанного поликлонального иммуноглобулина (обычно IgG). Криоглобулины III типа состоят из комплексов поликлональных иммуноглобулинов с RF-активностью (обычно IgM) и связанного поликлонального иммуноглобулина (обычно IgG) [24]. Состав криоглобулинов отражается на клинических проявлениях заболевания. Так, криоглобулины I типа чаще выявляются при клинических проявлениях в виде патологии суставов, кожи, когнитивных расстройств, нарушений зрения и слуха, тогда как заболевания крови встречаются при всех видах криоглобулинемии [25].

Патогенетический механизм лимфопролиферативных и аутоиммунных расстройств при хронической инфекции ВГС включает в себя как иммунные звенья патогенеза, так и генетические aberrации и сосудистые механизмы воспаления и гиперкоагуляции [26]. Важным фактом влияния ВГС на генез гепатоцеллюлярной карциномы является то, что вызванная ВГС инициация онкогенеза не прекращается после успешного лечения прямыми противовирусными препаратами. Сохраняется персистенция онкогенеза, сохраняется эпигенетическая сигнатура и остается экспрессия генов онкогенеза, что отражает прогрессию развития гепатоцеллюлярной карциномы даже после успешной противовирусной терапии [27].

Воздействие инфекции ВГС на систему кровообращения

Связь хронической инфекции ВГС с развитием сердечно-сосудистой патологии обусловлена наличием единых звеньев патогенеза, которые приводят к формированию атеросклероза. Важными составляющими патогенеза развития атеросклероза при инфекции ВГС являются стеатоз печени, оксидативный стресс, инсулинорезистентность, влияние провоспалительных цитокинов и криоглобулинов, а также персистенция и репликация ВГС в атеросклеротической бляшке [28] (рис. 4).

Для ХВГ характерно формирование эндотелиальной дисфункции периферических артерий, которая выявляется у 64,2% пациентов, страдающих ХВГ, и у 76% пациентов

с вирусными циррозами печени. При этом проявления эндотелиальной дисфункции у больных ХВГ приводят к дилатации воротной и селезеночной вен, снижению усредненной по времени средней скорости кровотока в селезеночной вене, росту линейной скорости и объемной скорости кровотока по селезеночной артерии, уменьшению объемного кровотока по общей печеночной артерии.

У пациентов, страдающих вирусными циррозами печени, отмечаются расширение диаметров воротной и селезеночной вен, уменьшение линейных скоростей кровотока в них, дилатация общей печеночной, селезеночной артерий, чревного ствола, повышение объемного кровотока по селезеночной артерии, вене и чревному стволу. При хронических заболеваниях печени вирусной этиологии изменения гемодинамики связаны с иммунологическими нарушениями. Так, хронические заболевания печени вирусной этиологии характеризуются увеличением количества и активности Т-лимфоцитов, которые в свою очередь приводят к увеличению продукции фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ , интерлейкина 2 и 4. Под воздействием увеличения указанных цитокинов формируется ремоделирование миокарда [29]. При достижении устойчивого вирусного ответа (УВО) снижается риск сердечно-сосудистых осложнений (рис. 5).

Воздействие ВГС на эндокринную систему

Сахарный диабет 2-го типа и иммуно-опосредованное поражение щитовидной железы встречаются у большого числа пациентов, инфицированных ВГС. ВГС реализует воспалительный процесс путем повышения экспрессии и секреции генов CXCL10 в щитовидной железе и β -клетках поджелудочной железы. CXCL10 путем воздействия на Th1-лимфоциты приводит к увеличению продукции интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α что способствует поддержанию воспалительного процесса. С другой стороны, эти провоспалительные цитокины индуцируют секрецию CXCL10 β -клетками поджелудочной железы и тироцитами, что таким образом взаимозависимо усиливает иммунный ответ. В результате реализации вышеуказанных патологических звеньев приводит к аутоиммунным нарушениям в поджелудочной и щитовидной железах у генетически предрасположенных субъектов [11].

Большинство исследований показали, что люди, страдающие хроническим ВГС, более склонны к развитию сахарного диабета 2-го типа по сравнению со здоровыми индивидуумами (по данным ВОЗ, в мире 170 млн людей инфицированы вирусом С, а 347 млн страдают сахарным диабетом) и имеют прогностические неблагоприятные риски, включая снижение уровня устойчивого вирусологического ответа, прогрессированием фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [30]. Поэтому особенно важно у данной категории пациентов достижение УВО, что позволит уменьшить риски нарушений углеводного обмена.

Хронические вирусные заболевания печени обращают на себя внимание характерными особенностями

клинической картины заболевания: нарушения цитоархитектоники печени и формирование цирроза вирусной этиологии приводит к формированию асцита, энцефалопатии, воздействие алкоголя приводит к неврологическим нарушениям, влияние ВГС к формированию ВПП приводит к формированию сахарного диабета 2-го типа, системными признаками заболевания являются повышенная утомляемость, депрессия, нарушения сна, нарушение когнитивных функций. Также стоит помнить о побочных эффектах проводимой терапии: гинекомастия на фоне применения спиронолактона, побочные эффекты терапии стероидами [31].

Вirus гепатита С формирует как печеночные, так и ВПП заболевания. К собственно печеночным относятся стеатоз, фиброз и цирроз печени, а также формирование гепатоцеллюлярной карциномы. При этом как под воздействием самого вируса, так и вследствие формирования печеночных проявлений заболевания (таких как стеатоз печени) формируются ВПП: нарушения липидного обмена, инсулинорезистентность, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Эффективная противовирусная терапия, приводящая к устойчивому вирусологическому ответу, снижает фиброзирование,



Рис. 4. Связь хронической инфекции вируса гепатита С (ВГС) с развитием атеросклероза

Fig. 4. Association of chronic HCV (hepatitis C virus) infection with the development of atherosclerosis



Рис. 5. Влияние устойчивого вирусологического ответа на печеночные и внепеченочные (кардиометаболические) проявления, связанные с инфекцией вируса гепатита С (ВГС)

Fig. 5. Impact of sustained virologic response on hepatic and extrahepatic (cardiometabolic) manifestations associated with HCV infection

цирротические изменения, гепатоцеллюлярную карциному. Вместе с этим уменьшаются кардиометаболические нарушения (инсулинорезистентность, сахарный диабет, дислипидемия и сердечно-сосудистые заболевания) [32].

Таким образом, поражение печени и органов и тканей организма (лимфатическая ткань, почки, поджелудочная железа, миокард, сосуды) под воздействием ВГС следует рассматривать в триединстве собственно цитопатического действия вируса (иммунные и воспалительные изменения печеночной и внепеченочной локализации), формирования метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (инсулинорезистентность, нарушение липидного обмена, развитие сахарного диабета 2-го типа) и нарушения гепатокиновой/цитокиновой регуляции (поражение кожи, костной системы, системы кровообращения, нарушения углеводного и липидного обмена, приводящие к ожирению, формированию гепато-ренального синдрома, участие в механизмах развития воспалительных и функциональных заболеваний кишечника, приводит к психологическим и когнитивным расстройствам, а также к офтальмологическим нарушениям), что в конечном итоге способствует формированию системных проявлений заболевания, так называемых внепеченочных клинических признаков.

Мультидисциплинарный подход в лечении хронической инфекции ВГС

Лечение хронической инфекции ВГС должно быть комплексным и включать противовирусную терапию, терапию МАЖБП и терапию ВПП заболевания. Именно комплексное терапевтическое воздействие на ХГС, учитывающее каждую сферу патогенетических процессов, будет обеспечивать оптимальный лечебный результат.

Современная противовирусная терапия при ХГС предполагает применение безинтерфероновых схем для всех генотипов вируса гепатита С. Возможности противовирусной терапии при коморбидных состояниях ранее были ограничены. С появлением новых препаратов, комбинации пегилированного интерферона (пег-ИФН) с рибавирином (РБВ), показали свою эффективность УВО до 95%. После официальной регистрации безинтерфероновых схем лечения (комбинация препаратов даклатасвир и асунапревир) в 2015 г. оценка эффективности и частота достижения УВО их составила 90%, без выраженных нежелательных явлений. Сочетание даклатасвира с асунапревиром и софосбувиром показало их высокую эффективность при лечении больных с ранее неблагоприятными прогнозами. Противовирусная терапия гепатита С претерпела закономерные изменения, которые привели к появлению современных пероральных прямых противовирусных препаратов с эффективностью выше 95% [32]. Рекомендации по НАЖБП от 2021 г. включают необходимость применения гепатопротекторных средств, коррекции образа жизни и дисбиоза кишечника [33] (рис. 6).

В основе базисной иммуносупрессивной терапии при многообразии внепеченочных маркеров иммунного воспаления находятся глюкокортикостероиды (преднизолон, метилпреднизолон), которые подавляют синтез цитокинов. Наиболее обсуждаемыми вопросами остаются дозы препаратов и продолжительность терапии. Установлен клинический эффект при назначении метилпреднизолона от 0,5 г/сут до 1 г/сут с переходом на преднизолон 1 мг/кг/сут. На основании рекомендации EASL, которые были разработаны по результатам рандомизированного контролируемого исследования, было установлено, что для достижения снижения иммуновоспалительных реакций как альтернатива преднизолона целесообразно применение будесонида 9 мг/сут [34].

С целью уменьшения антипролиферативной активности, повышения иммуносупрессии и уменьшения осложнений кортикостероидов целесообразно включить в терапию метотрексат. Помимо этого, в рамках безинтерфероновой терапии имеется значительное количество оптимальных режимов лечения, применяющихся на различных стадиях фиброза [35].

При лечении криоглобулинемического васкулита высокой и средней активности целесообразно применение плазмафереза. Эффективнее всего на фоне плазмафереза купируются кожные проявления инфекции ВГС, тогда как полинейропатия традиционно устойчива к такой терапии [34].

В качестве перспективных схем лечения рассматривают биологическую терапию (блокаторы фактора некроза опухоли, ритуксимаб). Данных по эффективности и безопасности таргетных препаратов, основанных на клинических данных, недостаточно, а их использование основано на знаниях о повреждающих механизмах цитокинов на паренхиму печени. Продолжительность иммуносупрессии не определена и остается в рамках компетенции каждого конкретного специалиста. Биохимические и серологические показатели крови в данном случае не могут быть критерием ремиссии. Только после выполнения биопсии печени и получения гистологического заключения о ремиссии специалист может рекомендовать снижение доз иммуносупрессивной терапии.

Для достижения иммуновоспалительной ремиссии применяют противоопухолевые препараты — антрациклиновые антибиотики (даунорубомицин, доксорубин, идарубин, эпирубин, карминомицин, митоксантрон и др.). Их применение как противоопухолевых препаратов с антипролиферативным незначительным иммуносупрессивным действием основано на связи с нуклеиновыми кислотами и белками дезоксирибонуклеиновой кислоты, что нарушает их репликацию и приводит к нарушению белкового синтеза. Применение этих препаратов рассматривается при агрессивных формах В-клеточной неходжкинской лимфомы с действием. Препараты, блокирующие синтез цитокинов, можно использовать при внепеченочных иммуновоспалительных процессах, с учетом их блокирующего действия



Рис. 6. Методы терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП)

Fig. 6. Methods of therapy for metabolic-associated fatty liver disease



Рис. 7. Современная парадигма лечения вирусного гепатита — мультидисциплинарный подход

Fig. 7. Modern paradigm of viral hepatitis treatment—multidisciplinary approach

на синтез цитокинов, которые играют ключевую роль в патогенетических механизмах развития иммуновоспалительных реакций при ВГС [34].

К наиболее часто используемым таргетным препаратам относятся: моноклональные антитела (ритуксимаб, инфлисимаб), ингибиторы протеинкиназ (такролимус, mTOR-ингибиторы: рапамицин). Таргетные препараты разделяются на 2 группы:

1) действующие на пути ее передачи в клетке. При воздействии цитокинов на клетку вызывают ее дисрегуляцию. Препараты с подобным механизмом действия: такролимус, рапамицин, эверолимус;

2) действующие на фенотип пораженной клетки. При данном типе поражения применяются моноклональные антитела, которые имеют цитотоксическое действие на поврежденные клетки. Их применение целесообразно при лимфопролиферативных заболеваниях [34].

Таким образом, хронические вирусные заболевания печени характеризуются частыми клиническими признаками ВПП, связанными с особенностями гепатотропных вирусов и прежде всего ВГС. Влияние ВГС на органы и системы организма обусловлено прямым воздействием вируса, патогенетически обусловленным развитием стеатоза/стеатогепатита, нарушением системной регуляции гепатокинов и цитокинов. Лечение хронической инфекции, вызванной

ВГС, должно быть комплексным и включать противовирусную терапию, терапию МАЖБП и терапию внепеченочных проявлений заболевания (рис. 7).

Противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия позволяет предотвратить развитие не только «печеночных», но и многих «внепеченочных» осложнений ХГС. Наличие сопутствующей патологии значительно ухудшает самостоятельное течение хронической инфекции, вызванной ВГС, тогда как, с другой стороны, ХГС усиливает клинические проявления коморбидной патологии. Применение пероральных прямых противовирусных препаратов дает возможность эффективного контроля над уровнем ВГС, но при этом устойчивый вирусологический ответ не гарантирует (особенно при полиморбидных состояниях) прекращения процесса прогрессирования заболевания печени (стеатогенеза и фиброза).

Следовательно, пациентам, страдающим ХГС, требуется как скорейшее начало противовирусной терапии пероральными прямыми противовирусными препаратами, так и обязательное применение комплексного патогенетического терапевтического подхода, с целью снижения рисков прогрессирования заболевания печени и клинических стигм внепеченочных проявлений заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanafiah K.M., Groeger J., Flaxman A.D., Wiersma S.T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // *Hepatology*. 2013. Vol. 57, No. 4. P. 1333–1342. DOI: 10.1002/hep.26141
2. Cacoub P., Rosenthal E. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers // *Lupus*. 2015. Vol. 24, No. 4–5. P. 469–482. DOI: 10.1177/0961203314556140
3. Чернов В.С., Козлов К.В., Патлуков Е.П., Кузнецов П.Л. Хронический гепатит С: обзор современной литературы // *Уральский медицинский журнал*. 2019. № 9. С. 85–93. DOI: 10.25694/URMJ.2019.09.16
4. Жданов К.В., Яременко М.В., Козлов К.В., и др. Неинвазивная диагностика фиброза печени у больных хроническим гепатитом С и абдоминальным ожирением // *Журнал инфектологии*. 2020. Т. 12, № 1. С. 40–47. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-1-40-47
5. Simmonds P., Bukh J., Combet C., et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes // *Hepatology*. 2005. Vol. 42, No. 4. P. 962–973. DOI: 10.1002/hep.20819
6. Калинина О.В. Вирус гепатита С: механизмы изменчивости, классификация, эволюция // *Вопросы вирусологии*. 2015. Т. 60, № 5. С. 5–10.
7. Galossi A., Guarisco R., Bellis L., et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection // *J Gastrointest Liver Dis*. 2007. Vol. 16, No. 1. P. 65.
8. Крюков Е.В., Поп В.П., Рукавицын О.А. Особенности гематологических нарушений у пациентов при хронической HCV-инфекции и подходы к лечению // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 7, № 3. С. 95–101. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-13014
9. Крюков Е.В., Поп В.П., Рукавицын О.А. Влияние вирусов гепатитов на лимфоидную ткань и современные возможности терапии вирус-ассоциированных лимфом // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017. № 6. С. 53–61. DOI: 10.24411/2305-3496-2017-00005
10. Jukić L.V., Kralj D. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. In: Smolic M., Vcev A., Wu G.Y., editors. *Update on Hepatitis C*. London: IntechOpen, 2017. DOI: 10.5772/intechopen.70728
11. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D., et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ-and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer // *World J Hepatol*. 2015. Vol. 7, No. 3. P. 327–343. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.327
12. Cacoub P., Desbois A.C., Isnard-Bagnis C., et al. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: time for reappraisal // *J Hepatol*. 2016. Vol. 65, No. 1. P. S82–S94. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.011
13. Kuna L., Jakab J., Smolic R., et al. HCV Extrahepatic Manifestations // *J Clin Transl Hepatol*. 2019. Vol. 7, No. 2. P. 172–182. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049
14. Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Shirokova E. Immune disorders and rheumatologic manifestations of viral hepatitis // *World J Gastroenterol*. 2021. Vol. 27, No. 18. P. 2073–2089. DOI: 10.3748/wjg.v27.i18.2073
15. Adinolfi L.E., Rinaldi L., Guerrera B., et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations // *Int J Mol Sci*. 2016. Vol. 17, No. 6. P. 803. DOI: 10.3390/ijms17060803
16. Fouad Y., Waked I., Bollipo S., et al. What's in a name? Renaming NAFLD to MAFLD // *Liver International*. 2020. Vol. 40, No. 6. P. 1254–1261. DOI: 10.1111/liv.14478
17. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 158, No. 7. P. 1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
18. Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2017. Vol. 23, No. 47. P. 8263–8276. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263
19. Жданов К.В., Карякин С.С., Козлов К.В., и др. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза. Основные аспекты патогенеза // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018. № 1. С. 216–221. DOI: 10.17816/brmma12326
20. Wang F., So K.-F., Xiao J., Wang H. Organ-organ communication: The liver's perspective // *Theranostics*. 2021. Vol. 11, No. 7. P. 3317–3330. DOI: 10.7150/thno.55795
21. Agnello V., Chung R.T., Kaplan L.M. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia // *N Engl J Med*. 1992. Vol. 327. P. 1490–1495. DOI: 10.1056/NEJM199211193272104
22. Misiani R., Bellavita P., Fenili D., et al. Hepatitis C Virus Infection in Patients with Essential Mixed Cryoglobulinemia // *Ann Intern Med*. 1992. Vol. 117, No. 7. P. 573–577. DOI: 10.7326/0003-4819-117-7-573
23. Ferri C., Ramos-Casals M., Zignego A.L., et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement // *Autoimmun Rev*. 2016. Vol. 15, No. 12. P. 1145–1160. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.006
24. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome // *Autoimmun Rev*. 2014. Vol. 13, No. 4–5. P. 359–362. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.027
25. Muchtar E., Magen H., Gertz M.A. How I treat cryoglobulinemia // *Blood*. 2017. Vol. 129, No. 3. P. 289–298. DOI: 10.1182/blood-2016-09-719773
26. Dammaco F., Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369. P. 1035–1045. DOI: 10.1056/NEJMra1208642
27. Perez S., Kaspi A., Domovitz T., et al. Hepatitis C virus leaves an epigenetic signature post cure of infection by direct-acting antivirals // *PLoS Genetics*. 2019. Vol. 15, No. 6. ID e1008181. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008181
28. Adinolfi L.E., Zampino R., Restivo L., et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms // *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, No. 13. P. 3410. DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3410
29. Морозова Т.С. Клинико-патогенетические подходы к прогнозированию кардиоваскулярных осложнений у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург, 2021. 50 с.
30. Alavi M., Law M.G., Valerio H., et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia // *J Hepatol*. 2019. Т. 71, No. 2. P. 281–288. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.014

31. Shengir M., Elgara M., Sebastiani G. Metabolic and cardiovascular complications after virological cure in hepatitis C: What awaits beyond // *World J Gastroenterol*. 2021. Vol. 27, No. 17. P. 1959–1972. DOI: 10.3748/wjg.v27.i17.1959
32. Manns M.P., Buti M., Gane E., et al. Hepatitis C virus infection // *Nature Reviews Disease Primers*. 2017. Vol. 3. ID 17006. DOI: 10.1038/nrdp.2017.6
33. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия //

- Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 1, № 1. С. 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
34. Frosi A. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Infection. In: Rodrigo L., Martins I., Guo X., Qi X., editors. *Advances in Hepatology*. London: IntechOpen, 2021. DOI: 10.5772/intechopen.95995
35. Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Жабров С.С. Реальная клиническая практика и ближайшие перспективы безинтерфероновой терапии пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1) // *Инфекционные болезни*. 2018. Т. 16, № 2. С. 98–103. DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-98-10

REFERENCES

1. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333–1342. DOI: 10.1002/hep.26141
2. Cacoub P, Rosenthal E. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus*. 2015;24(4–5):469–482. DOI: 10.1177/0961203314556140
3. Chernov VS, Kozlov KV, Paltusov EP, Kuznetsov PL. Chronic hepatitis c: a review of the current literature. *Ural Medical Journal*. 2019. № 9. С. 85–93. (In Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2019.09.16
4. Zhdanov KV, Yaremenko MV, Kozlov KV, et al. Non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with CHC and obesity. *Journal Infectology*. 2020;12(1):40–47. (In Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-1-40-47
5. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005;42(4):962–973. DOI: 10.1002/hep.20819
6. Kalinina OV. Hepatitis C virus: variability mechanisms, classification, evolution. *Problems of Virology*. 2015;60(5):5–10. (In Russ.).
7. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, et al. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007;16(1):65.
8. Kryukov EV, Pop VP, Rukavitsyn OA. Hematological disorders in patients with chronic hepatitis c and approaches to the treatment. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;(3):95–101. (In Russ.). DOI: 10.24411/2305-3496-2018-13014
9. Kryukov EV, Pop VP, Rukavitsyn OA. Interactions between hepatitis viruses and lymphoid tissue; modern possibilities of treatment of virus-associated lymphomas. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(6):53–61. (In Russ.). DOI: 10.24411/2305-3496-2017-00005
10. Jukić LV, Kralj D. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection. In: Smolic M, Vcev A, Wu GY, editors. *Update on Hepatitis C*. London: IntechOpen; 2017. DOI: 10.5772/intechopen.70728
11. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ-and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer. *World J Hepatol*. 2015;7(3):327–343. DOI: 10.4254/wjh.v7.i3.327
12. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, et al. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: time for reappraisal. *J Hepatol*. 2016;65(1):S82–S94. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.011
13. Kuna L, Jakab J, Smolic R, et al. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol*. 2019;7(2):172–182. DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049
14. Maslennikov R, Ivashkin V, Efremova I, Shirokova E. Immune disorders and rheumatologic manifestations of viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(18):2073–2089. DOI: 10.3748/wjg.v27.i18.2073
15. Adinolfi LE, Rinaldi L, Guerrera B, et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):803. DOI: 10.3390/ijms17060803
16. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming NAFLD to MAFLD. *Liver International*. 2020;40(6):1254–1261. DOI: 10.1111/liv.14478
17. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
18. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(47):8263–8276. DOI: 10.3748/wjg.v23.i47.8263
19. Zhdanov KV, Karyakin SS, Kozlov KV, et al. Chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. Main aspects of pathogenesis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;20(1):216–221. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma12326
20. Wang F, So K-F, Xiao J, Wang H. Organ-organ communication: The liver's perspective. *Theranostics*. 2021;11(7):3317–3330. DOI: 10.7150/thno.55795
21. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med*. 1992;327:1490–1495. DOI: 10.1056/NEJM199211193272104
22. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C Virus Infection in Patients with Essential Mixed Cryoglobulinemia. *Ann Intern Med*. 1992;117(7):573–577. DOI: 10.7326/0003-4819-117-7-573
23. Ferri C, Ramos-Casals M, Zignego AL, et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. *Autoimmun Rev*. 2016;15(12):1145–1160. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.09.006
24. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(4–5):359–362. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.027
25. Muchtar E, Magen H, Gertz MA. How I treat cryoglobulinemia. *Blood*. 2017;129(3):289–298. DOI: 10.1182/blood-2016-09-719773
26. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:1035–1045. DOI: 10.1056/NEJMra1208642

27. Perez S, Kaspi A, Domovitz T, et al. Hepatitis C virus leaves an epigenetic signature post cure of infection by direct-acting antivirals. *PLoS Genetics*. 2019;15(6):e1008181. DOI: 10.1371/journal.pgen.1008181
28. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(13):3410. DOI: 10.3748/wjg.v20.i13.3410
29. Morozova TS. *Kliniko-patogeneticheskie podkhody k prognozirovaniyu kardiovaskulyarnykh oslozhnenii u patsientov s khronicheskimi virusnymi zabolevaniyami pecheni* [dissertation abstract]. Yekaterinburg, 2021. 50 p. (In Russ.).
30. Alavi M, Law MG, Valerio H, et al. Declining hepatitis C virus-related liver disease burden in the direct-acting antiviral therapy era in New South Wales, Australia. *J Hepatol*. 2019;71(2):281–288. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.014
31. Shengir M, Elgara M, Sebastiani G. Metabolic and cardiovascular complications after virological cure in hepatitis C: What awaits beyond. *World J Gastroenterol*. 2021;27(17):1959–1972. DOI: 10.3748/wjg.v27.i17.1959
32. Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17006. DOI: 10.1038/nrdp.2017.6
33. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. *Guidelines for therapists, third version. Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
34. Frosi A. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Infection. In: Rodrigo L, Martins I, Guo X, Qi X, editors. *Advances in Hepatology*. London: IntechOpen, 2021. DOI: 10.5772/intechopen.95995
35. Zhdanov KV, Kozlov KV, Sukachev VS, Zhabrov SS. Real-world clinical practice and future prospects of interferon-free therapy in patients with chronic hepatitis C (genotype 1). *Infectious Diseases*. 2018;16(2):98–103. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2018-2-98-10

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Дмитриевич Соболев**, преподаватель;
e-mail: sobolevmeda@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-1908-7954;
eLibrary SPIN: 3831-6584

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867;
Researcher Id: AAO-9491-2020; eLibrary SPIN: 3900-3441

Дмитрий Викторович Черкашин, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru;
ORCID: 0000-0009-1363-6860; eLibrary SPIN: 2781-9507

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: vlasaluk@yandex.ru;
ORCID: 0000-0003-1851-0941; eLibrary SPIN: 4531-6011

Константин Витальевич Матюшенко, кандидат медицинских наук; e-mail: kvmat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7399-3694;
eLibrary SPIN: 8656-9671

Николай Николаевич Щербина, кандидат медицинских наук; e-mail: n.shcherbina@list.ru; ORCID: 0000-0003-4550-1514

AUTHORS INFO

***Alexey D. Sobolev**, teacher; e-mail: sobolevmeda@rambler.ru;
ORCID: 0000-0003-1908-7954; eLibrary SPIN: 3831-6584

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936;
SCOPUS: 57208311867; Researcher Id: AAO-9491-2020;
eLibrary SPIN: 3900-3441

Dmitry V. Cherkashin, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: cherkashin_dmitr@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1363-6860;
eLibrary SPIN: 2781-9507

Vladimir V. Saluhov, doctor of medical sciences, professor;
e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941;
eLibrary SPIN: 4531-6011

Konstantin V. Matyushenko, candidate of medical sciences;
e-mail: kvmat@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7399-3694;
eLibrary SPIN: 8656-9671

Nikolaj N. Shcherbina, candidate of medical sciences;
e-mail: n.shcherbina@list.ru; ORCID: 0000-0003-4550-1514

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 576.8.097.31

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100441>

БЕЛКОВЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

А.В. Москалев¹, Б.Ю. Гумилевский¹, В.Я. Апчел^{1, 2}, В.Н. Цыган¹¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Российский государственный педагогический университет имени А.И. Герцена Минобрнауки России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Описаны основные белковые молекулы (стимулятор генов интерферонов, белки адаптеры, белки В-клеточной лимфомы 2, цинк-пальцевой противовирусный белок и другие), механизмы апоптоза, некроптоза, перфорация плазматических мембран киназоподобными белками смешанной линии, рибонуклеиновокислотная нейтрализация, обеспечивающих развитие врожденного иммунитета. Рассмотрены основные механизмы защиты, которые выработали вирусы на этапах эволюции. Приведены особенности развития механизмов апоптоза, аутофагии при новой коронавирусной инфекции, которые связаны с повышенной секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящей к выраженному повреждению клеток хозяина. Установлено, что сывороточные уровни ряда белков, образующихся при аутофагии, вызванной SARS-CoV-2, могут быть использованы для прогнозирования тяжести болезни. Это белок, ассоциированный с микротрубочками 1A/1B, белок секвестомы 1 и белок клеточной системы аутофагии — беклин-1. Описана многогранная роль интерферонов в ингибировании вирусной инфекции и особенности нарушения активирующих функций интерферонов при коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: апоптоз; вирусы; врожденный иммунитет; гены; дезоксирибонуклеиновая кислота; интерферон; каспазы; некроптоз; протеазы; цитокины.

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел В.Я., Цыган В.Н. Белковые сигнальные молекулы, влияющие на развитие механизмов врожденного иммунитета // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 353–362. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100441>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100441>

PROTEIN SIGNALING MOLECULES AFFECTING THE DEVELOPMENT OF INNATE IMMUNITY MECHANISMS

A.V. Moskalev¹, B.Yu. Gumilevskiy¹, V.Ya. Apchel^{1,2}, V.N. Tcygan¹

¹ Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² A.I. Herzen Russian State Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The principle protein molecules (interferon gene stimulator, adapter proteins, B-cell lymphoma 2 proteins, zinc-finger antiviral protein, and others), mechanisms of apoptosis, necroptosis, perforation of plasma membranes with kinase-like proteins of a mixed line, and ribonucleic acid neutralization, which ensure the development of innate immunity, are described. The main defense mechanisms that viruses have developed at the various stages of evolution are considered. The features of the development of the mechanisms of apoptosis and autophagy in a new coronavirus infection, which are associated with increased secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines, leading to severe damage to host cells, are given. It has been found that serum levels of several proteins formed during autophagy caused by SARS-CoV-2 can be used to predict disease severity. These include a protein associated with microtubules 1A/1B, a protein of sequestoma 1, and a protein of the cellular system of autophagy — beclin-1. The multifaceted role of interferons in the inhibition of viral infection and the features of the violation of the activating functions of interferons in coronavirus infection are described.

Keywords: apoptosis; caspases; cytokines; deoxyribonucleic acid; innate immunity; interferon; genes; proteases; viruses; ribonucleic acid.

To cite this article:

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel VYa, Tcygan VN. Protein signaling molecules affecting the development of innate immunity mechanisms. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):353–362. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100441>

Received: 09.02.2022

Accepted: 08.03.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все чаще возникают вопросы, почему одни и те же возбудители вирусных инфекций вызывают отличающиеся по выраженности индивидуальные иммунные ответы у людей, которые заканчиваются различными исходами этих инфекций. Основными клеточными факторами, которые управляют исходом вирусных инфекций, являются Т-, В- и NK-лимфоциты. Однако сегодня становится известной огромная роль и других факторов, ранее считавшихся второстепенными и особенно не влияющими, как казалось, на течение и исход вирусных инфекций. Чем больше информации об этих факторах, тем более становится понятной их значительная роль в иммунопатогенезе вирусных инфекций, в полноценной активации клеток с эффекторными функциями, а в ряде ситуаций их дисфункции могут приводить к серьезным осложнениям. Причем эти факторы нельзя отнести к классическим клеточным или гуморальным молекулам врожденного иммунитета, но эффективность функционирования натуральных киллеров (NK), Т-киллеров, нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и др. зависит именно от белковых молекул, которые их активируют или супрессируют. Несомненно, что врожденный иммунный ответ имеет решающее значение в противовирусной защите. Он быстро активируется, функционирует в течение от нескольких минут до нескольких часов после заражения. И, в большинстве случаев, не в эпидемический период, является решающим в элиминации вирусных агентов, так как адаптивный иммунный ответ является гораздо более медленным по сравнению с инфекционными циклами большинства вирусов.

Цель исследования — на основании литературных данных обобщить новые данные о роли белковых молекул, сигнальных путей в активации клеток с эффекторными функциями, обеспечивающих развитие механизмов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена научная литература, отражающая роль белковых молекул, сигнальных путей в индукции развития механизмов врожденного противовирусного иммунного ответа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что существует большое количество рецепторов, относящихся к врожденному иммунитету, участвующих в распознавании универсальных вирусных антигенов. Однако известно и то, что вирусные генные белки могут обходить или модулировать эти детекторы инфекции для поддержания своей жизнедеятельности. Так, геномы вирусов кодируют множество генных

продуктов, которые нарушают процесс их распознавания. Герпесвирусы, папилломавирусы, гепаднавирусы, аденовирусы нарушают функционирование стимулятора генов интерферонов (stimulator of interferon genes — STING), сигнального пути cGAS–STING (циклический гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат — cGAS), обнаруживающего присутствие цитозольной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вирусов и запускающего экспрессию провоспалительных генов, активирующих защитные механизмы или предотвращающих синтез cGAMP [1–3].

Другой важный механизм противовирусной защиты связан с ДНК-зависимым активатором регуляторных факторов интерферонов (DNA-dependent activator of IFN-regulatory factors — DAI), который нарушает репликацию вирусов, активирует взаимодействие с рецепторами серин/треонин-протеинкиназы 1 и 3 (receptor-interacting serine/threonine protein kinases 1 и 3 — RIPK). Олигомеризация RIPK может индуцировать гибель клеток либо каспазозависимым апоптозом, либо некроптозом, либо перфорацией плазматических мембран киназоподобными белками смешанной линии (mixed-lineage kinase-like protein — MLKL), что необходимо для TNF-индуцированного некроптоза. Эти механизмы хотя и приводят к гибели инфицированных клеток макроорганизма, но значительно ослабляют течение вирусных инфекций [4, 5].

Таким образом, инфицированная клетка имеет впечатляющий защитный арсенал, который использует задолго до включения иммунологических противовирусных механизмов. Важнейшим из таких механизмов является апоптоз — нормальный биологический процесс. Каждый день в организме взрослого человека в результате апоптоза погибает от 50 до 70 млрд клеток. Апоптоз — мощная противовирусная защита, приводящая к нарушению целостности клеточных мембран, конденсации хроматина, деградации ДНК. Индукция апоптоза, в отличие от сложных иммунологических механизмов, связанных с транскрипцией и синтезом белка, связана с последовательной активацией цитоплазматических белков. Процесс начинается, когда рецептор клеточной поверхности связывает проапоптотический лиганд (например, TNF-α), это приводит к тримеризации рецептора таким образом, что белки-адаптеры, такие как FAS-ассоциированный с доменом смерти (Fas-associated protein with death domain — FADD), рекрутируются в кластеризованные цитоплазматические домены. Эти белки, в свою очередь, привлекают прокаспазу-8, которая активируется при расщеплении, а затем расщепляет прокаспазу-3 для получения каспазы-3, конечной эффекторной каспазы, общей как для внешних, так и для внутренних путей активации противовирусных механизмов [6].

Одним из основных детекторов запуска митохондриального (внутреннего) пути является белок p53. Его активация индуцирует В-клеточный лимфомоподобный

белок-2 (BAX). Встраивание BAX, других проапоптотических белков в митохондриальную мембрану приводит к ее отеку и перфорации, вызывая утечку митохондриальных молекул (таких как цитохром c). Освобожденный цитохром c связывается с фактором активации апоптотических протеаз (Apoptotic Protease Activating Factor-1 — APAF-1) и каспазой 9, что приводит к образованию апоптосомы, активирующей каспазу-3. Члены семейства белков В-клеточной лимфомы 2 (B-cell lymphoma 2 — BCL-2) являются главными регуляторами активации или ингибирования внутреннего пути развития апоптоза. Внешний и внутренний пути, индуцирующие апоптоз, могут пересекаться. Так, при активации внешнего пути каспаза-8 расщепляет проапоптотический белок (BH3 Interacting Death Domain — BID), перемещающийся потом в митохондрии и запускающий активацию внутреннего пути. Несмотря на различия, внешний и внутренний пути могут усиливать эффекты друг друга, приводя к закономерному итогу — клеточному стрессу [7].

Вирусные частицы взаимодействуют с клеточными рецепторами, инициирующими апоптоз: рецепторы TNF (TNFR1), лиганда FAS (FASL) (CD95) и AP02/TRAIL (DR4/5). Когда эти рецепторы задействуют свои соответствующие лиганды, цитоплазматические домены образуют каркас для сборки вызывающего смерть сигнального комплекса (DISC). При многих инфекциях клетка-мишень не делится, не образуются ферменты, белки, необходимые для репродукции вируса, поэтому ряд вирусных антигенов (аденовирусные белки E1A и большой Т-антиген обезьяньего вируса 40 и др.) способствуют индукции клеточного цикла и последующему апоптозу [8].

Таким образом, уже на первых этапах инфекции в норме происходит ограничение вирусной репродукции путем апоптоза и возможное последующее элиминирование вирусных частиц клетками мноцитарно-фагоцитарной системы.

Однако в процессе эволюции вирусы выработали защитный механизм, блокирующий инициируемый клетками апоптоз. Так, геномы вирусов кодируют белки, которые модулируют апоптоз. Одним из таких мощных ингибиторов апоптоза является белок p35, кодирующий белок, ингибирующий каспазы и гены ингибиторы апоптоза (Inhibitor of Apoptosis Proteins — IAP). Дальнейшие исследования выявили большое количество закодированных IAP. Аденовирусы, не имеющие кодирующего функционального белка E1B 19-kDa, характеризовались выраженным цитопатическим эффектом. Поэтому вирусы, не способные предотвратить апоптоз, снижали свою репродукцию, а затем элиминировались. Кроме того, отсутствие белка E1B 19-kDa способствовало сверхэкспрессии проапоптотического белка BCL-2. Сравнение аминокислотных последовательностей белков E1B 19-kDa и BCL-2 выявило область гомологии (домен BH), что позволяло белку E1B 19-kDa блокировать проапоптотический белок BAX. Существует и другой механизм, так, 2,7 кб РНК

цитомегаловируса связывает и ингибирует митохондриальный белковый комплекс, вызывающий апоптоз. Как следствие, митохондриальный мембранный потенциал сохраняется, продолжается синтез аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), что продлевает жизнеспособность клеток. Такая стратегия особенно эффективна для вирусов с длительными инфекционными циклами. Кроме того, ряд вирусов (поксвирусы) кодируют белки, ингибирующие каспазы-1 и -8 [9–10].

Клеточная гибель может быть вызвана и путем запрограммированного некроза — некроптоза, отличающегося от апоптоза тем, что он независим от каспаз. Некроптоз усиливает локальные воспалительные реакции, что ограничивает репродукцию. Важность этого пути подтверждена экспериментально. Мыши с дефицитом RIPK3 (z-образный белок необходим для некроптоза) отличались высокой восприимчивостью к различным вирусам. RIPK3 является активатором DAI (известен также как ZBP1). Многие вирусы, в том числе вирусы семейства *Herpesviridae*, кодируют белок M45, блокирующий некроптоз. Отсутствие M45 вызывает ускоренный некроптоз клеток и снижает вирусную репликацию. Установлено, что DAI-зависимый некроптоз мышинных клеток, инфицированных цитомегаловирусом, требовал активной транскрипции. Эту функцию выполнял вирусный немедленный белок 3 (IF3), важнейший транскрипционный фактор, необходимый для активации DAI. В этой ситуации именно вирусная РНК, а не вирусная ДНК является лигандом DAI. Некроптоз представляет собой важнейший механизм формирования вирусной эволюции и патогенеза. При сравнении штаммов сезонного и пандемического гриппа А установлено, что некроптоз легко выявляется после заражения штаммами сезонного гриппа, но не штаммами пандемического гриппа. Это связано с различиями в сегменте гена гемагглютинина, влияющими на патогенез и интенсивность клинической симптоматики, протекающей инфекции. Однако неизвестно, каким образом изменения в рецептор-связывающем белке могут влиять на результаты гибели клеток. Надо учитывать и то, что процессы апоптоза и некроптоза могут быть запущены одновременно, и то, что они являются важнейшими механизмами начальных этапов иммунопатогенеза вирусных инфекций, и то, что этим процессам могут быть присущи выраженные индивидуальные отличия [11–12].

Некроптоз инициируется связыванием цитокинов семейства TNF (TNF- α , FAS/CD95, TNF alpha related apoptosis inducing ligand — TRAIL) с мембранными рецепторами, приводящими к активации внутриклеточных киназ семейства — RIP. Кроме того, антигены липополисахаридной природы, вирусные ДНК, интерфероны могут активировать запрограммированные сигнальные пути некроптоза. Взаимодействия TNF- α с профильным рецептором (TNFR1) на поверхности клеточной мембраны способствует контакту TNFR1 с доменом смерти других

адаптеров, что в конечном итоге способствует восстановлению RIPK1. RIPK1 с другими адаптерными белками образует сигнальный комплекс — TNFR1-активирующий сигнальный путь, связанный с ядерным фактором «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — NF- κ B) и каскадом митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase — MAP). Стимуляция TNF способствует образованию белкового комплекса, состоящего из RIP1, RIP3, FADD и прокаспазы-8, зависящего от активности киназы RIP1 и в итоге приводящего к апоптозу. Блокирование апоптоза, например, инактивацией каспазы-8 способствует образованию другого комплекса, состоящего из RIPK1, RIPK3, FADD и MLKL. При перемещении на клеточные мембраны, активированная MLKL деформирует их, вызывая некроптоз [13, 14].

Некроптоз, как триггер провоспалительных реакций со своими особенностями, развивается при инфицировании высокопатогенными коронавирусами. В этом случае имеет место повышенная секреция провоспалительных цитокинов и хемокинов, приводящая к выраженному повреждению клеток хозяина. Экспрессия белка ORF3ab SARS-CoV-2, активация инфламмосомы NLRP3 способствуют развитию некроптоза. Интересно и то, что белок ORF3b в SARS-CoV-2 укорочен до 20 аминокислотных остатков и, вероятно, нефункционален, что свидетельствует об особенностях механизмов, вызывающих некротическую гибель клеток SARS-CoV-2. Апоптоз, индуцированный коронавирусной инфекцией, может происходить кроме клеток дыхательных путей в иммунокомпетентных клетках: макрофагах, моноцитах, Т-лимфоцитах и дендритных клетках. Показано, что экспрессия белков S, N, E, M, ORF3a, ORF3b, ORF7a, ORF9b в различных клеточных линиях запускает апоптоз через развернутый белковый ответ в клетке, высвобождение цитохрома c и каспазозависимые механизмы. В настоящее время пока остается неясным, действует ли гибель клеток, вызванная SARS-CoV-2, как тактика уклонения от иммунитета или как стратегия выхода для усиления распространения вируса, или косвенное следствие репликации вируса [15, 16].

Другим защитным механизмом является аутофагия, которая развивается без клеточной гибели. При аутофагии клетки разрушают цитоплазматическое содержимое в специализированных компартментах, которые сливаются с лизосомами. Аутофагия вызывается стрессорами (питательный голод клетки, вирусные инфекции и др.), приводя к изменениям процессов трансляции, которые частично модулируются фактором инициации трансляции эукариот 2a (eukaryotic initiation factor — eIF2a). Фосфорилированный eIF2a может вызывать аутофагию, приводя к поглощению и перевариванию вирусных частиц в лизосомах. Кроме того, при аутофагии ограничивается репликация вируса в результате переноса вирусных нуклеиновых кислот в эндосомальные

компартменты, приводящего к активации механизмов врожденного иммунитета через толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor — TLR) и ускоряющего доставку вирусных антигенов молекулам главного комплекса гистосовместимости I и II класса (major histocompatibility complex — MHC) для презентации антигена. Однако при вирусных инфекциях аутофагия может выполнять и провирусные функции. Это происходит при нецитолическом высвобождении новых вирусных частиц из инфицированных клеток через аутофагосомы. Важнейшим процессом при аутофагии является нарушение проницаемости мембран. Этому могут способствовать активные формы кислорода (АФК), окисляющие мембранные липиды лизосом и изменяющие проницаемость лизосомной мембраны. АФК, разрушая мембраны, способствуют выходу катепсинов, активирующих каспазу 8. В этих процессах также принимают участие сфингозин, фосфолипаза PLA2, Ca⁺⁺-зависимые протеазы, а также белки семейства BCL-2, которые способны образовывать поры как в мембранах митохондрий, так и в лизосомах. Разрушение мембраны лизосом приводит к появлению в цитозоли клетки лизосомальных ферментов, часть которых (катепсины B, K, L, S) могут проявлять свою гидролизующую активность при физиологических значениях pH. Среди их мишеней можно отметить белки — агонист смерти домена, взаимодействующего с BH3 (interacting-domain death agonist — BID), X-сцепленный ингибитор апоптоза (X-linked inhibitor of apoptosis — XIAP), чей гидролиз способствует индукции программируемой клеточной смерти. Ингибиторами процессов разрушения лизосомальных мембран являются белки теплового шока, лизосома-ассоциированные мембранные белки 1 и 2 (lysosomal-associated membrane protein — LAMP-1, 2) [17, 18].

Установлены особенности развития аутофагии при новой коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 индуцирует аутофагию практически сразу, как только вирусные частицы прикрепляются к поверхности клеток-макроорганизма, и продолжается на разных стадиях жизненного цикла вируса. SARS-CoV-2 ингибирует образование аутофагосом с помощью белка негативной цепи (negative strand protein — NSP) — NSP15, белков p3a, p7a и E. p3a, локализуется в поздних эндосомах и образует дисфункциональный гомотипический комплекс слияния и сортировки белков — HOPS. Вирус SARS-CoV-2 развил уникальный механизм блокирования слияния аутофагосомы и лизосомы путем секвестрации комплекса HOPS. Некоторые коронавирусы (HCoV-OC43, SARS-CoV-2 и MERS-CoV) могут индуцировать образование аутофагосом, которые могут служить нишей для репликации вируса или средством деградации белков и органелл хозяина. Выявлено, что сывороточные уровни аутофагических белков, таких как белок, ассоциированный с микротрубочками 1A/1B (MAP1LC3A/B — LC3), белок секвестомы 1 (SQSTM1)

и белок клеточной системы аутофагии — беклин-1 (BECN1), продукт гена человека BECN1, могут быть использованы в прогнозировании тяжести течения заболевания COVID-19. Так, снижение циркулирующих уровней LC3 (у пациентов любого возраста) и SQSTM1 (у пациентов до 50 лет) связано с развитием среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19. В сыворотке инфицированных людей наблюдается значительное повышение уровня BECN1. Более того, уровни BECN1 положительно коррелируют с ключевыми биохимическими параметрами, связанными с инфекцией SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания COVID-19 [19, 20].

Одним из важнейших механизмов ухода вирусов от контроля иммунной системы является низкая иммуногенность динуклеотидов CpG (дезоксигуанозин-фосфат-дезоксигуанозин). CpG, взаимодействуя с TLR9, активирует врожденные иммунные реакции путем секреции провоспалительных цитокинов и дифференцировки «наивных» Т-хелперов в Th1-тип. Кодированные метилтрансферазы метилируют остаток цитозина пар CpG. Дезаминирование впоследствии способствует превращению метилированного цитозина в тиамин, очищая геном от динуклеотидов CpG. Этот механизм объясняет низкую частоту динуклеотидов CpG в геномах ДНК вирусов, которые реплицируются в ядре клетки. В РНК-вирусах низкое представительство CpG связано с цинк-пальцевым противовирусным белком (zinc-finger antiviral protein — ZAP), который специфически связывает богатые динуклеотидами CpG вирусной мРНК, способствуя их деградации. Впоследствии было установлено, что способность ZAP нарушать целостность геномов многих РНК-вирусов (альфа-вирусы, филовирусы), а также геномы ДНК-вирусов. ZAP не обладает ферментативной активностью, но рекрутирует нуклеазы для деградации вирусной РНК. Кроме того, функции ZAP усиливает трехсторонний мотивсодержащий белок 25 (tripartite motif-containing protein 25 — TRIM25), кодируемый геномом TRIM25, регулирует реакции врожденного иммунитета на вирусную инфекцию. Установлена ZAP-резистентность у вирусов иммунодефицита человека (ВИЧ) типа 1, вирусов желтой лихорадки, вирусов везикулярного стоматита, полиовирусов, которая формируется в результате удаления CpG из генома РНК-вирусов или же путем кодирования антагонистов ZAP, таких как белок UL4 вируса простого герпеса 1 или белок RTA мышиных гамма-герпесвирусов 68 [21].

Ферменты ZAP семейства цитидиндеаминаз могут непосредственно ингибировать репродукцию вируса. Члены этого семейства (apolipoprotein B mRNA-editing enzyme, catalytic polypeptide-like — APOBEC) содержат домены цинкового пальца, которые осуществляют дезаминирование цитозин/цитидин в уридин. Семейство содержит, как минимум, 11 белков: APOBEC 1, 2, 3 (A/B/C/D/F/G/H), 4 и активированную дезаминазу (activation-induced deaminase — AID), которая

не действует непосредственно против вирусов, но имеет решающее значение для процесса диверсификации антител, что приводит к соматической гипермутации. Считается, что белки APOBEC3 нацелены непосредственно на геном ДНК-вирусов. Так, APOBEC3G ингибировал ВИЧ 1, впоследствии было установлено, что APOBEC3F и H также ограничивают ретровирусную репликацию. Как правило, белки APOBEC3 находятся в цитоплазме, где они связывают зрелые вирусные РНК. Как только вирус заражает новую клетку-мишень, белки APOBEC3 препятствуют процессу обратной транскрипции и дезаминируют одноцепочечную ДНК. Синтез белков APOBEC3 является конститутивным, но регулируется интерферонами (ИФН) типа 1. Дифференциальная экспрессия ИФН белков APOBEC3 различными типами клеток и тканей способствует специфической нейтрализации конкретных вирусов. Так, APOBEC3G, F и H являются основными ингибиторами лентивирусов приматов. APOBEC3A, B и C не имеют зарегистрированной активности в отношении этих вирусов, но могут ингибировать различные эндогенные ретровирусные элементы. Для APOBEC3A также характерно ингибирование адено-ассоциированного вируса и нацеливание APOBEC3B на вирус гепатита В. Однако необходимо учитывать и тот факт, что многие геномные вирусные продукты нарушают регулирование этих белков ИФН, а также нейтрализуют и снижают их экспрессию [22].

При коронавирусной инфекции имеет место выраженное подавление ИФН типа 1. Установлено, что коронавирусы чувствительны к ИФН. Введение ИФН-β резко (в 5×10^4 раз) снижает количество копий РНК SARS-CoV-2 в клеточной культуре, а ИФН-α снижает репликацию вируса. Несколько белков SARS-CoV-2 противодействуют врожденному иммунному ответу. Белок N ингибирует TRIM25, тем самым ограничивая активацию RIG-1. Активация паттернраспознающих рецепторов ИФН-β транскрипционно индуцируется фосфорилированием и димеризацией. Секретируемые ИФН типа I через путь JAK/STAT активируют интерферон-стимулированные гены (ISG) аутокринным и паракринным образом. Коронавирусы нарушают функционирование этого пути. Белок nsr1 индуцирует деградацию РНК ИФН-β, ORF6 ингибирует транслокацию STAT1 в ядро, а nsr1 ингибирует фосфорилирование STAT1, ингибируя индукцию ISG [23].

Еще одним семейством белков, ингибирующим репликацию вирусов, является аденозиндеаминаза, действующая на РНК (adenosine deaminase acting on RNA — ADAR), существует в двух изоформах. Одна, конститутивная, локализована в ядре клетки, другая индуцируется ИФН типа 1 и присутствует как в ядре клетки, так и в цитоплазме. ADAR-белки могут влиять на исход вирусной инфекции, редактируя вирусную РНК. Поэтому исход вирусных инфекций также зависит и от функционирования систем белков ADAR и APOBEC, а также способности вирусов нейтрализовать их активность [24].

Вирусные ингибиторы могут вмешиваться в процесс репликации генома. Так, стерильный альфа-мотив (sterile alpha motif — SAM) и гистидин-аспартат (HD), содержащие домен дезоксинуклеозид трифосфат трифосфогидролаза (histidine-aspartate and domain-containing deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase — SAMHD1), катализируют гидролиз дезоксинуклеотидтрифосфатов (dNTP). Этот процесс ингибирования эффективен в отношении вирусов, которые реплицируются в цитоплазме (ретровирусы, вирус гепатита В и др.) и только в покоящихся клетках, в которых базальные уровни dNTP низкие. Например, ингибирование SAMHD1 лентивирусов приматов проявляется в покоящихся CD4⁺ Т-клетках и макрофагах. Однако, так же как и в отношении других защитных факторов, SAMHD1 может ингибироваться вирусными протениназами или подвергаться протеасомальной деградации вирусным белком — Vpx. Ингибирование транспорта вирусных компонентов в субклеточные компартменты и снижение репродукции вируса осуществляют также белки, обеспечивающие резистентность к миксовирусу (myxovirus resistance — MX). MX-белки принадлежат к семейству гуанозин трифосфатаз (GTPases). Гены MX являются классическими ИФН-индуцируемыми, а белки — мощными ингибиторами размножения вирусов гриппа, как у мышей, так и у человека, хотя их локализация и механизмы ингибирования отличаются [25].

Еще один белок — тетерин, стромальный антиген костного мозга 2 (bone marrow stromal antigen 2 — BST2), кодируемый геном *BST2*, представляет собой мембрано-ассоциируемый белок, обладающий противовирусными свойствами. Он блокирует процесс отпочковывания вирусных частиц из инфицированной клетки. Это происходит с помощью гликозилфосфатидилинозитолового якоря на их С-конце и способствует физическому удержанию вирусных частиц на плазматической мембране. Тетерины связываются с оболочкой многих вирусов, поэтому обладают широкими противовирусными эффектами. Белковые молекулы тетерина являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом, так как повышают восприимчивость инфицированных клеток к реакциям антителозависимой клеточной цитотоксичности. Однако вирусные генные продукты, антагонисты тетерина, элиминируют тетерин из участков почкования и подвергают его протеасомальной деградации [26, 27].

Белки трехстороннего мотива (tripartite motif-containing proteins — TRIMs) млекопитающих обладают разнообразным набором профилей противовирусной активности. У людей было выявлено более 80 генов, контролирующих функции этих белков. Первоначально у макаков из белков TRIM был идентифицирован TRIM5α как мощный ингибитор ВИЧ. Белки TRIM5α локализируются в цитоплазме

и обладают достаточно высокой аффинностью к белковым антигенам капсида вирусов. TRIM23 — уникальный член этого семейства. Обладает эффектами RING и GTP, вовлечен в регуляцию аутофагии. TRIM25 — интерферон-индуцированный генный продукт, обладающий многочисленными противовирусными эффектами. Выполняет роль кофактора для противовирусного белка ZAP, является цитоплазматическим сенсором RIG1. Неудивительно, что вирусы секретируют белки, нейтрализующие эффекты TRIM25, в частности NS1 вируса обладает такими свойствами [28–29].

РНК-нейтрализация — механизм последовательного специфического ингибирования экспрессии, который выявлен у растений и совсем недавно у млекопитающих. РНК-нейтрализация является следствием эволюционных процессов у эукариотических клеток для уничтожения чужеродных нуклеиновых кислот. Один из таких механизмов называется РНК-интерференцией (РНКи). РНКи опосредован малыми интерферирующими РНК (siRNA) и микроРНК (miRNA). При попадании одноцепочечного РНК-вируса в чувствительную клетку начинается синтез нити, комплементарной входящему геному, так же образуются промежуточные двухцепочечные РНК. Их короткие фрагменты длиной около 20 нуклеотидов загружаются в РНК-индуцированный комплекс нейтрализации (RNA-induced silencing complex — RISC), в котором один из фрагментов удаляется. Оставшаяся нить может нейтрализовать комплементарные вирусные РНК для последующей деградации или ингибирования трансляции [30].

Итак, рассмотрено достаточно большое количество белковых сигнальных молекул, от которых зависит эффективность функционирования механизмов врожденного иммунитета. Однако вирусы в большинстве случаев эволюционным путем выработали защитные механизмы, снижающие возможности врожденного иммунитета по нейтрализации патогена и элиминированию его частиц из организма. Важным моментом является то, что механизмы и факторы врожденного иммунитета готовы к работе постоянно. Для них не требуется синтез новых белковых молекул, но функционирование многих из них нуждается в дополнительном стимулировании ИФН. ИФН, выделяемые из инфицированных клеток, связываются с рецепторами неинфицированных клеток и предупреждают развитие возможной инфекции. Связывание ИФН с неинфицированными клетками стимулирует активацию белковых молекул, поэтому, если вирус попадает в клетку, противовирусные механизмы уже готовы к его нейтрализации. Также многое зависит от стимулирования ИФН-генов, таких как *Isg15*, от которых зависит итог развития механизмов врожденного иммунитета. Все перечисленное объясняет индивидуальные различия как по исходам вирусных инфекций, так и вакцинопрофилактике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // *Nature*. 2007. Vol. 449. P. 819–826. DOI: 10.1038/nature06246
2. Hornung V., Hartmann R., Ablasser A., Hopfner K.-P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids // *Nat Rev Immunol*. 2014. Vol. 14. P. 521–528. DOI: 10.1038/nri3719
3. Sun L., Wu J., Du F., et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway // *Science*. 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
4. Silverman R.H. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response // *J Virol*. 2007. Vol. 81, No. 23. P. 12720–12729. DOI: 10.1128/JVI.01471-07
5. Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 20, No. 5. P. 674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
6. Gitlin L., Barchet W., Gilfillan S., et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. Vol. 103, No. 22. P. 8459–8464. DOI: 10.1073/pnas.0603082103
7. Grove J., Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry // *J Cell Biol*. 2011. Vol. 195, No. 7. P. 1071–1082. DOI: 10.1083/jcb.201108131
8. Finlay B.B., McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens // *Cells*. 2006. Vol. 124, No. 4. P. 767–782. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.034
9. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system // *Int Rev Immunol*. 2011. Vol. 30, No. 1. P. 16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
10. Cullen B.R., Cherry S., tenOever B.R. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? // *Cell Host Microbe*. 2013. Vol. 14, No. 4. P. 374–378. DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.011
11. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors // *Trends Immunol*. 2014. Vol. 35, No. 7. P. 345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
12. Gay N.J., Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands // *Annu Rev Biochem*. 2007. Vol. 76. P. 141–165. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
13. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // *Nat Rev Immunol*. 2007. Vol. 7. P. 179–190. DOI: 10.1038/nri2038
14. Shroff A., Nazarko T.Y. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy // *Cells*. 2021. Vol. 10, No. 8. P. 20–22. DOI: 10.3390/cells10082022
15. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function // *Immunity*. 2019. Vol. 50, No. 1. P. 37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
16. Ahmad L., Mostowy S., Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease // *Front Cell Dev Biol*. 2018. Vol. 19. P. 155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
17. Behzadi P., García-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology // *J Immunol Res*. 2021. Vol. 2021. ID 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
18. Bowie A.G. TRIM-ing down Tolls // *Nat Immunol*. 2008. Vol. 9. P. 348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
19. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., Cristea M.L. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression // *Mol Cell Proteomics*. 2015. Vol. 14, No. 9. P. 2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
20. Takata M.A., Gonçalves-Carneiro D., Zang T.M., et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA // *Nature*. 2017. Vol. 550. P. 124–127. DOI: 10.1038/nature24039
21. Chahal J.S., Qi J., Flint S.J. The human adenovirus type 5 E1B 55 kDa protein obstructs inhibition of viral replication by type I interferon in normal human cells // *PLoS Pathog*. 2012. Vol. 8, No. 8. ID e1002853. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002853
22. Towers G.J. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A // *Retrovirology*. 2007. Vol. 4. P. 40–46. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
23. Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon- λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during infection with influenza A virus // *Nat Immunol*. 2019. Vol. 20. P. 1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
24. Wu J., Sun L., Chen X., et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA // *Science*. 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 826–830. DOI: 10.1126/science.1229963
25. Kudchodkar S.B., Levine B. Viruses and autophagy // *Rev Med Virol*. 2009. Vol. 19, No. 6. P. 359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
26. Kaiser S.M., Malik H.S., Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5 α antiviral protein // *Science*. 2007. Vol. 316, No. 5832. P. 1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579
27. Ma Z., Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses // *Cell Host Microbe*. 2016. Vol. 19, No. 2. P. 150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
28. Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., e Sousa C.R. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // *EMBO J*. 2019. Vol. 38, No. 8. ID e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
29. Lee H.K., Lund J.M., Ramanathan B., et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells // *Science*. 2007. Vol. 315, No. 5817. P. 1398–1401. DOI: 10.1126/science.1136880
30. van Gent M., Braem S.G.E., de Jong A., et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling // *PLoS Pathog*. 2014. Vol. 10, No. 2. ID e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960

REFERENCES

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007;449:819–826. DOI: 10.1038/nature06246
2. Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, Hopfner K-P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:521–528. DOI: 10.1038/nri3719
3. Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science*. 2013;339(6121):786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
4. Silverman RH. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response. *J Virol*. 2007;81(23):12720–12729. DOI: 10.1128/JVI.01471-07
5. Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death. *Cell Host Microbe*. 2016;20(5):674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
6. Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S, et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(22):8459–8464. DOI: 10.1073/pnas.0603082103
7. Grove J, Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J Cell Biol*. 2011;195(7):1071–1082. DOI: 10.1083/jcb.201108131
8. Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cells*. 2006;124(4):767–782. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.034
9. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
10. Cullen BR, Cherry S, tenOever BR. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? *Cell Host Microbe*. 2013;14(4):374–378. DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.011
11. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol*. 2014;35(7):345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
12. Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:141–165. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
13. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:179–190. DOI: 10.1038/nri2038
14. Shroff A, Nazarko TY. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy. *Cells*. 2021;10(8):20–22. DOI: 10.3390/cells10082022
15. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity*. 2019;50(1):37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
16. Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2018;19:155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
17. Behzadi P, García-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology. *J Immunol Res*. 2021;2021:9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
18. Bowie AG. TRIM-ing down Tolls. *Nat Immunol*. 2008;9:348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
19. Diner BA, Lum KK, Javitt A, Cristea ML. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics*. 2015;14(9):2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
20. Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature*. 2017;550:124–127. DOI: 10.1038/nature24039
21. Chahal JS, Qi J, Flint SJ. The human adenovirus type 5 E1B 55 kDa protein obstructs inhibition of viral replication by type I interferon in normal human cells. *PLoS Pathog*. 2012;8(8):e1002853. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002853
22. Towers GJ. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A. *Retrovirology*. 2007;4:40–46. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
23. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during infection with influenza A virus. *Nat Immunol*. 2019;20:1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
24. Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science*. 2013;339(6121):826–830. DOI: 10.1126/science.1229963
25. Kudchodkar SB, Levine B. Viruses and autophagy. *Rev Med Virol*. 2009;19(6):359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
26. Kaiser SM, Malik HS, Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5α antiviral protein. *Science*. 2007;316(5832):1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579
27. Ma Z, Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
28. Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, e Sousa CR. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J*. 2019;38(8):e100941. DOI: 10.15252/emboj.2018100941
29. Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science*. 2007;315(5817):1398–1401. DOI: 10.1126/science.1136880
30. van Gent M, Braem SGE, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog*. 2014;10(2):e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960

ОБ АВТОРАХ

*Александр Витальевич Москалев, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

AUTHORS INFO

*Alexander V. Moskalev, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Борис Юрьевич Гумилевский, доктор медицинских наук, профессор; SCOPUS: 6602391269; Researcher ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Василий Яковлевич Апчел, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

Boris Yu. Gumilevsky, doctor of medical sciences, professor; SCOPUS: 6602391269; Researcher ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Vasiliy Ya. Apchel, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0001-7658-4856; SCOPUS: 6507529350; Researcher ID: E-8190-2019; Scholar ID: g9EKlssAAAAJ&hl; eLibrary SPIN: 4978-0785

Vasiliy N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

УДК 616-01/09

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75790>

КРИБАНК ПОЛОВОГО МАТЕРИАЛА ВОЕННОСЛУЖАЩИХ: ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ

И.В. Маркин, Е.С. Щелканова, Е.А. Журбин, Д.А. Фролов, О.В. Калюжная, Н.В. Варламова

Военный инновационный технополис «ЭРА», Анапа, Россия

Резюме. Приводятся аргументы в пользу создания криобанка полового материала военнослужащих. Фертильность, или способность к деторождению, может быть нарушена многими повреждающими факторами, связанными с условиями службы или местом ее прохождения. В Российской Федерации на протяжении последних лет естественная убыль населения превышает прирост населения, что создает демографические ямы. Согласно национальной концепции демографической политики Российской Федерации, до 2025 г. численность населения должна достичь 142–143 млн человек за счет повышения общего уровня рождаемости, а также за счет рождения в семьях второго ребенка и последующих детей. Однако социологические и статистические исследования показывают, что принятые пакеты мер пока не влияют на показатели рождаемости, а при одновременно возрастающей смертности, численность населения продолжает уменьшаться. Важную медико-социальную проблему представляет собой бесплодие в браке, в России его частота составляет 15–17% от общего числа семей. Вклад мужского бесплодия в общую структуру семейного бесплодия составляет 40%. Стрессы и внешние негативные факторы могут влиять на мужскую фертильность, что особенно выражено в группах риска. Военная служба, сопряженная с негативными факторами, стрессами и опасными для жизни и здоровья ситуациями, может повлиять на репродуктивную систему и привести к снижению репродуктивного потенциала или развитию бесплодия у военнослужащего. Криоконсервация эякулята дает возможность отсроченного деторождения с помощью вспомогательных репродуктивных технологий и способна дать семье шанс завести ребенка даже при условии полной утраты фертильности мужчиной. Создание криобанка полового материала позволит обезопасить военнослужащих, чья служба связана с рисками для жизни и здоровья. Одна из ключевых задач здравоохранения государства — это защита и охрана здоровья граждан, особенно относящихся к группам риска, а возможность деторождения существенно влияет на прирост и численность населения страны.

Ключевые слова: криоконсервация; криобанк; эякулят; фертильность; военная служба; демография; факторы риска.

Как цитировать:

Маркин И.В., Щелканова Е.С., Журбин Е.А., Фролов Д.А., Калюжная О.В., Варламова Н.В. Криобанк полового материала военнослужащих: обоснование необходимости и перспективы создания // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 363–370. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75790>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75790>

JUSTIFICATION OF THE NEED TO CREATE A CRYOBANK OF THE REPRODUCTIVE MATERIAL OF MILITARY PERSONNEL IN THE INTERESTS OF THE ARMED FORCES

I.V. Markin, E.S. Shchelkanova, E.A. Zhurbin, D.A. Frolov, O.V. Kalyzhnaya, N.V. Varlamova

Military Innovative Technopolis "ERA", Anapa, Russia

ABSTRACT: Arguments are given in favor of creating a cryobank to preserve the reproductive material of military personnel. Fertility, or the ability to bear children, can be impaired by many detrimental factors associated with the conditions or place of service. In the Russian Federation, over the past few years, the rate of natural population decline has exceeded that of population growth, which has created a demographic void. According to the national concept of the demographic policy of the Russian Federation, by 2025 the population should reach 142–143 million people, due to an increase in the overall birth rate, as well as the birth of a second child and subsequent children in families. However, sociological and statistical studies show that the adopted packages of measures are not yet affecting the birth rate, and with a simultaneous increase in mortality, the population continues to decrease. An important medical and social problem is infertility in marriage; in Russia its frequency is 15%–17% of the total number of families. The contribution of male infertility to the overall structure of familial infertility is 40%. Stress and negative external factors, which are especially pronounced in high-risk groups, can affect male fertility. Military service associated with negative factors, stress, and life- and health-threatening situations can affect the reproductive system and lead to a decrease in reproductive potential or the development of infertility in a soldier. Cryopreservation of ejaculate allows childbearing to be delayed with the help of assisted reproductive technologies and can give the family a chance to have a child, even if the man has completely lost fertility. The creation of a cryobank of reproductive material will make it possible to protect military personnel whose service is associated with risks to life and health. One of the key responsibilities of the state health care system is the protection of the health of its citizens, especially those at risk, and the possibility of childbearing significantly affects the growth and population of the country.

Keywords: cryopreservation; cryobank; sperm; fertility; military service; demography; risk factors.

To cite this article:

Markin IV, Shchelkanova ES, Zhurbin EA, Frolov DA, Kalyzhnaya OV, Varlamova NV. Justification of the need to create a cryobank of the reproductive material of military personnel in the interests of the armed forces. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):363–370. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma75790>

Received: 07.07.2021

Accepted: 11.05.2022

Published: 25.06.2022

Демографическая ситуация в России многие годы имеет тревожные тенденции. По данным федеральной службы государственной статистики (Росстат) естественная убыль населения превышает прирост, при стабильно высокой смертности, особенно в период пандемии, рождаемость растет недостаточно или снижается в зависимости от года (рис. 1), образуя так называемые демографические ножницы и ямы. Особенно это проявляется на фоне общемирового и внутрироссийского экономического спада последних лет. Показатель коэффициента рождаемости в России (соотношение рожденных на тысячу человек к общему числу населения) снижается с 2017 г. практически во всех регионах Российской Федерации (РФ)¹. Также снижается число вторых и третьих детей в семьях с одним ребенком и увеличивается количество отложенных рождений, то есть число семей, сознательно не имеющих детей на протяжении нескольких лет семейной жизни. Вместе с этим с каждым годом увеличивается доля бесплодных браков [1, 2].

В соответствии с Указом Президента РФ от 9 октября 2007 г. № 1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года», национальная концепция демографической политики РФ направлена на стабилизацию численности населения и достижения к 2025 г. уровня численности 142–143 млн человек, а также создание условий для ее роста до 145 млн человек за счет повышения уровня рождаемости (увеличение суммарного показателя рождаемости в 1,5 раза), и за счет рождения в семьях второго ребенка и последующих детей. Однако социологические и статистические исследования показывают, что принятые пакеты мер пока не влияют на показатели рождаемости, а при

одновременно возрастающей смертности численность населения будет только уменьшаться [3, 4].

Бесплодие в браке составляет важную медико-социальную проблему и напрямую влияет на демографические и экономические показатели страны. Среди населения России частота бесплодия в браке составляет 15–17%. В общей структуре семейного бесплодия на долю женского фактора приходится примерно 40%, на долю мужского — также примерно 40%, и смешанного мужского и женского — около 20% соответственно [5–7]. Вклад мужского фактора по сравнению с женским в общую структуру семейного бесплодия значителен, хотя изучается специалистами относительно недавно. На репродуктивное здоровье мужчины оказывают влияние физическое, соматическое, психоэмоциональное состояние организма, физическая активность, а также условия жизни и работы. Мужская фертильность, или способность к оплодотворению, во многом зависит от нормального хода сперматогенеза и качества спермы [7]. На процесс сперматогенеза оказывают влияние эндогенные факторы — факторы здоровья, и экзогенные — факторы окружающей среды.

По времени возникновения бесплодие подразделяют на врожденное (первичное или генетически детерминированное) и приобретенное в течение жизни [5, 8]. К врожденному бесплодию относят генетические изменения, приводящие к неправильному или аномальному развитию половых органов или первичный гипогонадизм, отсутствию обоих яичек или врожденные изменения в тканях яичек, неспособных производить здоровые сперматозоиды. По этиологии приобретенное мужское бесплодие подразделяют на бесплодие, возникшее вследствие полученных травм, нарушений эндокринной системы, инфекций,

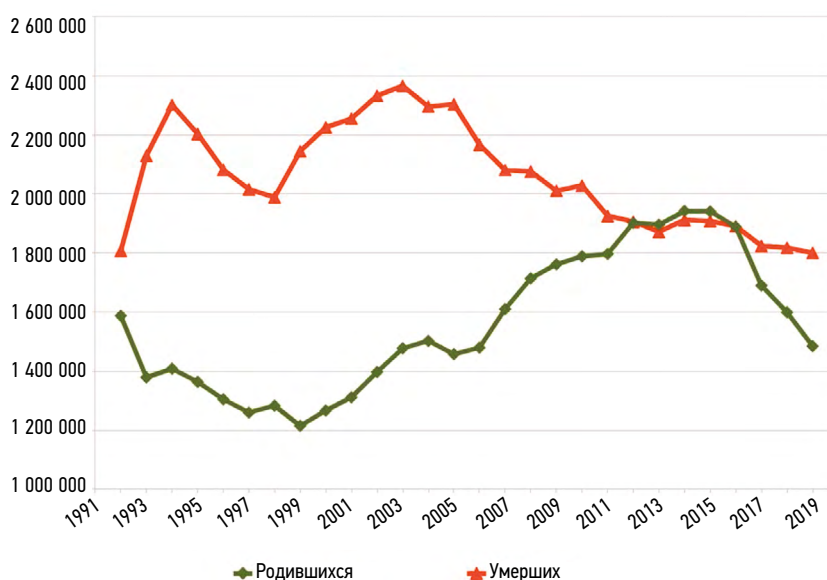


Рис. Рождаемость и смертность в РФ за период с 1990 по 2019 г.

Fig. Birth and death rates in the Russian Federation for the period 1990–2019

¹ Естественное движение населения в разрезе субъектов Российской Федерации. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/2021_edn11.htm.

передающихся половым путем, и нарушений, связанных с действием радиоактивных, токсичных или температурных повреждающих факторов. К аномальному развитию половых желез и сперматогенеза может приводить нарушение питания или пищевой фактор, избыточная масса тела. Психические отклонения также могут влиять на нормальный ход сперматогенеза, на количество вырабатываемой спермы и жизнеспособность сперматозоидов [9, 10]. Также к бесплодию могут привести доброкачественные и злокачественные образования мочеполовой системы, прием гормональных лекарственных препаратов, чрезмерное употребление алкоголя или наркотических веществ [11, 12]. Инфекционные возбудители часто приводят к формированию в эякуляте большого числа аномальных сперматозоидов, апоптозу зрелых сперматозоидов и к фрагментации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Такой неблагоприятный экзогенный фактор, как длительный контакт с тяжелыми металлами, может привести к снижению концентрации сперматозоидов, уменьшению их подвижности и сокращению объема эякулята [13, 14].

Все процессы сперматогенеза требуют высокоточной регуляции и чувствительны к воздействию неблагоприятных эндогенных и экзогенных факторов. Нарушение процесса сперматогенеза может произойти на любой его фазе: размножения, роста, созревания и формирования сперматозоидов. Чаще всего они затрагивают мейоз хромосом, ремоделирование хроматина, метилирование и деметилирование ДНК, а также изменение на стадии капепитации, когда сперматозоиды теряют способность проникать через оболочку яйцеклетки. Повреждения сперматозоидов могут возникнуть в процессе их перемещения по мужским и женским половым путям, а также в процессе оплодотворения яйцеклетки [15, 16].

Военная служба часто сопряжена со стрессами и опасностями для жизни и здоровья, что может негативно сказаться на репродуктивной системе и привести к снижению репродуктивного потенциала или развитию бесплодия у военнослужащего. Анализ гормонального фона и качества эякулята у военнослужащих, проводящих работы по уничтожению химического оружия (фосфорорганические соединения), показал, что по сравнению с контрольной группой у них наблюдается гормональная дисфункция и ухудшение показателей спермограммы, в частности повышение уровня пролактина, на фоне снижения тестостерона и нарушения подвижности сперматозоидов. Клиническая картина ухудшается с увеличением стажа работы с химическим оружием [17]. Среди сотрудников центров радиосвязи, при работе в условиях повышенного радиоманнитного и электромагнитного полей, показано значительное ухудшение мужской репродуктивной функции, снижение активности сперматогенеза и появление аномальных сперматозоидов [18]. Среди обследованных военнослужащих, ветеранов боевых действий, почти у половины были выявлены признаки снижения репродуктивной функции, на фоне гормональных нарушений,

уменьшение количества сперматозоидов в эякуляте, снижение подвижности сперматозоидов, увеличение числа неполноценных форм сперматозоидов [19].

Военнослужащих невозможно полностью обезопасить от воздействия факторов риска для жизни и здоровья, однако сохранение репродуктивного материала с возможностью в дальнейшем при необходимости использовать его в репродуктивных технологиях, увеличивает шанс данной группе риска иметь детей в будущем.

Криоконсервация — это метод хранения биологического материала в условиях заморозки в жидком азоте, при температуре -196°C . В таких условиях в живых клетках не происходят биологические процессы, и их хранение не ограничено по времени. Данный метод хранения репродуктивного материала можно использовать при наличии прогноза воздействия негативных факторов в результате прохождения военной службы. Если в дальнейшем у такого военнослужащего будет обнаружено существенное снижение качества эякулята, у него сохранится возможность деторождения с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Также при получении травм или ранений существует вероятность как частичной, так и полной потери мужской репродуктивной функции. Метод криоконсервации подходит для военнослужащих, которые еще не успели обзавестись семьей, и дает возможность отложенного деторождения.

Для обеспечения возможности криоконсервации эякулята необходимо оборудовать криохранилища — пункты забора, исследования и длительного хранения биологического материала. Необходимость такой процедуры определяют специалисты, с учетом особенности службы военнослужащего и рисков для здоровья и жизни, после прохождения медицинского обследования, включающего всестороннее исследование эякулята — спермограмму.

Практика сохранения эякулята военнослужащих методом криоконсервации уже существует в нескольких странах мира, например, в Израиле, Соединенных Штатах Америки и Великобритании существует ряд программ частных и государственных компаний по сохранению генетического материала для профессиональных военных [20]. Помимо хранения материала в течение определенного времени, военнослужащие получают возможность оформить так называемые «биологические завещания», то есть возможность использования репродуктивного генетического материала, по завещанию, после смерти военнослужащего (например, в зоне боевых действий). Правопреемники такого завещания, жены военнослужащих, могут использовать генетический материал, чтобы родить ребенка в случае гибели супруга [21].

Возможность криоконсервации генетического материала существует в крупных городах в РФ, в крупных медицинских центрах и центрах, оказывающих услуги экстракорпорального оплодотворения, все эти услуги оказывают за счет личных средств пациента [22]. Также существуют правовые препятствия для оказания услуги

криоконсервации и хранения биоматериала. Предоставлять данную услугу имеют право медицинские организации, оказывающие специализированную высокотехнологичную медицинскую помощь населению и имеющие соответствующую лицензию.

В связи с невозможностью привлечения инвестиций для развития проектов в таком госсекторе, как Министерство обороны, Правительство РФ ежегодно расширяет и дополняет перечень государственных услуг, выполняемых медицинскими учреждениями и финансируемых за счет средств бюджета. Потенциально возможно получить дополнительное финансирование на развитие проекта двумя способами: получение целевого финансирования в рамках программ развития; получение дополнительных средств федерального бюджета в форме субсидии [23].

Процесс криоконсервации эякулята включает:

- направление и консультацию у специалиста — уролога-андролога;
- обязательные предварительные медицинские исследования: на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, на наличие половых инфекции вирусного и бактериального происхождения, спермограмму (наиболее важными являются такие изменения в показателях спермограммы, как снижение объема эякулята, уменьшение концентрации сперматозоидов либо их отсутствие, изменения морфологии и подвижности сперматозоидов, а также наличие мертвых сперматозоидов более 50%) [24];
- предварительное 2–7-дневное воздержание;
- исключение из рациона алкоголя и лекарственных средств [25];
- непосредственная сдача биоматериала в центре криоконсервации;
- подготовка материала и непосредственно сама заморозка в жидком азоте.

Также рекомендуют проводить предварительный криотест эякулята — оценку жизнеспособности сперматозоидов после поэтапной заморозки и разморозки части эякулята. Тест проводят перед сдачей эякулята на длительное хранение или непосредственно перед использованием образца при вспомогательной репродуктивной технологии (ВРТ) [23, 26].

Сразу после получения эякулята к нему добавляют криопротекторы — вещества, предотвращающие разрушение клеток в процессе заморозки. Заморозку проводят двумя способами: медленным, с постепенным охлаждением материала или быстрым — методом витрификации. Также при необходимости увеличения количества сперматозоидов на единицу объема эякулята или увеличения количества жизнеспособных клеток после разморозки проводят предварительную концентрацию путем центрифугирования. Заморозку биоматериала выполняют в специальных криопробирках или криоконтейнерах, изготовленных из полимеров, устойчивых к разрушению в экстремально

низких температурах. Пробирки маркируют и в специальных контейнерах помещают в сосуд Дюара с жидким азотом. Для увеличения шанса успешного применения образца спермы в дальнейшем при ВРТ рекомендуют сдать 2–3 образца эякулята с разницей не менее 48 ч [26].

Для размораживания образцов наиболее подходящая температура — 37 °С, после разморозки образец промывают питательной культуральной средой для удаления криопротектора и центрифугируют для концентрации клеток. На сегодняшний день выход жизнеспособных сперматозоидов при условии правильной криоконсервации составляет 70–90%.

Для снижения стоимости криоконсервации возможно сокращение этапов процедуры, в этом случае эякулят не проходит процедуру концентрирования и очистки, что снижает качество замороженного эякулята. Несмотря на снижение качества, заморозка нативного биоматериала также возможна, когда у пациента на момент сдачи пробы не наблюдается выраженных патологий, и при необходимости сокращения стоимости процедуры. Выживаемость сперматозоидов после разморозки при этом может достигать 70%, что является вполне приемлемым результатом и позволяет осуществлять дальнейшую работу без существенных трудностей со стороны мужского полового материала.

Таким образом, на фоне непростого демографического положения в РФ: снижения рождаемости, увеличения смертности и увеличения доли бесплодных семей в популяции в целом — необходимо обратить пристальное внимание на отдельные группы людей, относящихся к группе повышенного риска по проблеме бесплодия. Такую группу могут составлять военнослужащие, проходящие службу в местах повышенной вредности, что может повлиять на мужскую репродуктивную систему и способность к деторождению. Сохранение эякулята методом криоконсервации является надежным и долгосрочным способом сохранения генетического материала в нативном и жизнеспособном состоянии и позволяет использовать его в дальнейшем, в случае приобретенного бесплодия или даже после смерти военнослужащего. Также тщательное предварительное исследование эякулята (спермограмма) позволит выявить наличие патологии или отклонений от нормы на более ранних этапах и провести своевременное лечение. Организация постоянного криохранилища биоматериала для отдельных групп военнослужащих позволит сохранить жизнеспособный генетический материал в случае снижения репродуктивной функции или бесплодия. Для таких пациентов и их семей, заранее сохраненный эякулят может стать единственной возможностью деторождения в будущем. Хранение эякулята военнослужащих методом криоконсервации в нескольких странах уже успешно внедрено в практику и поддерживается государственными программами и страховой медициной. В РФ такой практики на сегодняшний день не существует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сайдуллоев Л., Рахмонов Т.Б. Мужское бесплодие: эпидемиология, этиология, диагностика и лечение // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2021. № 2. С. 82–92.
2. Асланова С.З. Современный взгляд на бесплодный брак // Студенческий вестник. 2019. № 27-1. С. 70–71.
3. Синдяшкина Е.Н. Отражение демографической политики в показателях рождаемости в России // Социально-трудовые исследования. 2021. № 1. С. 75–85. DOI: 10.34022/2658-3712-2021-42-1-75-85
4. Сапунов А.В., Сапунова Т.А. Исследование демографических тенденций в России и определение их социально-экономических последствий // Вестник Академии знаний. 2021. № 2. С. 194–198. DOI: 10.24412/2309-6139-2021-11066
5. Шидакова А.А., Ищенко О.Ю. Динамика мужского бесплодия за период 2015–2019 гг. // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2021. № 53. С. 63–65. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-53-2-63-65
6. Борисов В.В. Российская демография, пути улучшения мужского и женского здоровья в аспекте фертильности. Мнение уролога и репродуктолога // Consilium Medicum. 2019. № 7. С. 10–18. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425
7. Хайрутдинов К.Н., Ситдыкова М.Э., Зубков А.Ю. Мужское бесплодие — проблема XXI века // Практическая медицина. 2018. № 6. С. 185–189. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-185-189
8. Андреева М.В., Хаят С.Ш., Шилейко Л.В., и др. Количественный кариологический анализ незрелых половых клеток из эякулята как часть протокола обследования мужчин с бесплодием в браке // Андрология и генитальная хирургия. 2017. Т. 18, № 1. С. 62–69. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-62-69
9. Gore A.C., Chappell V.A., Fenton S.E., et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals // Endocr Rev. 2015. Vol. 36, No. 6. P. 1411–150. DOI: 10.1210/er.2015-1010
10. Segal T.R., Giudice L.C. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes // Fertility and Sterility. 2019. Vol. 112, No. 4. P. 613–621. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.001
11. Naz M., Kamal M. Classification, causes, diagnosis and treatment of male infertility: a review // Orient Pharm Exp Med. 2017. Vol. 17. P. 89–109. DOI: 10.1007/s13596-017-0269-7
12. Аполихин О.И., Красняк С.С. Влияние алкоголя на мужскую репродуктивную систему // Общественное здоровье. 2021. Т. 1, № 2. С. 62–69. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-2-62-69
13. Литвинова Н.А., Лесникова А.И., Толочко Т.А., Шмелева А.А. Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на мужскую фертильность // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. Т. 6, № 2. С. 124–135. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-124-135
14. Мардоми Ф.Д. Некоторые аспекты генетических факторов мужского бесплодия // Вестник науки и образования. 2020. № 19-1. С. 32–36. DOI: 10.24411/2312-8089-2020-11901
15. Сатаева Т.П., Ковальчук А.В., Кутя С.А. Жизненный цикл сперматозоида. Норма и нарушения // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2018. Т. 8, № 1. С. 113–122.
16. Брагина Е.Е., Витязева И.И., Лелекова М.А., и др. Мейоз, сперматогенез и ультраструктура базальной мембраны семенных канальцев у пациентов с азооспермией // Андрология и генитальная хирургия. 2019. Т. 20, № 1. С. 43–54. DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-43-54
17. Халимов Ю.Ш., Зайцев В.А., Матвеев С.Ю. Состояние гипофизарно-гонадной системы и сперматогенеза у военнослужащих, принимающих участие в работах по уничтожению химического оружия // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2016. № 2. С. 74–79.
18. Короткова Т.Н., Попов А.В. Вопросы электромагнитной безопасности при работе со средствами радиосвязи // Пожарная безопасность: проблемы и перспективы. 2019. № 10. С. 167–169.
19. Зуйкова А.А., Потемина Т.Е., Курочицкая Л.Э., и др. Стрессогенные расстройства репродуктивной сферы у участников боевых действий // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. 2019. № 3. С. 141–144.
20. Martini A.E., Doyle J.O. Fertility Preservation Before Deployment: Oocyte and Sperm Freezing in Members of the Active Duty Military // Semin Reprod Med. 2019. Vol. 37, No. 5/6. P. 232–238. DOI: 10.1055/s-0040-1701633
21. Косенко Е.В., Демкина Е.А. Права на репродуктивный материал: зарубежный опыт. Гражданское и семейное право // Вестник саратовской государственной юридической академии. 2017. № 4. С. 92–96.
22. Боннер А.Т. Избранные труды. В 7 томах. Проблемы административной юстиции, особого производства, гражданского и медицинского права. Т. 6. Москва: Проспект, 2020. 448 с.
23. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth Edition. Geneva: World Health Organization, 2021. 292 p.
24. Елисеева Г.И., Ефимова Н.Ф., Лопаткин Д.С., Шушунова Т.Н. Развитие организационных и финансовых мер поддержки государством инновационных медицинских технологий // Инновации и инвестиции. 2020. № 9. С. 13–18.
25. Винник Ю.Ю., Борисов В.В. Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы. Клиническая лекция // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 7. С. 65–69. DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.65-69
26. Gupta S., Sharma R., Agarwa A. The process of sperm cryopreservation, thawing and washing techniques, the complete guide to male fertility preservation. In: Majzoub A., Agarwal A., editors. The Complete Guide to Male Fertility Preservation. Springer, 2018. P. 183–204. DOI: 10.1007/978-3-319-42396-8_14

REFERENCES

1. Saidulloev L, Rakhmonov TB. Men's infertility: epidemiology, etiology, diagnostics and treatment. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdavookhraneniya*. 2021;(2):82–92. (In Russ.).
2. Aslanova SZ. Sovremenniy vzglyad na besplodnyi brak. *Studencheskii vestnik*. 2019;(27-1):70–71. (In Russ.).
3. Sindiyashkina EN. Reflection of demographic policy in fertility rates in Russia. *Social and Labour Research*. 2021;(1):75–85. (In Russ.). DOI: 10.34022/2658-3712-2021-42-1-75-85
4. Sapunov AV, Sapunova TA. Study of demographic trends in Russia and determination of their socio-economic consequences. *Bulletin of the Academy of Knowledge*. 2021;(2):194–198. (In Russ.). DOI: 10.24412/2309-6139-2021-11066
5. Shidakova A, Ishchenko O. Dynamics of male infertility for the period 2015–2019. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2021;(53):63–65. (In Russ.). DOI: 10.24412/3453-9875-2021-53-2-63-65
6. Borisov VV. Russian demography, ways of male and female health improvement in aspects of fertility. Urologist and fertility specialist opinion. *Consilium Medicum*. 2019;(7):10–18. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190425
7. Khayrutdinov KN, Sitdykova ME, Zubkov AYU. Male infertility is the problem of the XXI century. *Practical Medicine*. 2018;(6):185–189. (In Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2018-16-6-185-189
8. Andreeva MV, Khayat SS, Schileiko LV, et al. Quantitative karyological analysis of immature germ cells from ejaculate as part of examination of patients with infertility in marriage. *Andrology and Genital Surgery*. 2017;18(1):62–69. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-62-69
9. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev*. 2015;36(6):1411–150. DOI: 10.1210/er.2015-1010
10. Segal TR, Giudice LC. Before the beginning: environmental exposures and reproductive and obstetrical outcomes. *Fertility and Sterility*. 2019;112(4):613–621. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.001
11. Naz M, Kamal M. Classification, causes, diagnosis and treatment of male infertility: a review. *Orient Pharm Exp Med*. 2017;17:89–109. DOI: 10.1007/s13596-017-0269-7
12. Apolikhin OI, Krasnyak SS. The impact of alcohol on the male reproductive system. *Public Health*. 2021;1(2):62–69. (In Russ.). DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-2-62-69
13. Litvinova NA, Lesnikov AI, Tolochko TA, Shmelev AA. Factors affecting male fertility: a review. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(2):124–135. (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-2-124-135
14. Mardomi FD. Some aspects of genetic factors of male infertility. *Vestnik nauki i obrazovaniya*. 2020;(19-1):32–36. (In Russ.). DOI: 10.24411/2312-8089-2020-11901
15. Sataieva TP, Kovalchuk AV, Kutia SA. The sperm life cycle. Physiology and pathology. *Krymskii zhurnal ehksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2018;8(1):113–122. (In Russ.).
16. Bragina EE, Vityazeva II, Lelekova MA, et al. Meiosis, spermatogenesis and ultrastructure of the basement membrane of seminiferous tubules in patients with azoospermia. *Andrology and Genital Surgery*. 2019;20(1):43–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-1-43-54
17. Khalimov YuSh, Zaytsev VA, Matveev SYu. Status of the pituitary-gonadal sistem and spermatogenesis in troops, participated in the destruction of chemical weapons. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2016;(2):74–79. (In Russ.).
18. Korotkova TN, Popov AV. Electromagnetic safety questions when working with radio communication devices. *Pozharnaya bezopasnost': problemy i perspektivy*. 2019;(10):167–169. (In Russ.).
19. Zuykova AA, Potemina TE, Kurochitskaya LE. Stress-associated disorder of the reproductive system in combat veterans. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2019;(3):141–144. (In Russ.).
20. Martini AE, Doyle JO. Fertility Preservation Before Deployment: Oocyte and Sperm Freezing in Members of the Active Duty Military. *Semin Reprod Med*. 2019;37(5/6):232–238. DOI: 10.1055/s-0040-1701633
21. Kosenko EV, Demkina EA. The right to reproductive material: foreign experience. *Vestnik Saratovskoi gosudarstvennoi yuridicheskoi akademii*. 2017;(4):92–96. (In Russ.).
22. Bonner AT. *Izbrannye trudy. V 7 tomakh. Problemy administrativnoi yustitsii, osobogo proizvodstva, grazhdanskogo i meditsinskogo prava*. Vol. 6. Moscow: Prospekt, 2020. 448 p. (In Russ.).
23. World Health Organization. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth edition*. Geneva: World Health Organization; 2021. 292 p.
24. Eliseeva GI, Efimova NF, Lopatkin DS, Shushunova TN. Development of organizational and financial measures for state support of innovative medical technologies. *Innovatsii i investitsii*. 2020;(9):13–18. (In Russ.).
25. Vinnik YuYu, Borisov VV. Diagnostics of men's infertility: current state of the problem. Clinical lecture. *Consilium Medicum*. 2017;19(7):65–69. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_19.7.65-69
26. Gupta S, Sharma R, Agarwa A. The process of sperm cryopreservation, thawing and washing techniques, the complete guide to male fertility preservation. In: Majzoub A, Agarwal A, editors. *The Complete Guide to Male Fertility Preservation*. Springer; 2018. P. 183–204. DOI: 10.1007/978-3-319-42396-8_14

ОБ АВТОРАХ

***Илья Владимирович Маркин**, кандидат технических наук;
e-mail: ilya.markin.92@bk.ru; ORCID: 0000-0002-9334-910X;
eLibrary SPIN: 6021-7645

AUTORS INFO

***Ilya V. Markin**, candidate of technical sciences;
e-mail: ilya.markin.92@bk.ru; ORCID: 0000-0002-9334-910X;
eLibrary SPIN: 6021-7645

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Елена Сергеевна Щелканова, кандидат биологических наук;
e-mail: shchelkanova_el@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0672-8820;
eLibrary SPIN: 8396-0602

Евгений Александрович Журбин, кандидат медицинских наук;
e-mail: zhurbin-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838;
eLibrary SPIN: 8426-1354

Дмитрий Алексеевич Фролов, e-mail: ddae666@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9749-8196

Ольга Викторовна Калужная, кандидат биологических наук;
e-mail: kaluzhnayao@ya.ru; ORCID: 0000-0002-3845-6375;
eLibrary SPIN: 1755-1405

Наталья Валерьевна Варламова, доктор технических наук;
e-mail: varlamova@tpu.ru; ORCID: 0000-0002-6100-2427;
eLibrary SPIN: 9139-6019

Elensa S. Shchelkanova, candidate of biological sciences;
e-mail: shchelkanova_el@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0672-8820;
eLibrary SPIN: 8396-0602

Evgeniy A. Zhurbin, candidate of medical sciences;
e-mail: zhurbin-90@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0867-3838;
eLibrary SPIN: 8426-1354

Dmitriy A. Frolov, e-mail: ddae666@mail.ru;
ORCID: 0000-0002-9749-8196

Olga V. Kalyzhnaya, candidate of biological sciences;
e-mail: kaluzhnayao@ya.ru; ORCID: 0000-0002-3845-6375;
eLibrary SPIN: 1755-1405

Natalia V. Varlamova, doctor of technical sciences;
e-mail: varlamova@tpu.ru; ORCID: 0000-0002-6100-2427;
eLibrary SPIN: 9139-6019

УДК 616-035.1

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104883>

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ АНТИБИОТИКИ В ТЕРАПИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

Т.Е. Гембицкая¹, М.А. Харитонов², А.Г. Черменский¹, А.А. Чугунов², В.П. Кицышин², А.С. Здыбко²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Представлен анализ современной ситуации в лечении инфекции нижних отделов дыхательных путей при помощи ингаляционных антибиотиков. Рассматриваются сведения о патофизиологии, особенностях возбудителей бронхолегочной инфекции у больных, страдающих муковисцидозом, нозокомиальной пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких, бронхоэктазами различной этиологии. Обсуждаются преимущества и место ингаляционных антибиотиков в лечении этой категории больных. Установлено, что острые и хронические инфекционные заболевания нижних дыхательных путей нередко являются причиной тяжелых заболеваний человека и одной из ведущих причин инфекционной летальности во всем мире. Раннее начало адекватной антибактериальной терапии, особенно у больных со склонностью к хронизации воспалительного процесса, улучшает прогноз заболевания. Однако смертность и резистентность возбудителей у данной категории пациентов остаются высокими. Традиционная пероральная или парентеральная антибиотикотерапия не позволяет добиться бактерицидной концентрации в легких. Увеличение дозировок и сочетание антибиотиков повышает вероятность их токсического эффекта, риск суперинфекции и возрастания резистентности, вызывает нежелательные явления. Ингаляции антибиотиков позволяют создавать более высокие концентрации непосредственно в очаге поражения и тем самым эффективно воздействовать на возбудителей инфекционного процесса, одновременно минимизируя потенциальную системную токсичность. Большая площадь поверхности альвеол и тонкий эпителиальный слой обеспечивают благоприятную среду для осаждения ингаляционных лекарственных препаратов. Острая и хроническая грамотрицательная бронхиальная инфекция, вызываемая определенными видами условнопатогенных микроорганизмов, обуславливает хроническое воспаление, которое приводит к ремоделированию воздухоносных путей, повреждению местных защитных механизмов, дальнейшему персистированию респираторных патогенов, формированию полирезистентности к антибиотикам. В этих случаях использование ингаляционных форм антибиотиков имеет существенные преимущества по эффективности действия, стабилизирует функцию легких, снижает частоту госпитализаций, что повышает качество жизни, потребность в системной антибактериальной терапии, уменьшает риск развития побочных явлений, снижает стоимость лечения. Результаты работы могут быть полезны как терапевтам, так и пульмонологам.

Ключевые слова: антибактериальная терапия; бронхоэктазы; грамотрицательная инфекция; ингаляционные антибиотики; муковисцидоз; тяжелая пневмония; нозокомиальная пневмония; синдром Зиверта — Картагенера; хроническая обструктивная болезнь легких.

Как цитировать:

Гембицкая Т.Е., Харитонов М.А., Черменский А.Г., Чугунов А.А., Кицышин В.П., Здыбко А.С. Ингаляционные антибиотики в терапии бронхолегочной инфекции // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 371–380. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104883>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104883>

INHALATION OF ANTIBIOTICS IN THE TREATMENT OF BRONCHOPULMONAL INFECTION

T.E. Gembitskaya¹, M.A. Kharitonov², A.G. Chermensky¹, A.A. Chugunov², V.P. Kitsyshyn², A.S. Zdybko²

¹ First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

² Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: An analysis of the current treatment protocol for lower respiratory tract infection using inhaled antibiotics is presented. Information about the pathophysiology and features of pathogens of bronchopulmonary infection in patients suffering from cystic fibrosis, nosocomial pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease, and bronchiectasis of various etiologies is considered. The advantages and applications of inhaled antibiotics in the treatment of this category of patients are discussed. It has been established that acute and chronic infectious diseases of the lower respiratory tract are often the cause of severe human diseases and one of the leading causes of infectious mortality worldwide. Early initiation of adequate antibiotic therapy, especially in patients with a tendency to develop chronic inflammation, improves disease prognosis. However, mortality and the resistance of pathogens in this category of patients remain high. Traditional oral or parenteral antibiotic therapy does not achieve bactericidal concentrations in the lungs. Increasing dosages and combining antibiotics increases the likelihood of toxicity, superinfection, and resistance and causes undesirable side effects. Inhalation of antibiotics allows the delivery of higher concentrations directly to the lesion, thereby affecting the causative agents of the infectious process effectively while minimizing potential systemic toxicity. The large surface area of the alveoli and the thin epithelial layer provide a favorable environment for the deposition of inhaled drugs. Acute and chronic gram-negative bronchial infection caused by certain types of opportunistic microorganisms causes chronic inflammation, which leads to airway remodeling, damage to local defense mechanisms, further persistence of respiratory pathogens, and the formation of antibiotic resistance. In these cases, the use of inhaled forms of antibiotics has significant advantages in terms of effectiveness, stabilizing lung function and reducing the frequency of hospitalization, which improves quality of life and the need for systemic antibiotic therapy, reduces the risk of side effects, and reduces the cost of treatment. The results of the work can be useful for both therapists and pulmonologists.

Keywords: antibiotic therapy; bronchiectasis; gram-negative infection; inhaled antibiotics; cystic fibrosis; severe pneumonia; nosocomial pneumonia; Sievert – Kartagener syndrome; chronic obstructive pulmonary disease.

To cite this article:

Gembitskaya TE, Kharitonov MA, Chermensky AG, Chugunov AA, Kitsyshyn VP, Zdybko AS. Inhalation of antibiotics in the treatment of bronchopulmonary infection. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):371–380. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104883>

Острые и хронические инфекционные заболевания нижних дыхательных путей нередко являются причиной тяжелых заболеваний человека и одной из ведущих причин инфекционной летальности во всем мире [1]. После открытия и внедрения в клиническую практику антибиотиков ситуация кардинально изменилась в положительную сторону на длительный промежуток времени, однако в дальнейшем появились проблемы, связанные с изменчивостью генетических свойств микроорганизмов. Основными возбудителями в современных условиях все чаще становятся грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, резистентные к большинству антибиотиков, или их ассоциации. Соблюдение принципов рациональной антибиотикотерапии в лечении острых и особенно хронических тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей, является обязательным. Раннее начало адекватной антибактериальной терапии, особенно у больных со склонностью к хронизации воспалительного процесса, улучшает прогноз заболевания, однако смертность и резистентность возбудителей у этой категории пациентов остаются высокими. Традиционная пероральная или парентеральная антибиотикотерапия не позволяет добиться бактерицидной концентрации в легких. Увеличение дозировок и сочетание антибиотиков повышает вероятность их токсического эффекта, риск суперинфекции и возрастания резистентности, вызывает нежелательные явления. Поэтому закономерно возникает необходимость в создании как новых антибактериальных препаратов, так и альтернативных путей их доставки в очаг поражения (легкие), что может гарантировать эффективность лечения за счет высокой концентрации в очаге поражения и безопасность — за счет отсутствия системных эффектов.

Концепция доставки терапевтических веществ непосредственно в дыхательные пути существует давно. Однако слово «аэрозоль» было предложено только в 1932 г. на основании сочетания английского «aer», означающего «воздух», и «sol», что значит «решение» [2]. В конце 1950-х гг. возникли попытки создания аэрозольной формы неомицина, полимиксина и пенициллина для лечения пациентов, больных пневмонией, но препараты не смогли использовать из-за отсутствия надежных устройств для ингаляций. Тем не менее идея подобной доставки антибиотиков продолжала развиваться, и технологические достижения, произошедшие в конце 1990-х и 2000-х гг., привели к внедрению в практику колимицина и тобрамицина, специально изготовленных для ингаляций у пациентов, страдающих муковисцидозом (МВ). С этого времени интерес к применению ингаляционных форм антибактериальных препаратов в лечении инфекционных заболеваний легких неуклонно растет. Расширен спектр заболеваний, при которых используются ингаляционные формы антибиотиков, это — бронхоэктазы (БЭ), специально выделяются немукковисцидозные БЭ, БЭ при хронической обструктивной болезни легких, дефектах

мукоцилиарного клиренса, при аутоиммунных заболеваниях, при тяжелой нозокомиальной пневмонии, болезни «трансплантат против хозяина» и т. д. [3].

Каковы преимущества ингаляционного введения антибиотиков перед системным (внутривенным, внутримышечным, пероральным) или эндобронхиальным? Хорошо известно, что для эффективной антибактериальной терапии требуется адекватная концентрация препарата в целевом месте инфекции [4]. Для доставки препарата в нижние дыхательные пути в достаточных концентрациях при внутривенном или пероральном применении необходимо систематически вводить высокие, нередко токсичные дозы лекарств. Ингаляции антибиотиков позволяют создавать более высокие концентрации непосредственно в очаге поражения и, тем самым, эффективно воздействовать на возбудителей инфекционного процесса, одновременно минимизируя потенциальную системную токсичность [5]. Большая площадь поверхности альвеол (100 м²) и тонкий эпителиальный слой (0,2–0,7 мкм) обеспечивают благоприятную среду для осаждения ингаляционных лекарственных препаратов.

Ингаляционные антибиотики в лечении муковисцидоза. Муковисцидоз относится к редким (орфанным) болезням. Система организации помощи пациента, страдающим муковисцидозом, в Российской Федерации (РФ), обеспечивающая эффективную терапию легочной инфекции, значительно увеличила продолжительность жизни пациентов. Однако в настоящее время ведущей причиной смерти этих больных является прогрессирующая дыхательная недостаточность.

Самым частым возбудителем, вызывающим хроническое воспаление дыхательной системы у больных МВ, является синегнойная палочка — *Ps. aeruginosa* [6]. Международными согласительными документами (Стандарты лечения Европейского респираторного общества) и Национальным консенсусом («Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия», 2016) предложены схемы лечения больных при первичном, интермиттирующем и хроническом высева *Ps. aeruginosa*. Традиционным методом борьбы с хронической инфекцией *Ps. aeruginosa* до недавнего времени было проведение регулярных курсов парентеральной антибактериальной терапии. В последние годы от такой тактики лечения стали отказываться, заменяя или дополняя ее современными и менее инвазивными методами. Практически во все схемы лечения введены ингаляционные формы ограниченного числа антибиотиков (колистиметат натрия, тобрамицин, азтреонам) [7]. Эти формы лекарственных препаратов имеют иную осмолярность, кислотность и не содержат консервантов в отличие от растворов для парентерального использования.

Впервые ингаляционный раствор тобрамицина был зарегистрирован в РФ в 2009 г. (препарат «Брамитоб» фирмы «Къези Фармасьютикалс» и препарат «Тоби» фирмы «Новартис Фарма»), затем появилась инновационная

форма тобрамицина в виде сухого порошка — «Тоби Подхалер». Позже включен в схемы терапии ингаляционный колистин. Длительная ингаляционная терапия анти-синегнойными препаратами входит в стандарты лечения муковисцидоза.

По данным Национального регистра 2016 г. больных муковисцидозом в РФ (в регистр включены 3049 больных МВ), такое лечение в 2016 г. получали 47,6% больных МВ. Использование перечисленных препаратов в схемах лечения больных МВ положительно отразилось на выживаемости больных. Так, ожидаемая продолжительность жизни пациентов, страдающих МВ, в РФ в 2016 г. увеличилась в сравнении с 2011 г. с 42,75 до 55,45 года. Доказано, что ингаляционная антибактериальная терапия стабилизирует функцию легких, снижает частоту госпитализаций, что повышает качество жизни, потребность в системной антибактериальной терапии, уменьшает риск развития побочных явлений, снижает стоимость лечения [8].

До недавнего времени возрастное ограничение для применения ингаляционного тобрамицина составляло 6 лет. Это положение пересмотрено, и доказана безопасность ингаляций 300 мг тобрамицина у детей от 6 месяцев до 6 лет [9]. Пр продемонстрированы преимущества ингаляций тобрамицина перед системным применением ципрофлоксацина у детей, больных МВ с синегнойной инфекцией [10, 11]. Наконец, исследование 2018 г. с использованием ингаляционного тобрамицина у 51 пациента от 3 месяцев до 7 лет с острой колонизацией синегнойной палочки доказало высокую эффективность и безопасность препарата [12].

В РФ недавно была зарегистрирована еще одна ингаляционная форма тобрамицина: «Тобрамицин-Гобби» производства «Гобби Новаг С.А.», Аргентина. В иностранной литературе нам не удалось отыскать исследований, посвященных этому препарату. В отечественной литературе опубликовано небольшое число работ, в которых авторы делятся собственным опытом его применения. Хронологически первым было сообщение петербургских врачей, которые отметили неэффективность применения «Тобрамицина-Гобби» у 3 больных МВ с синегнойной инфекцией [13]. Коллективом московских авторов опубликована статья, в которой сравнивалось антибактериальное действие растворов «Тобрамицин-Гобби» и «Тоби». В работе использовались 75 штаммов из коллекции Государственного научного центра по антибиотикам и эталонные штаммы *S. aureus*, *E. coli*, *Ps. aeruginosa*. Было показано, что обе лекарственные формы идентичны по спектру антибактериального действия. Также было проанализировано применение «Тобрамицина-Гобби» у 30 пациентов МВ в возрасте 6–17 лет. Переносимость ингаляций была признана удовлетворительной. На фоне терапии частота персистенции *Ps. aeruginosa* и элиминации возбудителя была одинаковой, но этот результат следует рассматривать, учитывая различные комбинации системной и ингаляционной терапии. Приведено описание 3 детей, получавших

«Тобрамицин-Гобби» с положительным эффектом [14]. Статьи из региональных центров, содержат небольшое число наблюдений пациентов, ингалировавших тобрамицин-гобби, в целом с положительными результатами лечения [15, 16].

Таким образом, говорить о полном соответствии «Тобрамицина-Гобби» его оригинальному аналогу нет достаточных оснований, но идет накопление сведений о новом ингаляционном антибиотике в нашей стране.

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе стала обсуждаться тема применения неофициальных парентеральных препаратов для ингаляционного введения [17] (например, для терапии колонизации *B. ceracia*).

Ингаляционные антибиотики в лечении немукковисцидозных бронхоэктазов. Бронхоэктазы — патологический процесс, который сопровождается деструкцией и дилатацией стенки бронха, нарушением мукоцилиарного клиренса, обусловленный повторными обострениями бактериальной инфекции. Согласно современным представлениям, в более чем 33% случаев появление БЭ связано с респираторными инфекциями, в 2–4% — с МВ, другими генетическими и/или врожденными болезнями, но в 30–53% природа их остается неустановленной [18]. В некоторых зарубежных работах, желая подчеркнуть, что описываемые БЭ не являются проявлением МВ, их выделяют в группу немукковисцидозных БЭ. Организация помощи и лечение пациентов, страдающих БЭ, аналогичны лечению пациентов, страдающих легочной формой МВ, и включают в себя применение антибиотиков, с учетом этиологии воспалительного процесса, иммунизации, надлежащей гигиены дыхательных путей. Было показано, что пациенты, страдающие БЭ без МВ, преимущественно инфицированы *Ps. aeruginosa*, *H. influenzae* [19–21]. Хроническая инфекция *Ps. aeruginosa*, согласно большим наблюдениям, встречается у 33% пациентов, страдающих БЭ, коррелирует со сниженной функцией легких, низким качеством жизни и более частыми госпитализациями. В нескольких сообщениях оценивалась эффективность ингаляционного тобрамицина у больных, страдающих БЭ без МВ, с наличием хронической инфекции *Ps. aeruginosa* [22, 23]. По сравнению с МВ ингаляционный тобрамицин вызвал стойкое улучшение легочной функции, уменьшение колонизации микроорганизмов и снизил риск обострений. М.С. Pasteur, D. Bilton, A.T. Hill [24] указывают на эффективность ингаляционного тобрамицина в лечении пациентов, страдающих БЭ без МВ. Именно поэтому рекомендации по лечению БЭ с применением ингаляционных форм антибиотиков приводятся в испанских и британских стандартах терапии [25, 26].

Ингаляционные антибиотики в лечении госпитальной пневмонии. Нозокомиальная пневмония является основной причиной смерти от внутрибольничных заболеваний. Хотя пути распространения инфекционных агентов при нозокомиальной пневмонии идентичны таковым

при внебольничной пневмонии, пациенты, пребывающие в стационаре и получающие массивную, в ряде случаев иммуносупрессивную, терапию, подвергаются более высокому риску воздействия ряда отрицательных факторов. Эндотрахеальная трубка у интубированного пациента является важным фактором риска развития пневмонии, обеспечивая прямой путь проникновения бактерий в нижние дыхательные пути, минуя защитные механизмы верхних, при этом ведущую роль играет ухудшение мукоцилиарного клиренса. У пациентов, страдающих нозокомиальной пневмонией, введение противомикробных препаратов в виде ингаляций непосредственно в дыхательные пути обеспечивает эффективность лечения без каких-либо токсических осложнений [27].

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) является наиболее тяжелой формой нозокомиальной пневмонии, поэтому значительное число исследований ингаляционных антибиотиков проведены у пациентов, страдающих ВАП. ВАП развивается приблизительно у 30% пациентов, которые получают искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) более 48 ч, и увеличивает риск смертности в 2,5 раза [28, 29]. Наиболее распространенные грамотрицательные микроорганизмы — *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus spp.* и *Enterobacter spp.*, выделяются чаще у больных с поздним началом ВАП (более 7 дней после начала ИВЛ) [30, 31]. Эти бактерии формируют биопленки, что препятствует действию антибиотиков. Субингибирующие концентрации антибиотиков индуцируют образование и пролиферацию биопленки [32]. Сама трахеостомическая трубка является важной мишенью для ингаляционных противомикробных препаратов, так как часто является резервуаром для формирования микробной биопленки [33]. Высокие концентрации, достигаемые в проксимальных дыхательных путях, вместе с небольшими размерами частиц ингаляционных агентов могут способствовать улучшению проникновения лекарственных препаратов в биопленки. Сказанное выше является основанием для использования ингаляционных антибиотиков для профилактики и лечения ВАП. В метаанализе существующей литературы отмечено значительное снижение частоты ВАП у пациентов, получавших ингаляционные антибиотики с профилактической целью [34].

В последние годы опубликовано несколько проспективных, ретроспективных, многоцентровых, рандомизированных исследований эффективности действия ингаляционных антибиотиков при ВАП. Они демонстрируют одинаково направленные результаты клинического преимущества и микробной эрадикации комбинированной терапии ингаляционными и вводимыми в вену антибиотиками над системной монотерапией. Доказано, что эффект лечения только ингаляционным колистином (монотерапия) не отличается от комбинированной системной и ингаляционной терапии (благоприятные клинические и микробиологические результаты зафиксированы у 67% пациентов, получавших ингаляции колистина по сравнению

с 68% пациентов, получавших ингаляционный колистин и внутривенные аминогликозиды). Кроме того, у 57% больных, лечившихся ингаляционным колистином, отмечены благоприятные клинические и микробиологические результаты, зафиксирована эрадикация синегнойной палочки [35, 36]. Не отмечено увеличения частоты осложнений в группе больных, получавших ингаляции колистина.

Убедительные результаты получены при проведении одноцентрового когортного исследования, в котором сравнивались исходы заболевания 93 пациентов, страдающих ВАП, получавших комплексную терапию системными антибиотиками в сочетании с ингаляционными антибиотиками ($n = 19$), либо 150 мг колистина для ингаляций 2 раза в день, или 300 мг тобрамицина для ингаляций 2 раза в день, по сравнению с пациентами, которые не получали ингаляционных антибиотиков [37]. Итоги исследования показали, что 74 пациента в контрольной группе имели более длительную ИВЛ ($18,9 \pm 15,9$ дня против $38,4 \pm 32,4$ дня; $p < 0,001$), и пребывание в больнице ($39 \pm 42,5$ дней против $58,3 \pm 33,4$ дня, $p = 0,001$). Смертность была существенно меньше в группе больных, получавших ингаляционный антибиотик (0 против 17,6%; $p = 0,063$).

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании II фазы пациентов, страдающих грамотрицательной нозокомиальной пневмонией (в том числе ВАП), частота излечения больных в группе получавших ингаляции амикацина по 400 мг 1 или 2 раза в день в дополнение к стандартной системной терапии, по сравнению с группой получавших плацебо, составила 93,8 против 87,5% ($p = 0,467$). При этом пиковые концентрации амикацина были в 800 раз выше в аспиратах трахеи, чем в плазме, и в 4000 раз превышали концентрации, достигнутые в легких после внутривенного введения препарата [38]. Широко используемым ингаляционным антибиотиком для лечения нозокомиальных пневмоний, вызванных грамотрицательной инфекцией, был и остается колистин. В ретроспективном когортном исследовании проанализированы пациенты, страдающие ВАП, вызванной чувствительными к колистину *A. baumannii*, *Ps. aeruginosa* или *K. pneumoniae* [39], которым назначали колистин в виде ингаляций и внутривенно или только колистин в вену ($n = 104/104$).

Результаты лечения были достоверно лучше в группе, получавшей комбинированную терапию колистином (69,2 по сравнению с 54,8%; $p = 0,03$). Скорость микробиологической эрадикации в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, была на 13,4% выше, чем в группе, получавшей препарат только внутривенно ($p = 0,08$). I.P. Korbila et al. [40] указывают, что в ретроспективном когортном исследовании групп пациентов, страдающих ВАП, получавших внутривенный колистин ($n = 40$) и ингаляционный колистин с внутривенно введенным колистином ($n = 78$), при многовариантном анализе введение ингаляционного колистина было единственным

независимым предиктором для лечения ВАП (отношение шансов [OR] 2,53; 95% доверительный интервал [CI] 1,11–5,76).

В систематическом обзоре и метаанализе проанализированы данные об эффективности и безопасности схем лечения ингаляционным колистином и колистином, вводимым внутривенно, по сравнению с лечением только внутривенными инфузиями колистина у пациентов, страдающих нозокомиальной пневмонией, вызванной грамотрицательными патогенами [41]. Получены данные о преимуществе назначения инфузии колистина в сочетании с ингаляционным колистином по сравнению с мононазначением колистина внутривенно (OR 1,81; 95% ДИ (1,30–2,53); $p = 0,0005$). Отмечена меньшая частота осложнений и более низкая летальность у больных, которые получали комбинированную терапию колистином (OR 0,69; 95% ДИ (0,50–0,95); $p = 0,02$).

Таким образом, доказано положительное влияние ингаляционного колистина в сочетании с внутривенным введением на клиническое течение, излечение, эрадикацию патогенов и снижение летальности по сравнению со схемой, включающей только внутривенный колистин. В группе комбинированного приема колистина не было отмечено увеличения числа токсических осложнений [42].

Проведенные исследования показывают, что комбинированное введение колистина эффективно у 50% пациентов даже с учетом более высокой исходной тяжести заболевания. Упомянутый показатель клинической эффективности сравним с результатами лечения пневмонии, вызванной *Ps. aeruginosa*, внутривенным введением пиперациллина, имипенем-циластатина и ципрофлоксацина [43].

В отечественной литературе встречаются немногочисленные публикации, посвященные лечению нозокомиальной пневмонии ингаляционными антибиотиками. Есть сообщение об использовании ингаляционного тобрамицина («Брамитоб» фирмы «Къези Фармацевтичи»,

Италия) в составе комплексной антибактериальной терапии у 10 больных ВАП с положительным результатом. Опубликованы наблюдения 13 детей, находившихся на ИВЛ по различным причинам, с последующим развитием пневмонии. У 11 детей на фоне комплексной антибактериальной терапии системным антибиотиком и ингаляционным тобрамицином была получена эрадикация *Ps. aeruginosa* (при этом у 4 детей проводилась монотерапия брамитобом) [44, 45].

Таким образом, острая и хроническая грамотрицательная бронхиальная инфекция, вызываемая определенными видами условно патогенных микроорганизмов, обуславливает хроническое воспаление, которое приводит к ремоделированию воздухоносных путей, повреждению местных защитных механизмов, дальнейшему персистированию респираторных патогенов, формированию полирезистентности к антибиотикам [46, 47]. В этих случаях использование ингаляционных форм антибиотиков имеет существенные преимущества по эффективности действия, стабилизирует функцию легких, снижает частоту госпитализаций, что повышает качество жизни, потребность в системной антибактериальной терапии, уменьшает риск развития побочных явлений, снижает стоимость лечения [48].

Использование ингаляционного тобрамицина — «Тобрамицина-Гобби», по данным большинства авторов, не приводит к прогрессированию клинического состояния и снижению параметров функции дыхания пациентов. По положительному эффекту действие «Тобрамицина-Гобби» сопоставимо с действием «Брамитоба» и «Тоби Подхайлер», однако ограниченное число наблюдений диктует дальнейшее изучение эффективности этого препарата. Считаем целесообразным использовать уже имеющийся опыт лечения ингаляционными антибиотиками больных, страдающих грамотрицательными легочными инфекциями, шире применять их, включать в клинические рекомендации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xu J., Murphy S.L., Kochanek K.D., Bastian B.A. Deaths: Final Data for 2013. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics // National Vital Statistics System. 2016. Vol. 64, No. 2. P. 1–119.
2. Aiache I.M. Aerosol therapy in France // J Aerosol Med. 1990. Vol. 3, No. 2. P. 85–120. DOI: 10.1089/jam.1990.3.85
3. Spellberg B., Blaser M., Guidos R.J., et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives // Clin Infect Dis. 2011. Vol. 52, No. 5. P. 397–428. DOI: 10.1093/cid/cir153
4. Ambrose P.G., Bhavnani S.M., Ellis-Grosse E.J., Drusano G.L. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! // Clin Infect Dis. 2010. Vol. 51, No. 1. P. 103–110. DOI: 10.1086/653057
5. Le J., Ashley E.D., Neuhauser M.M., et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria // Pharmacotherapy. 2010. Vol. 30, No. 6. P. 562–584. DOI: 10.1592/phco.30.6.562
6. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Аветисян Л.Р., и др. Эпидемиологические особенности хронической легочной инфекции у больных с хронической инфекцией легких. Муковисцидоз // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 6. С. 5–13. DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13
7. Капранов Н.И. Фармакотерапия муковисцидоза: ингаляционные антибиотики // Медицинский совет. 2013. № 11. С. 62–69.
8. Черменский А.Г., Гембицкая М.Е. Использование ингаляционного тобрамицина у больных муковисцидозом // Терапевтический архив. 2010. Т. 82, № 8. С. 76–78.
9. Gibson R.L., Emerson J., McNamara S., et al. Significant Microbiological Effect of Inhaled Tobramycin in Young Children with Cystic Fibrosis // Am J Respir Crit Care Med. 2003. Vol. 167, No. 6. P. 841–849. DOI: 10.1164/rccm.200208-8550C

10. Treggiari M.M., Retsch-Bogart G., Mayer-Hamblett N., et al. Comparative Efficacy and Safety of Four Randomized Regimens to Treat Early *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children with Cystic Fibrosis // *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011. Vol. 165, No. 9. P. 847–856. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.136
11. Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Чернуха М.Ю., Шагинян И.А. Синегнойная инфекция в детском возрасте: современное состояние проблемы // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2016. Т. 95, № 4. С. 187–197.
12. Ratjen F., Moeller A., McKinney M.L., et al. Early study group. Eradication of early *P. aeruginosa* infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study // *J Cyst Fibros*. 2019. Vol. 18, No. 1. P. 78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002
13. Орлов А.В., Никитина М.И., Игнатъева М.Н., Хват С.В. Опыт применения тобрамицина для ингаляций у детей с муковисцидозом // *Педиатрическая фармакология*. 2012. Т. 9, № 1. С. 125–126. DOI: 10.15690/pf.v9i1.176
14. Горинова Ю.В., Симонова О.И., Лазарева А.В., и др. Опыт длительного применения ингаляций раствора тобрамицина при хронической инфекции *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом // *Российский педиатрический журнал*. 2015. Т. 18, № 3. С. 50–53.
15. Павлинова Е.Б., Мингаирова А.Г., Сафонова Т.И., и др. Клиническая значимость микробиоты легких и опыт ингаляционной антибактериальной терапии у детей Омского центра муковисцидоза (серия случаев) // *Педиатрическая фармакология*. 2018. Т. 15, № 2. С. 121–128. DOI: 10.15690/pf.v15i2.1868
16. Голубцова О.И., Горинова Ю.В., Краснов М.В., и др. Опыт применения ингаляционного тобрамицина при хронической синегнойной палочке у детей с муковисцидозом в Чувашской Республике // *Практическая пульмонология*. 2017. № 3. С. 40–45.
17. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю., Капранов Н.И., и др. Консенсус «Муковисцидоз: определение, критерии диагностики, терапия» раздел «Микробиология и эпидемиология хронической респираторной инфекции при муковисцидозе» // *Педиатр*. 2016. Т. 7, № 1. С. 80–96. DOI: 10.17816/PED7180-96
18. Maselli D.J., Amalakuhan B., Keyt H., Diaz A.A. Suspecting non-cystic fibrosis bronchiectasis: What the busy primary care clinician needs to know // *Int J Clin Pract*. 2017. Vol. 71, No. 2. ID e12924. DOI: 10.1111/ijcp.12924
19. Rubin B.K. Overview of cystic fibrosis and non-CF bronchiectasis // *Semin Respir Crit Care Med*. 2003. Vol. 24, No. 6. P. 619–628. DOI: 10.1055/s-2004-815658
20. Tunney M.M., Einarsson G.G., Wei L., et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation // *Am J Respir Crit Care Med*. 2013. Vol. 187, No. 10. P. 1118–1126. DOI: 10.1164/rccm.201210-1937OC
21. King P.T., Holdsworth S.R., Freezer N.J., et al. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis // *Respir Med*. 2007. Vol. 101, No. 8. P. 1633–1638. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.03.009
22. Bilton D., Henig N., Morrissey B., Gottfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis // *Chest*. 2006. Vol. 130, No. 5. P. 1503–1510. DOI: 10.1378/chest.130.5
23. Авдеев С.Н., Карчевская Н.А. Первый опыт использования небулизированного тобрамицина при обострении бронхоэктазов // *Пульмонология*. 2011. № 4. С. 133–138. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-4-133-138
24. Pasteur M.C., Bilton D., Hill A.T., British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis // *Thorax*. 2010. Vol. 65, No. 1. P. 11–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119
25. Vendrell M., Muñoz G., de Gracia J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis // *Open Respir Med J*. 2015. Vol. 9. P. 30–36. DOI: 10.2174/1874306401509010030
26. Vendrell M., de Gracia J., Olveira C., et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. SEPAR // *Archivos de bronconeumologia*. 2008. Vol. 44, No. 11. P. 629–640. DOI: 10.1157/13128330
27. Ioannidou E., Siempos I.I., Falagas M.E. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis // *J Antimicrob Chemother*. 2007. Vol. 60, No. 6. P. 1216–1226. DOI: 10.1093/jac/dkm385
28. Melsen W.G., Rovers M.M., Groenwold R.H.H., et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies // *The Lancet. Infectious diseases*. 2013. Vol. 13, No. 8. P. 665–671. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1
29. Zampieri F.G., Nassar A.P. Jr, Gusmao-Flores D., et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care*. 2015. Vol. 19, No. 1. ID 150. DOI: 10.1186/s13054-015-0868-y
30. Rello J., Ollendorf D.A., Oster G., et al. VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database // *Chest*. 2002. Vol. 122, No. 6. P. 2115–2121. DOI: 10.1378/chest.122.6.2115
31. Trouillet J.-L., Chastre J., Vuagnat A., et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria // *Am J Respir Crit Care Med*. 1998. Vol. 157, No. 2. P. 531–539. DOI: 10.1164/ajrccm.157.2.9705064
32. Hoffman L.R., D'Argenio D.A., MacCoss M.J., et al. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation // *Nature*. 2005. Vol. 436. P. 1171–1175. DOI: 10.1038/nature03912
33. Adair C., Gorman S., Byers L., et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin // *Intensive Care Med*. 2002. Vol. 28. P. 426–431. DOI: 10.1007/s00134-002-1223-8
34. Falagas M.E., Siempos I.I., Bliziotis I.A., Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials // *Crit Care*. 2006. Vol. 10. ID R123. DOI: 10.1186/cc5032
35. Lu Q., Luo R., Bodin L., et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* // *Anesthesiology*. 2012. Vol. 117, No. 6. P. 1335–1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de
36. Kwa A.L.H., Loh C.S., Low J.G.H., et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* // *Clin Infect Dis*. 2005. Vol. 41, No. 5. P. 754–757. DOI: 10.1086/432583
37. Arnold H.M., Sawyer A.M., Kollef M.H. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia // *Respir Care*. 2012. Vol. 57. No. 8. P. 1226–1233. DOI: 10.4187/respcare.01556
38. Niederman M.S., Chastre J., Corkery K., et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically

ventilated patients with Gram-negative pneumonia // *Intensive Care Med.* 2012. Vol. 38. P. 263–271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0

39. Tumbarello M., De Pascale G., Trecarichi E.M., et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria // *Chest.* 2013. Vol. 144, No. 6. P. 1768–1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018

40. Korbila I.P., Michalopoulos A., Rafailidis P.I., et al. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study // *Clin Microbiol Infect. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2010. Vol. 16, No. 8. P. 1230–1236. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x

41. Bogovic T.Z., Tomasevic B., Budimir A., et al. Inhalation plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for treatment of ventilator associated pneumonia // *Signa Vitae.* 2014. Vol. 9. P. 29–33.

42. Liu D., Zhang J., Liu H.-X., et al. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis // *Int J Antimicrob Agents.* 2015. Vol. 46, No. 6. P. 603–609. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.01

43. Linden P.K., Paterson D.L. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia // *Clin Infect Dis.* 2006. Vol. 43, No. 2. P. 89–94. DOI: 10.1086/504485

44. Половников С.Г., Кузовлев А.Н., Ильичев А.Н. Опыт использования ингаляционного тобрамицина при лечении тяжелой нозокомиальной пневмонии // *Пульмонология.* 2011. Т. 2, № 8. С. 109–112. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-109-112

45. Петрова С.И., Панютина Я.В., Пешехонова Ю.В., и др. Использование ингаляционного тобрамицина у детей с хроническими заболеваниями дыхательных путей и носительством синегнойной инфекции // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2012. Т. 9, № 2. С. 64–68.

46. Салухов В.В., Крюков Е.В., Харитонов М.А., и др. Тройная терапия в едином ингаляторе при хронической обструктивной болезни легких: клинические исследования и клиническое наблюдение (реальная практика) // *Медицинский Совет.* 2021. № 16. С. 174–184. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-174-184

47. Иванов И.М., Ивченко Е.В., Юдин М.А., и др. Аспекты применения лекарственных препаратов для ингаляций на догоспитальном этапе медицинской эвакуации // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2021. Т. 23, № 4. С. 247–256. DOI: 10.17816/brmma58989

48. Парфенов С.А., Боровков Е.Ю., Шагвалиев А.Г., и др. Современные направления профилактики внебольничной пневмонии у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву // *Антибиотики и химиотерапия.* 2018. Т. 63, № 1–2. С. 38–43.

REFERENCES

1. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. Deaths: Final Data for 2013. National vital statistics reports: from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. *National Vital Statistics System.* 2016;64(2):1–119.

2. Aiache IM. Aerosol therapy in France. *J Aerosol Med.* 1990;3(2):85–120. DOI: 10.1089/jam.1990.3.85

3. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):397–428. DOI: 10.1093/cid/cir153

4. Ambrose PG, Bhavnani SM, Ellis-Grosse EJ, Drusano GL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! *Clin Infect Dis.* 2010;51(1):103–110. DOI: 10.1086/653057

5. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. *Pharmacotherapy.* 2010;30(6):562–584. DOI: 10.1592/phco.30.6.562

6. Shaginyan IA, Chernukha MYu, Avetisyan LR, et al. Epidemiological Features of Chronic Lung Infection in Patients with Cystic Fibrosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(6):5–13. (In Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2017-16-6-5-13

7. Kapranov NI. Pharmacotherapy of cystic fibrosis: inhaled antibiotics. *Medical council.* 2013;(11):62–69. (In Russ.).

8. Chermensky AG, Gembitskaya ME. Use of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 2010;82(8):76–78. (In Russ.).

9. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, et al. Significant Microbiological Effect of Inhaled Tobramycin in Young Children with

Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(6):841–849. DOI: 10.1164/rccm.200208-8550C

10. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al. Comparative Efficacy and Safety of Four Randomized Regimens to Treat Early Pseudomonas aeruginosa Infection in Children with Cystic Fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2011;165(9):847–856. DOI: 10.1001/archpediatrics.2011.136

11. Kondratyeva EI, Loshkova EV, Chernuha MY, Shaginian IA. Seudomonas infection in childhood: current state of the problem. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2016;95(4):187–197. (In Russ.).

12. Ratjen F, Moeller A, McKinney ML, et al. Early study group. Eradication of early P. aeruginosa infection in children <7 years of age with cystic fibrosis: The early study. *J Cyst Fibros.* 2019;18(1):78–85. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.04.002

13. Orlov AV, Nikitin MI, Ignatiev MN, Khvat SV. Experience of the use of tobramycin for inhalation in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pharmacology.* 2012;9(1):125–126. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v9i1.176

14. Gorinova YuV, Simonova OI, Lazareva AV, et al. Experience of the sustainable use of inhalations of tobramycin solution in chronic pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. *Russian pediatric journal.* 2015;18(3):50–53. (In Russ.).

15. Pavlinova EB, Mingairova AG, Safonova TI, et al. Clinical Significance of Lung Microbiota and Experience of the Inhaled Antibacterial Therapy in Children of the Omsk Cystic Fibrosis Center (Case Series). *Pediatric Pharmacology.* 2018;15(2):121–128. (In Russ.). DOI: 10.15690/pf.v15i2.1868

16. Golubtsova OI, Gorinova YuV, Krasnov MV, et al. Inhaled tobramycin for the treatment of chronic pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis in the Chuvash Republic. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2017;(3):40–45. (In Russ.).
17. Shaginyan IA, Chernukha MY, Kapranov NI, et al. Consensus «Cystic Fibrosis: definition, diagnostic criteria, treatment» Section «Microbiology and Epidemiology of chronic respiratory infections in cystic fibrosis». *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(1):80–96. (In Russ.). DOI: 10.17816/PED7180-96
18. Maselli DJ, Amalakuhan B, Keyt H, Diaz AA. Suspecting non-cystic fibrosis bronchiectasis: What the busy primary care clinician needs to know. *Int J Clin Pract*. 2017;71(2):e12924. DOI: 10.1111/ijcp.12924
19. Rubin BK. Overview of cystic fibrosis and non-CF bronchiectasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2003;24(6):619–628. DOI: 10.1055/s-2004-815658
20. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1118–1126. DOI: 10.1164/rccm.201210-1937OC
21. King PT, Holdsworth SR, Freezer NJ, et al. Microbiologic follow-up study in adult bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(8):1633–1638. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.03.009
22. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of Pseudomonas aeruginosa infection in adult bronchiectasis. *Chest*. 2006;130(5):1503–1510. DOI: 10.1378/chest.130.5
23. Avdeev SN, Karchevskaya NA. First experience of using nebulized tobramycin in patients with acute exacerbation of bronchiectasis. *Pulmonologiya*. 2011;(4):133–138. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-4-133-138
24. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65(1):11–58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119
25. Vendrell M, Muñoz G, de Gracia J. Evidence of inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Open Respir Med J*. 2015;9:30–36. DOI: 10.2174/1874306401509010030
26. Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, et al. Diagnosis and treatment of bronchiectasis. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery. *Archivos de bronconeumologia*. 2008;44(11):629–640. (In Span.) DOI: 10.1157/13128330
27. Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(6):1216–1226. DOI: 10.1093/jac/dkm385
28. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet. Infectious diseases*. 2013;13(8):665–671. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1
29. Zampieri FG, Nassar AP Jr, Gusmao-Flores D, et al. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2015;19(1):150. DOI: 10.1186/s13054-015-0868-y
30. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002;122(6):2115–2121. DOI: 10.1378/chest.122.6.2115
31. Trouillet J-L, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(2):531–539. DOI: 10.1164/ajrccm.157.2.9705064
32. Hoffman LR, D'Argenio DA, MacCoss MJ, et al. Aminoglycoside antibiotics induce bacterial biofilm formation. *Nature*. 2005;436:1171–1175. DOI: 10.1038/nature03912
33. Adair C, Gorman S, Byers L, et al. Eradication of endotracheal tube biofilm by nebulised gentamicin. *Intensive Care Med*. 2002;28:426–431. DOI: 10.1007/s00134-002-1223-8
34. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit Care*. 2006;10:R123. DOI: 10.1186/cc5032
35. Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Nebulized Antibiotics Study Group. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1335–1347. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31827515de
36. Kwa ALH, Loh CS, Low JGH, et al. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):754–757. DOI: 10.1086/432583
37. Arnold HM, Sawyer AM, Kollef MH. Use of adjunctive aerosolized antimicrobial therapy in the treatment of Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. *Respir Care*. 2012;57(8):1226–1233. DOI: 10.4187/respcare.01556
38. Niederman MS, Chastre J, Corkery K, et al. BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia. *Intensive Care Med*. 2012;38:263–271. DOI: 10.1007/s00134-011-2420-0
39. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, et al. Effect of aerosolized colistin as adjunctive treatment on the outcomes of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia caused by colistin-only susceptible gram-negative bacteria. *Chest*. 2013;144(6):1768–1775. DOI: 10.1378/chest.13-1018
40. Korbila IP, Michalopoulos A, Rafailidis PI, et al. Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. *Clin Microbiol Infect. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;16(8):1230–1236. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03040.x
41. Bogovic TZ, Tomasevic B, Budimir A, et al. Inhalation plus intravenous colistin versus intravenous colistin alone for treatment of ventilator associated pneumonia. *Signa Vitae*. 2014;9:29–33.
42. Liu D, Zhang J, Liu H-X, et al. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(6):603–609. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.09.01
43. Linden PK, Paterson DL. Parenteral and inhaled colistin for treatment of ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2006;43(2):89–94. DOI: 10.1086/504485
44. Polovnikov SG, Kuzovlev AN, Ilyichev AN. An experience of administration of inhaled tobramycin in severe nosocomial pneumonia. *Pulmonologiya*. 2011;2(8):109–112. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-2-109-112

45. Petrova SI, Panyutina YaV, Peshekhonova YuV, et al. Ispol'zovanie ingalyatsionnogo tobramitsina u detei s khronicheskimi zabolevaniyami dykhatel'nykh putei i nositel'stvom sinegnoinoi infektsii. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2012;9(2):64–68. (In Russ.).

46. Salukhov VV, Kryukov EV, Kharitonov MA, et al. Triple therapy in a single inhaler for chronic obstructive pulmonary disease: clinical studies and case report (real practice). *Medical Council*. 2021;(16): 174–184. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-16-174-184

47. Ivanov IM, Ivchenko EV, Yudin MA, et al. Application aspects of medications for inhalation at the prehospital stage of medical evacuation. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):247–256. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma58989

48. Parfenov SA, Borovkov EYu, Shagvaliev AG, et al. Modern Directions of Prophylaxis of Community-Acquired Pneumonia Among Soldiers Undergoing Military Service on Conscription. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(1–2):38–43. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Алиса Сергеевна Здыбко**, студентка; e-mail: aliizez@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0589-7625; eLibrary SPIN: 9281-3901

Татьяна Евгеньевна Гембицкая, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2293-3739; eLibrary SPIN: 1462-0415

Михаил Анатольевич Харитонов, доктор медицинских наук; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Алексей Георгиевич Черменский, кандидат медицинских наук; e-mail: tchermenski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1487-4182; eLibrary SPIN: 3778-2756

Александр Алексеевич Чугунов, адъюнкт; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2532-6133; eLibrary SPIN: 3839-7619

Виктор Петрович Кицышин, доктор медицинских наук; e-mail: kitsyshin@ya.ru; ORCID: 0000-0002-7797-5952; eLibrary SPIN: 5733-0983

AUTHORS INFO

***Alice S. Zdybko**, student; e-mail: aliizez@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0589-7625; eLibrary SPIN: 9281-3901

Tatyana E. Gembitskaya, doctor of medical sciences, professor; eLibrary SPIN: 1462-0415; e-mail: mukoviscidoz_otd@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2293-3739; eLibrary SPIN: 1462-0415

Mikhail A. Kharitonov, doctor of medical sciences; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Alexey G. Chermensky, candidate of medical Sciences; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; eLibrary SPIN: 7678-2278

Alexandr A. Chugunov, adjunct; e-mail: alexandrchugun@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-2532-6133; eLibrary SPIN: 3839-7619

Viktor P. Kitsyshin, doctor of medical sciences; e-mail: kitsyshin@ya.ru; ORCID: 0000-0002-7797-5952; eLibrary SPIN: 5733-0983

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 576.8.097.31

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91018>

ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИЕ РЕЦЕПТОРЫ И ИХ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ В РЕАЛИЗАЦИИ МЕХАНИЗМОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

А.В. Москалев, Б.Ю. Гумилевский, А.В. Апчел, В.Н. Цыган

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Рассматриваются особенности организации и функционирования паттерн-распознающих рецепторов и сигнальных путей в индукции развития противовирусного иммунного ответа. Распознавание антигенных структур вируса осуществляется патоген-ассоциированными молекулярными паттернами клеток врожденного иммунитета. Это Toll-подобные рецепторы, нуклеотид-связывающие олигомеризационные доменоподобные рецепторы, рецепторы лектина С-типа и RIG-I-подобные рецепторы. Функционирование этих рецепторных структур зависит от белковых молекул, обеспечивающих проведение сигналов активации. Это белки-адаптеры первичного ответа миелоидной дифференцировки 88, интерлейкин-1 рецептор-ассоциированная киназа, ядерный фактор-кВ. Взаимодействия клеточных белков в активации сигнальных путей являются сложными и реакции рецептор-лиганд могут приводить к различным исходам в одной клетке, в большинстве случаев, приводящие к ограничению размножения вируса. Важным препятствием для эффективного распознавания вирусов и развития адекватного иммунного ответа является близкая организация вирусных антигенов и рецепторных структур клетки. С особенностями развития иммунного ответа связана роль белковых молекул LGP2, которые могут быть не только положительными, но и отрицательными регуляторами передачи сигналов возбуждения с внутриклеточных цитоплазматических геликазных рецепторов. Ряд вирусных белков ингибируют сигналы активации, что в итоге приводит к различным вариантам развития иммунного ответа. Особая роль принадлежит трансмембранному белку эндоплазматической сети, повышающему экспрессию интерферона β — стимулятора генов интерферона, обеспечивающих детекцию дезоксирибонуклеиновокислотных вирусов. Максимальная активация этого белка, обеспечивает эффективное развитие клеточного противовирусного иммунного ответа.

Ключевые слова: антиген; вирус; ген; дезоксирибонуклеиновая кислота; интерферон; лиганд; рибонуклеиновая кислота; рецепторы.

Как цитировать:

Москалев А.В., Гумилевский Б.Ю., Апчел А.В., Цыган В.Н. Паттерн-распознающие рецепторы и их сигнальные пути в реализации механизмов врожденного иммунитета при вирусных инфекциях // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 381–389. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91018>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmm91018>

MODERN VIEW ON THE ROLE OF PATTERN-RECOGNITION RECEPTORS AND SIGNALING PATHWAYS IN THE DEVELOPMENT OF INNATE IMMUNITY IN VIRAL INFECTIONS

A.V. Moskalev, B.Yu. Gumilevskiy, A.V. Apchel, V.N. Tsygan

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Features of organization and functioning of pattern-recognizing receptors and signaling pathways in induction of antiviral immune response are considered. The recognition of antigenic structures of the virus is carried out by pathogen-associated molecular patterns of innate immunity cells. These are Toll-like receptors, nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, lectin C-type receptors, and RIG-I-like receptors. The functioning of these receptor structures depends on protein molecules that provide activation signals. These are the adapter proteins of the primary response of myeloid differentiation 88, interleukin-1 receptor-associated kinase, nuclear factor- κ B. Interactions of cellular proteins in the activation of signaling pathways are complex and receptor-ligand reactions can lead to different outcomes in a single cell, in most cases leading to a limitation of viral reproduction. An important obstacle to the effective recognition of viruses and the development of an adequate immune response is the close organization of viral antigens and receptor structures of the cell. The role of LGP2 protein molecules is associated with the peculiarities of the development of the immune response, which can be not only positive, but also negative regulators of the transmission of excitation signals from intracellular cytoplasmic helicase receptors. A number of viral proteins inhibit activation signals, which ultimately leads to various options for the development of the immune response. A special role belongs to the transmembrane protein of the endoplasmic reticulum, which increases the expression of interferon β — a stimulator of interferon genes that provide detection of deoxyribonucleic acid viruses. Maximum activation of this protein, ensures the effective development of a cellular antiviral immune response.

Keywords: antigen; gene; deoxyribonucleic acid; interferon; ligand; ribonucleic acid; virus; receptors.

To cite this article:

Moskalev AV, Gumilevskiy BYu, Apchel AV, Tsygan VN. Modern view on the role of pattern-recognition receptors and signaling pathways in the development of innate immunity in viral infections. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):381–389. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma91018>

Received: 24.12.2021

Accepted: 11.05.2022

Published: 25.06.2022

ВВЕДЕНИЕ

Современный период развития науки постоянно дополняется многими новыми особенностями развития противовирусного иммунного ответа (ПВИО). Это связано как с полученными данными об иммунопатогенезе новой коронавирусной инфекции, так и с развитием вирусологии в целом. Поэтому представляется интересным обобщить полученные результаты и охарактеризовать это созвездие иммунологических событий, одни из которых разворачиваются всего через несколько мгновений после встречи с патогеном, другие индуцируются от нескольких часов до нескольких дней после заражения. Также интересно оценить развитие ПВИО на конкретных временных стадиях.

Врожденный иммунный ответ (ВИО) при вирусных инфекциях — это не просто совокупность иммунокомпетентных клеток (ИКК), гуморальных факторов с различными функциями, которые функционируют в определенной последовательности. По сути дела, ВИО представляет собой «симфонию» клеток с уникальными функциями, дополняющими друг друга. Развитие немедленной реакции связано с распознаванием вирусных антигенов рецепторными структурами ИКК, находящимися либо на поверхности клетки, либо в цитоплазме. Связывание лиганда с рецепторами, распознающими «образы» патогена? инициирует целый каскад реакций, приводящих к синтезу провоспалительных цитокинов, активации клеточных каспаз, приводящих к апоптозу инфицированных клеток, а также к активации клеток с эффекторными функциями. Если этого не происходит, индуцируется аутофагия, супрессируется репликация рибонуклеиновой кислоты (РНК), дезаминируется цитозин, блокируется интерференция белков, содержащих трехсторонний мотив (tripartite motif-containing proteins — TRIM), играющих важнейшую роль в противовирусном иммунном ответе [1–2]. К особенностям ПВИО можно отнести интерфероны (IFN) I типа, которые как вырабатываются конститутивно на базальном уровне, так и могут быть индуцированы вирусами. IFN также принадлежит важная роль в активировании и рекрутировании Т- и В-лимфоцитов. Установлены очень непростые сигнальные пути IFN-γ, задача которого, как и других факторов иммунной системы (ИС), обеспечить развитие всеобъемлющего иммунного ответа (ИО) с минимальными повреждениями клеток и тканей макроорганизма. К сожалению, на настоящий момент нет четкого и полноценного понимания, как координируется динамика воспалительных процессов, что лежит в основе сроков развития ИО. Это объясняется тем, что область молекулярной иммунологии все еще достаточно новая. Так, Toll-подобные рецепторы, Т-регуляторные лимфоциты (T-reg), врожденные лимфоидные клетки и Т-хелперы 17 типа (Th17) были обнаружены только в течение последних двух десятилетий. Также нет полного понимания относительно функций этих факторов в развитии ПВИО, так как еще не все участники ИО выявлены. Оценивая и прогнозируя развитие ИО, необходимо учитывать, что вирусы

проходят естественный отбор и остаются те, геномы которых изменяются гораздо быстрее, чем ИС хозяина. Вирусы индуцируют секретирование модифицированных белков, которые обладают способностью блокировать развитие различных временных этапов ИО. Поэтому знание особенностей иммунопатогенеза вирусных инфекций, касающихся различных периодов, способствует открытию важнейших иммунологических механизмов при вирусных инфекциях, что также будет способствовать эффективности противовирусной терапии [3–5].

Цель исследования — на основании данных литературы оценить особенности распознавания вирусных антигенов паттерн-распознающими рецепторами и активацию сигнальных путей, приводящих к индукции механизмов врожденного иммунного ответа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена научная литература, отражающая особенности организации и функционирования паттерн-распознающих рецепторов, сигнальных путей в индукции развития противовирусного иммунного ответа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обнаружении вируса инфицированная клетка инициирует развитие событий, направленных на активирование механизмов ПВИО. Так активируются пути трансдукции клеточных сигналов: при связывании лиганда с рецептором CD46 человека активируются сигнальные молекулы, влияющие на пролиферацию клеток, поляриность и экспрессию генов, транскрипцию генов IFN I типа. Необходимо учитывать и то, что неинфекционные вирусные частицы также могут связываться с рецепторами ИКК, но не могут размножаться внутриклеточно, однако они могут индуцировать сигналы подобные вирусным и приводить к повреждению клеток и тканей [6–7].

Распознавание антигенных структур вируса: липополисахарид — ЛПС, атипичные формы нуклеиновых кислот (либо А-форма, либо Z-форма), флагеллин, липотейхоевые кислоты — патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular pattern — PAMP) — осуществляется рецепторами, локализующимися на поверхности клетки или в цитоплазме. Рецепторы, распознающие «образы» вирусных антигенов, могут связываться с молекулами, образующимися при повреждении клеток (мочевая кислота, амилоид сыворотки, ядерный белок — HMGB-1), что в итоге способствует запуску аутоиммунных реакций. Известны 4 типа наиболее изученных рецепторов, распознающих PAMP. Это Toll-подобные рецепторы (TRL), нуклеотид-связывающие олигомеризационные доменоподобные рецепторы (NLRs), рецепторы лектина С-типа (CLR) и RIG-I-подобные рецепторы (RLR). TRL и CLR связаны с клеточной мембраной (на плазматической мембране или внутри эндосомы),

тогда как NLR и RLR являются цитоплазматическими рецепторами. Существуют и другие рецепторы распознавания «образов», которые не соответствуют ни одной из этих категорий и включают протеинкиназу R (PKR), олигоаденилатсинтеазу-подобную 2'-5' (OASL) и аденозиндезаминазу РНК-специфичную (ADARS) [8–11].

Toll-Like Receptors (TLRs) — трансмембранные белки типа I, выявлены как у простых форм жизни (морские ежи, мушка дрозофила), так и у человека. Распознают внутриклеточные и внеклеточные микробные лиганды. У позвоночных TLR синтезируются преимущественно дендритными клетками и макрофагами. TLR 1, 2, 4, 5 и 6 встроены в плазматическую мембрану, распознают в первую очередь внеклеточно паразитирующие микроорганизмы, оболочечные белки некоторых вирусов. TLR 3, 7, 8 и 9 присутствуют в эндоцитарных компартментах клетки и распознают в первую очередь РАРМ нуклеиновых кислот вирусов или внутриклеточно паразитирующих бактерий. Так, TLR9 распознает неметилированные участки CpG дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). TLR3 связывается с двухцепочечной РНК (дцРНК) вирусов во время репликации генома, а TLR7 связывается с одноцепочечной РНК (оцРНК). После связывания лигандов TLR, как и другие рецепторы, агрегируются в плазме или на мембране эндосом. Это стимулирует нейтрализацию промежуточно образующихся белков, включая протеинкиназы, что усиливает интенсивность сигнала и способствует началу воспалительной реакции. Так, лиганды микробов агрегируют TLR 7, 8 и 9. Домен на их цитоплазматических отростках — рецептор Toll/interleukin-1 (TIR) — связывается с белками-адаптерами первичного ответа миелоидной дифференцировки 88 (MyD88). MyD88 в свою очередь связывается с интерлейкин-1 рецептор-ассоциированной киназой (IRAK) через общие домены смерти. Затем IRAK активирует сохраненные нисходящие пути, включая ядерный фактор- κ B (NF- κ B), что в конечном итоге приводит к транскрипции генов, кодирующих воспалительные цитокины и костимулирующие молекулы Т-лимфоцитов. Все TLR, за исключением TLR3, участвуют в MyD88; TLR3 взаимодействует только с адаптером, содержащим TIR-домен, индуцирующий IFN- β (TRIF) для стимуляции регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3) и NF- κ B [12–13].

Активация TLR дендритных клеток и макрофагов приводит к их миграции в периферические лимфатические узлы, что является ключевым процессом в развитии ПВИО с участием Т- и В-клеток. Конечно, показанные взаимодействия клеточных белков в активации сигнальных путей являются сложными, и реакции рецептор-лиганд могут приводить к различным исходам в одной клетке. Необходимо учитывать эту особенность сигнальных путей вызывать одновременно различные клеточные события, в совокупности приводящие к ограничению размножения вируса. Поэтому TLR являются важнейшими структурами в противовирусной защите. Установлено, что мыши с дефицитом TLR3 восприимчивы к заражению

цитомегаловирусом более, чем в 1000 раз по сравнению с мышами дикого типа. Респираторно-синцитиальный вирус сохраняется в легких гораздо дольше у инфицированных мышей, дефектных по TLR4. Выявлено, что мутации генов TLR у человека приводят к частым бактериальным инфекциям, увеличению заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) после инфекций, связанных с вирусами семейства *Herpesviridae* [14–15].

Важным препятствием для эффективного распознавания вирусов является близкая организация вирусных антигенов и рецепторных структур клетки. Так, индуцируемый ретиноевой кислотой белок I (RIG-I) и ассоциированный с дифференцировкой меланомы белок (MDA-5) представляют собой класс RIG-I-подобных рецепторных РНК-геликаз (RLR), которые распознают уникальные мотивы РНК в цитоплазме. Геликазы RIG-1 и MDA-5 являются высокодифференцированными сенсорами вирусных РНК. Геликаза RIG-1 распознает оцРНК, характеризующиеся наличием трифосфатных группировок в их 5-м конце (5ppp-оцРНК). Третий RLR — LGP2 — может функционировать как помощник MDA-5 при некоторых инфекциях. Этот член семейства RLR менее изучен, чем RIG-I или MDA-5 [16–17]. В отличие от TLR, RLR присутствуют на многих клетках. Следовательно, практически любая клетка в организме может использовать систему обнаружения RLR, чтобы детектировать вирусную инфекцию. Однако остается не полностью выясненным, почему развитие ИО весьма существенно различается в отношении вирусов различной природы. Протеин RIG-I распознает РНК ортомиксовирусов, парамиксовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, вируса гепатита С, вирусов краснухи, простого герпеса 1, Эпштейна — Барр, везикулярного стоматита, японского энцефалита, бешенства и др. После активации RIG-I или MDA5 связываются с митохондриальным противовирусным сигнальным белком (MAVS), что приводит к секреции IFN типа 1. Взаимодействие геликаз RIG-1 и MDA-5 с расположенной в цитоплазме вирусной дцРНК происходит независимо друг от друга и сопровождается димеризацией и индукцией их аденозинтрифосфатазной активности. Дефицит экспрессии MAVS сопровождается низким противовирусным иммунным ответом. Необходимо понимать, что ограничение продукции IFN связано с минимизацией последствий острых инфекционных воспалительных заболеваний [18–19]. Для осуществления ингибирования продукции IFN и предупреждения развития хронических IFN-ассоциированных процессов используется LGP2, ингибирующий регуляторы активности RIG-1 и MDA-5. Протеин LGP2 функционирует как лиганд-секвестрирующий рецептор, конкурирующий с протеинами RIG-I и MDA-5 за взаимодействие с вирусной дцРНК. Таким образом, протеин LGP2 может быть не только положительным, но и отрицательным регулятором передачи сигналов возбуждения с внутриклеточных цитоплазматических геликазных рецепторов. Повышенная экспрессия LGP2 подавляет избыточную продукцию IFN, и, наоборот,

сниженная экспрессия LGP2 способствует интерфероногенезу. Взаимодействие RIG-1 с оцРНК блокируется неструктурным белком вируса гриппа NS1, который в инфицированной клетке образует с RIG-1 единый комплекс. Белок V парамиксовирусов ингибирует функционирование MDA-5, 3Cpro протеиназу пикорнавирусов, протеаза NS3/4A вируса гепатита С обуславливает деградацию IPS-1. Протеин V парамиксовирусов способен связываться с TANK-связывающей киназой и I-каппа-B-киназой эпсилон (TANK-binding kinase 1, I-каппа-B kinase epsilon — TBK1-IKKe) и конкурировать с транскрипционным фактором IRF3, предупреждая его фосфорилирование [20].

Таким образом, RLR играют чрезвычайно важную роль в индукции синтеза IFN и развитии воспаления, что может быть перспективным направлением в терапии вирусных инфекций. Рассмотренные интимные механизмы распознавания вирусов в макроорганизме касались преимущественно РНК-вирусов. И только в последнее время было установлено, что RLR также способны распознавать ДНК-вирусы и сигнализировать о вирусной инфекции либо о разрушении ядра. Путь циклическая GMP-AMP-синтаза — стимулятор генов интерферона (cyclic GMP-AMP synthase — stimulator of interferon genes — cGAS-STING) задействует ДНК, включая вирусную ДНК в цитозоле, что в конечном итоге приводит к экспрессии воспалительных генов с использованием многих адаптеров, описанных выше. При связывании ДНК белок cGAS (циклическая GMP-AMP-синтаза) катализирует реакцию GTP и ATP с образованием циклического GMP-AMP (cGAMP). cGAMP связывается с стимулятором генов интерферона (STING), запуская фосфорилирование IRF3. Активированный IRF3 попадает в ядро клетки и регулирует транскрипцию. Существуют также ядерные датчики ДНК. Например, когда гетерогенные ядерные рибонуклеопротеиды (hnRNP), связывающие РНК, образуют комплекс с гетерогенной ядерной РНК (hnRNA) (hnRNP2B1) — РНК-связывающий белок hnRNP2B1 нейтрализуется, то ДНК-вирус, в отличие от РНК-вирусов, нарушает индукцию синтеза IFN I типа [21–23].

При связывании вирусной ДНК в ядре клетки hnRNP2B1 через SRC и STING перемещается в цитоплазму для активации TBK1 (TANK-связывающая киназа 1). Белок cGAS не является единственным цитоплазматическим детектором ДНК. К настоящему моменту их идентифицировано более десятка, в том числе IFI16 (interferon inducible protein 16), который связывает ДНК вирусов семейства *Herpesviridae* [24]. Почему существует так много детекторов ДНК, остается загадкой. Предполагается, что некоторые из них функционируют избыточно для обеспечения развития противовирусного ИО. Возможно также, что с их образованием связана типовая специфичность клеток. Например, образование AS и IFI16 связано в основном с функционированием фибробластов и эндотелиальных клеток, тогда как DDX41, DHX9 и DHX36 — с дендритными клетками [25].

Попадая за пределы ядра клетки, ДНК становится молекулой опасности, так называемым молекулярным

паттерном, связанные с повреждением (damage-associated molecular patterns — DAMPs). К ним можно отнести внеклеточную аденозинтрифосфорную кислоту, фрагменты внеклеточного матрикса (гиалуронан, бигликан, фибронектин, сурфактантный белок А), белки теплового шока (HSP60, 70, 22, gp96), нуклеиновые кислоты, ядерный белок HMGB-1, минимально модифицированные липопротеиды низкой плотности, β -дефензины. Такие сигналы служат неотъемлемым условием запуска полноценного иммунного ответа против инфекционных агентов. Иммуностимулирующие эффекты ДНК известны достаточно давно, однако молекулярные механизмы этого эффекта стали проявляться совсем недавно. Был открыт трансмембранный белок эндоплазматической сети, повышающий экспрессию интерферона β в ответ на детекцию вирусов дцДНК. Эту молекулу назвали stimulator of interferon genes (STING), она выполняет роль адаптерного белка, на который передается сигнал от большинства известных сенсоров ДНК. STING способен и самостоятельно распознавать ДНК, но с меньшей аффинностью. В норме внеядерная ДНК быстро разрушается ДНКазами (TREX1, RNase H2) и развитие ИО не происходит [26–27]. Развитие механизмов ИО с участием адаптерных молекул показано на рисунке.

Однако при появлении молекул DAMPs деградация ДНК прекращается, и она накапливается в цитоплазме, что приводит к запуску ИО. Началом служит распознавание цитозольной ДНК специальными сенсорами, а затем сигнал передается на STING. Основным сенсором, активирующим STING, является синтаза циклического гуанин-и аденозинмонофосфата — ГМФ-АМФ (cGAS). После распознавания вирусной ДНК в цитоплазме происходит образование вторичного мессенджера цикло-ГМФ-АМФ (cGAMP), активирующего STING. Циклические динуклеотиды (CDNs) — цикло-диАМФ, цикло-диГМФ, также могут активировать STING и индуцировать развитие ИО. Димеры STING активируют по крайней мере три киназы: TANK-binding kinase 1 (TBK1); mitogen-activated protein kinase 14 (MAP3K14 или NIK); I κ B kinase (IKK). Эти события запускают активацию interferon regulatory factor 3 (IRF3) и NF- κ B, основным результатом чего является синтез интерферонов I типа (IFN- α и IFN- β) и других противовирусных молекул и медиаторов воспаления [28–29].

Функционирование STING выявлено в макрофагах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах, фибробластах, эндотелиальных и эпителиальных клетках. Распознавание антигенных структур вирусов приводит к активации STING, что необходимо для оптимальной активации антигенпрезентирующих клеток и, соответственно, запуска адекватного адаптивного ИО. Таким образом, при отсутствии STING противовирусный иммунитет не будет развиваться соответствующим образом, так как продукция интерферонов будет снижена [30–34]. STING и другие молекулы, участвующие в распознавании вирусных антигенов, могут функционировать в различных вариантах, что объясняет многочисленные индивидуальные

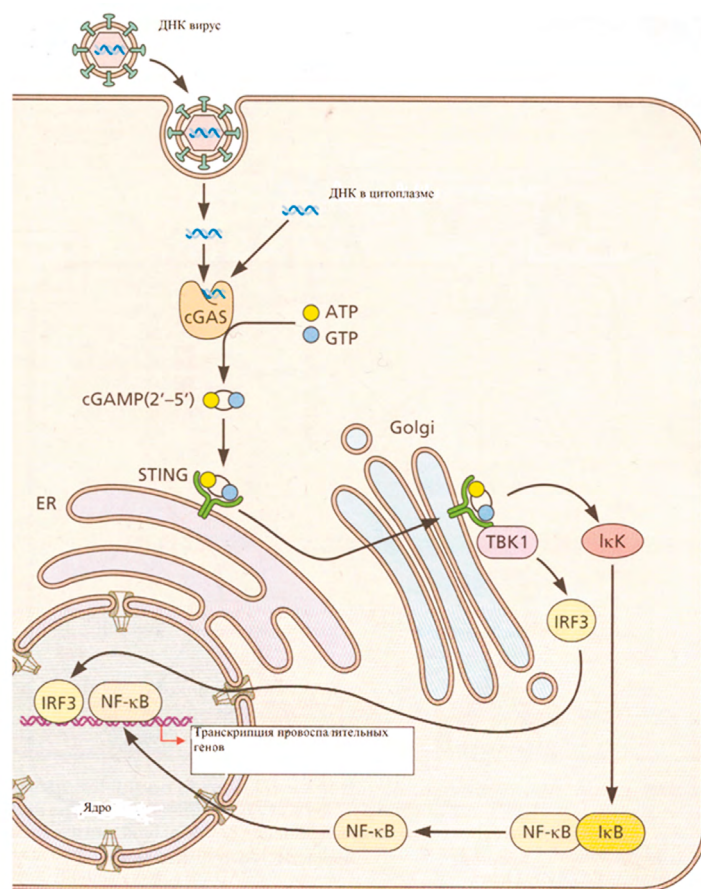


Рис. Взаимодействие cGAS/STING во врожденном иммунитете: дцДНК в цитоплазме (микробная с геномами ДНК, или из ядра клетки, или из поврежденных митохондрий) обнаруживается циклической синтазой GMP-AMP (cGAMP) (cGAS), которая активируется для синтеза циклического динуклеотида cGAMP(2'–5') в качестве его второй молекулы-мессенджера (с использованием субстратов ATP и GTP). cGAMP(2'–5'), затем связывается и активирует эндоплазматический ретикулум (ER)-резидентный рецептор STING (стимулятор генов интерферона). Активированный STING перемещается в аппарат Гольджи, где он связывается с TBK1 (TANK-связывающая киназа 1) для активации IRF3 и индуцирования активации NF-κB

Fig. The cGAS/STING axis in innate immunity: double-stranded DNA in the cytoplasm (from microbes with DNA genomes, from the cell nucleus, or from damaged mitochondria) is detected by cyclic GMP-AMP (cGAMP) synthase (cGAS), which is activated to synthesize the cyclic dinucleotide cGAMP(2'–5') as its second messenger molecule (using the substrates ATP and GTP). cGAMP(2'–5') then binds to and activates the endoplasmic reticulum (ER)-resident receptor STING (stimulator of interferon genes). Activated STING translocates to a perinuclear Golgi compartment, where it binds to TBK1 (TANK-binding kinase 1) to activate IRF3 and induce NF-κB activation

вариации развивающихся реакций врожденного иммунитета. Итогом которого может быть элиминирование вирусных агентов или их депонирование с последующим развитием хронизации или персистирования инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом структура паттерн-распознающих рецепторов (ПРР), сигналинг и биологические эффекты рецепции установлены уже давно, однако фундаментальная роль этих молекул в развитии механизмов врожденного и адаптивного иммунитета только начинает изучаться. Функционирование ПРР особенно значимо для клеток моноцитарно-фагоцитарной системы. Поэтому в изучении дисфункции микробицидных эффектов этих клеток особенно важно изучать роль ПРР и их значимость в качестве медиаторов повышенной чувствительности к вирусам. Несомненно,

что пролить свет на эту проблему позволит изучение продукции провоспалительных цитокинов, индуцированных ПРР, с которыми связано преодоление фагоцитами транс-эндотелиального барьера, изменение чувствительности к сигналам хемотаксиса, уровнями экспрессии адгезионных молекул. Снижение продукции ПРР-индуцированных цитокинов (TNFα, IFN-γ, IL-8, IL-10, IL-6) может быть ассоциировано со снижением формирования гуморального компонента адаптивного иммунитета за счет снижения аффинности или уровня специфических антител, образующихся при вакцинопрофилактике вирусных инфекций.

Таким образом, вышеизложенное свидетельствует о том, что для понимания механизмов развития врожденного иммунитета при вирусных инфекциях, прогнозирования течения инфекции, коррекции лечения, особое внимание должно уделяться факторам врожденного иммунитета, контролирующим развитие противовирусного иммунного ответа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bowie A.G. TRIM-ing down Tolls // *Nat Immunol.* 2008. Vol. 9. P. 348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
2. Ahmad L., Mostowy S., Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease // *Front Cell Dev Biol.* 2018. Vol. 19. P. 155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
3. Shroff A., Nazarko T.Y. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy // *Cells.* 2021. Vol. 10, No. 8. P. 20–22. DOI: 10.3390/cells10082022
4. Finlay B.B., McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens // *Cells.* 2006. Vol. 124, No. 4. P. 767–782. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.034
5. Gay N.J., Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands // *Annu Rev Biochem.* 2007. Vol. 76. P. 141–165. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
6. Grove J., Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry // *J Cell Biol.* 2011. Vol. 195, No. 7. P. 1071–1082. DOI: 10.1083/jcb.201108131
7. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system // *Int Rev Immunol.* 2011. Vol. 30, No. 1. P. 16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
8. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response // *Nature.* 2007. Vol. 449. P. 819–826. DOI: 10.1038/nature06246
9. Silverman R.H. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response // *J Virol.* 2007. Vol. 81, No. 23. P. 12720–12729. DOI: 10.1128/JVI.01471-07
10. Towers G.J. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A // *Retrovirology.* 2007. Vol. 4. P. 40–46. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
11. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence // *Nat Rev Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 179–190. DOI: 10.1038/nri2038
12. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function // *Immunity.* 2019. Vol. 50, No. 1. P. 37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
13. Cullen B.R., Cherry S., tenOever B.R. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? // *Cell Host Microbe.* 2013. Vol. 14, No. 4. P. 374–378. DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.011
14. Behzadi P., García-Perdomo H.A., Karpiński T.M. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology // *J Immunol Res.* 2021. Vol. 2021. ID 9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
15. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors // *Trends Immunol.* 2014. Vol. 35, No. 7. P. 345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
16. Diner B.A., Lum K.K., Javitt A., Cristea L.M. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIFI16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression // *Mol Cell Proteomics.* 2015. Vol. 14, No. 9. P. 2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
17. Gitlin L., Barchet W., Gilfillan S., et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006. Vol. 103, No. 22. P. 8459–8464. DOI: 10.1073/pnas.0603082103
18. Chahal J.S., Qi J., Flint S.J. The human adenovirus type 5 E1B 55 kDa protein obstructs inhibition of viral replication by type I interferon in normal human cells // *PLoS Pathog.* 2012. Vol. 8, No. 8. ID e1002853. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002853
19. Takata M.A., Gonçalves-Carneiro D., Zang T.M., et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA // *Nature.* 2017. Vol. 550. P. 124–127. DOI: 10.1038/nature24039
20. Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 20, No. 5. P. 674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
21. Hornung V., Hartmann R., Ablasser A., Hopfner K.-P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids // *Nat Rev Immunol.* 2014. Vol. 14. P. 521–528. DOI: 10.1038/nri3719
22. Ma Z., Damania B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 19, No. 2. P. 150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
23. Maillard P.V., van der Veen A.G., Poirier E.Z., e Sousa C.R. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals // *EMBO J.* 2019. Vol. 38, No. 8. ID e100941. DOI: 10.15252/embj.2018100941
24. Hornung V., Hartmann R., Ablasser A., et al. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids // *Nat Rev Immunol.* 2014. Vol. 14, No. 8. P. 521–528. DOI: 10.1038/nri3719
25. Kaiser S.M., Malik H.S., Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5alpha antiviral protein // *Science.* 2007. Vol. 316, No. 5832. P. 1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579
26. Lee H.K., Lund J.M., Ramanathan B., et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells // *Science.* 2007. Vol. 315, No. 5817. P. 1398–1401. DOI: 10.1126/science.1136880
27. Sun L., Wu J., Du F., et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway // *Science.* 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
28. Hornung V., Hartmann R., Ablasser A., et al. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids // *Nat Rev Immunol.* 2014. Vol. 14, No. 8. P. 521–528. DOI: 10.1038/nri3719
29. Kudchodkar S.B., Levine B. Viruses and autophagy // *Rev Med Virol.* 2009. Vol. 19, No. 6. P. 359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
30. Hemann E.A., Green R., Turnbull J.B., et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during infection with influenza A virus // *Nat Immunol.* 2019. Vol. 20. P. 1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
31. Sun L., Wu J., Du F., et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway // *Science.* 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
32. Thapa R.J., Ingram J.P., Ragan K.B., et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death // *Cell Host Microbe.* 2016. Vol. 20, No. 5. P. 674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
33. van Gent M., Braem S.G.E., de Jong A., et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling // *PLoS Pathog.* 2014. Vol. 10, No. 2. ID e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
34. Wu J., Sun L., Chen X., et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA // *Science.* 2013. Vol. 339, No. 6121. P. 826–830. DOI: 10.1126/science.1229963

REFERENCES

1. Bowie AG. TRIM-ing down Tolls. *Nat Immunol.* 2008;9:348–350. DOI: 10.1038/ni0408-348
2. Ahmad L, Mostowy S, Sancho-Shimizu S. Autophagy-Virus Interplay: From Cell Biology to Human Disease. *Front Cell Dev Biol.* 2018;19:155. DOI: 10.3389/fcell.2018.00155
3. Shroff A, Nazarko TY. The Molecular Interplay between Human Coronaviruses and Autophagy. *Cells.* 2021;10(8):20–22. DOI: 10.3390/cells10082022
4. Finlay BB, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cells.* 2006;124(4):767–782. DOI: 10.1016/j.cell.2006.01.034
5. Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of Toll receptors and their ligands. *Annu Rev Biochem.* 2007;76:141–165. DOI: 10.1146/annurev.biochem.76.060305.151318
6. Grove J, Marsh M. The cell biology of receptor-mediated virus entry. *J Cell Biol.* 2011;195(7):1071–1082. DOI: 10.1083/jcb.201108131
7. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.* 2011;30(1):16–34. DOI: 10.3109/08830185.2010.529976
8. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature.* 2007;449:819–826. DOI: 10.1038/nature06246
9. Silverman RH. Viral encounters with 2',5'-oligoadenylate synthetase and RNase L during the interferon antiviral response. *J Virol.* 2007;81(23):12720–12729. DOI: 10.1128/JVI.01471-07
10. Towers GJ. The control of viral infection by tripartite motif proteins and cyclophilin A. *Retrovirology.* 2007;4:40–46. DOI: 10.1186/1742-4690-4-40
11. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:179–190. DOI: 10.1038/nri2038
12. Reizis B. Plasmacytoid Dendritic Cells: Development, Regulation, and Function. *Immunity.* 2019;50(1):37–50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027
13. Cullen BR, Cherry S, tenOever BR. Is RNA interference a physiologically relevant innate antiviral immune response in mammals? *Cell Host Microbe.* 2013;14(4):374–378. DOI: 10.1016/j.chom.2013.09.011
14. Behzadi P, García-Perdomo HA, Karpiński TM. Toll-Like Receptors: General Molecular and Structural Biology. *J Immunol Res.* 2021;2021:9914854. DOI: 10.1155/2021/9914854
15. Zipfel C. Plant pattern-recognition receptors. *Trends Immunol.* 2014;35(7):345–351. DOI: 10.1016/j.it.2014.05.004
16. Diner BA, Lum KK, Javitt A, Cristea LM. Interactions of the Antiviral Factor Interferon Gamma-Inducible Protein 16. NIF16 Mediate Immune Signaling and Herpes Simplex Virus-1 Immunosuppression. *Mol Cell Proteomics.* 2015;14(9):2341–2356. DOI: 10.1074/mcp.M114.047068
17. Gitlin L, Barchet W, Gilfillan S, et al. Essential role of mda-5 in type I IFN responses to polyriboinosinic: polyribocytidylic acid and encephalomyocarditis picornavirus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(22):8459–8464. DOI: 10.1073/pnas.0603082103
18. Chahal JS, Qi J, Flint SJ. The human adenovirus type 5 E1B 55 kDa protein obstructs inhibition of viral replication by type I interferon in normal human cells. *PLoS Pathog.* 2012;8(8):e1002853. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002853
19. Takata MA, Gonçalves-Carneiro D, Zang TM, et al. CG dinucleotide suppression enables antiviral defence targeting non-self RNA. *Nature.* 2017;550:124–127. DOI: 10.1038/nature24039
20. Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death. *Cell Host Microbe.* 2016;20(5):674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
21. Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, Hopfner K-P. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:521–528. DOI: 10.1038/nri3719
22. Ma Z, Damanian B. The cGAS-STING defense pathway and its counteraction by viruses. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):150–158. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.010
23. Maillard PV, van der Veen AG, Poirier EZ, e Sousa CR. Slicing and dicing viruses: antiviral RNA interference in mammals. *EMBO J.* 2019;38(8):e100941. DOI: 10.15252/emboj.2018100941
24. Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, et al. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(8):521–528. DOI: 10.1038/nri3719
25. Kaiser SM, Malik HS, Emerman M. Restriction of an extinct retrovirus by the human TRIM5alpha antiviral protein. *Science.* 2007;316(5832):1756–1758. DOI: 10.1126/science.1140579
26. Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, et al. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science.* 2007;315(5817):1398–1401. DOI: 10.1126/science.1136880
27. Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science.* 2013;339(6121):786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
28. Hornung V, Hartmann R, Ablasser A, et al. OAS proteins and cGAS: unifying concepts in sensing and responding to cytosolic nucleic acids. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(8):521–528. DOI: 10.1038/nri3719
29. Kudchodkar SB, Levine B. Viruses and autophagy. *Rev Med Virol.* 2009;19(6):359–378. DOI: 10.1002/rmv.630
30. Hemann EA, Green R, Turnbull JB, et al. Interferon-λ modulates dendritic cells to facilitate T cell immunity during infection with influenza A virus. *Nat Immunol.* 2019;20:1035–1045. DOI: 10.1038/s41590-019-0408-z
31. Sun L, Wu J, Du F, et al. Cyclic GMP-AMP synthase is a cytosolic DNA sensor that activates the type I interferon pathway. *Science.* 2013;339(6121):786–791. DOI: 10.1126/science.1232458
32. Thapa RJ, Ingram JP, Ragan KB, et al. DAI Senses Influenza A Virus Genomic RNA and Activates RIPK3-Dependent Cell Death. *Cell Host Microbe.* 2016;20(5):674–681. DOI: 10.1016/j.chom.2016.09.014
33. van Gent M, Braem SGE, de Jong A, et al. Epstein-Barr virus large tegument protein BPLF1 contributes to innate immune evasion through interference with toll-like receptor signaling. *PLoS Pathog.* 2014;10(2):e1003960. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003960
34. Wu J, Sun L, Chen X, et al. Cyclic GMP-AMP is an endogenous second messenger in innate immune signaling by cytosolic DNA. *Science.* 2013;339(6121):826–830. DOI: 10.1126/science.1229963

ОБ АВТОРАХ

***Александр Витальевич Москалев**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

Борис Юрьевич Гумилевский, доктор медицинских наук, профессор; SCOPUS: 6602391269; Reseach ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Андрей Васильевич Апчел, доктор медицинских наук; eLibrary SPIN: 2298-8459

Василий Николаевич Цыган, доктор медицинских наук, профессор; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

AUTHORS INFO

***Alexander V. Moskaev**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: alexmav195223@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3403-3850; eLibrary SPIN: 8227-2647

Boris Yu. Gumilevsky, doctor of medical sciences, professor; SCOPUS: 6602391269; Reseach ID: J-1841-2017; eLibrary SPIN: 3428-7704

Andrey V. Apchel, doctor of medical sciences; eLibrary SPIN: 2298-8459

Vasiliy N. Tsygan, doctor of medical sciences, professor; ORCID: 0000-0003-1199-0911; eLibrary SPIN: 7215-6206

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 355. 232.6: 356.33 (091, 093)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104531>

АПТЕКАРСКИЙ ПРИКАЗ, РОБЕРТ ЭРСКИН И ГРАМОТА ПЕТРА I

Н.В. Милашева¹, Д.В. Овчинников², В.О. Самойлов²¹ Государственный Эрмитаж, Санкт-Петербург, Россия² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Несмотря на целый ряд публикаций по истории российской медицины XVII–XVIII вв., этот период остается недостаточно изученным. Хорошо известны труды первых российских историков медицины: В. Рихтера, Я.А. Чистовича, Л.Ф. Змеева. К сожалению, их работы содержат не всегда точное описание исторических фактов и времени событий. Это относится к эпохе императора Петра Великого — реформатора России, учредителя регулярной Российской армии и Военно-морского флота, реформатора российской медицины и военно-медицинского образования в стране, а также к истории Аптекарского приказа. В центре внимания — дата назначения ближайшего сподвижника Петра Великого, профессионального врача Роберта Эрскина на должность главы Аптекарского приказа и на должность архиатера — главы всей военной и гражданской медицины России. Кратко мы уже писали об этом ранее в наших публикациях. Этот важный вопрос до сих пор вызывает споры и разногласия историков. Профессор Я.А. Чистович утверждал, что Р. Эрскин был назначен архиатером только в 1716 г., на основании даты выдачи Грамоты Петра I Роберту Эрскину от 30 апреля 1716 г. Ранее, по мнению историка, главой Аптекарского приказа и организатором всей медицины России был боярин князь Я.Н. Одоевский, не имевший никакого медицинского образования, но успешно проводивший реформы в условиях Великой Северной войны (1700–1721). В 1907 г. выдающийся российский и советский ученый, правовед (юрист), историк права и медицины, магистр полицейского права (1907), доктор полицейского права (1919), доктор исторических наук (1943), профессор Николай Яковлевич Новомбергский (1871–1949), после многолетнего изучения и анализа архивных документов XVII–XVIII вв., убедительно доказал ошибочность утверждения Л.Ф. Змеева (1714) и Я.А. Чистовича (1716) о дате назначения доктора Р. Эрскина на должность архиатера. Капитальный труд Н.Я. Новомбергского «Врачебное строение в допетровской Руси» (1907) был защищен им в качестве диссертации на степень магистра полицейского права, и удостоен Большой премии имени графа А.С. Уварова Императорской академии наук России (1908). Особое внимание автор уделил Аптекарскому приказу, и документально доказал, что в 1706 г. доктор Р. Эрскин уже был архиатером. Факт назначения Р. Эрскина архиатером в 1706 г. существенно повлиял на дальнейшее развитие и организацию российской медицины, а этот год стал для нее важнейшим. Наши исследования архивных документов начала XVIII в., опубликованных документальных источников, научных работ по истории медицины подтверждают доказательства и выводы Н.Я. Новомбергского. 30 апреля 1716 г. Р. Эрскин был пожалован чином действительного статского советника. Анализ текста Грамоты Петра I Р. Эрскину полностью подтверждает это.

Ключевые слова: российская медицина; Аптекарский приказ; Роберт Эрскин; архиатер; Н.Я. Новомбергский; Я.А. Чистович; Л.Ф. Змеев; В.М. Рихтер; Грамота Петра I Роберту Эрскину; итоги реформ Петра I.

Как цитировать:

Милашева Н.В., Овчинников Д.В., Самойлов В.О. Аптекарский приказ, Роберт Эрскин и грамота Петра I // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 391–400. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104531>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104531>

APOTHECARY ORDER, ROBERT ERSKINE AND THE LETTER OF PETER I

N.V. Milasheva¹, D.V. Ovchinnikov², V.O. Samoilov²

¹State Hermitage Museum, Saint Petersburg, Russia

²Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Despite several publications on the history of Russian medicine of the 17th and 18th centuries, this period remains insufficiently studied. The works of the first Russian historians of medicine — V. Richter, Ya.A. Chistovich, and L.F. Zmeev — are well known. Unfortunately, their works do not always contain an accurate description of historical facts and correct dates of events. This refers to the era of Emperor Peter the Great — the reformer of Russia, founder of the regular Russian army and navy, and reformer of Russian medicine and military medical education in the country — as well as to the history of the Apothecary order. The focus is on the date of the appointment of the closest associate of Peter the Great, a professional doctor Robert Erskine, to the position of head of the Apothecary order and to the position of Archiater, the chief of all military and civil medical institutions in Russia. We have already written briefly about this in our earlier publications. This important issue continues to cause controversy and disagreement among historians. Professor Ya.A. Chistovich argued that Robert Erskine was appointed to the position of Archiater only in 1716, according to the date of issuance of the Letter of Peter I to Robert Erskine: April 30, 1716. Earlier, in the historian's opinion, the boyar, Prince Ya.N. Odоеvsky, was the head of the Apothecary order and the chief of all medical institutions in Russia. He had no medical education but had successfully carried out the reforms during the Great Northern War (1700–1721). In 1907, an outstanding Russian and Soviet scientist, jurist (lawyer), historian of Law and Medicine, Master of Police Law (1907), Doctor of Police Law (1919), Doctor of Historical Sciences (1943), Professor Nikolai Yakovlevich Novombergsky (1871–1949), after many years of studying and analyzing archival documents of the 17th and 18th centuries, convincingly proved the incorrectness of statements by L.F. Zmeev (related to 1714) and Ya.A. Chistovich (related to 1716) on the date of appointment of doctor Robert Erskine to the position of Archiater. The great work by N.Ya. Novombergsky "Development of Russian medicine in the pre-Petrine era" (1907) was presented by him as the dissertation for a master's degree in Police Law, and he was awarded the Grand Prize named after Count A.S. Uvarov of the Imperial Academy of Sciences of Russia (1908). The author paid special attention to the history of the Apothecary order and documented that in 1706 Doctor Robert Erskine was already an Archiater. The appointment of Robert Erskine as Archiater in 1706 significantly influenced the further development and establishment of Russian medicine, and this year was the most important for the Russian medical service. Our study of archival documents of the beginning of the 18th century, published documentary sources, and scientific works on the history of medicine, has confirmed the evidence and conclusions of N.Ya. Novombergsky. On April 30, 1716, Robert Erskine was granted the rank of the actual state councillor. An analysis of the text of the Letter of Peter I to Robert Erskine has also confirmed that event.

Keywords: Russian Medicine; Apothecary order; duties and leadership; Robert Erskine; Archiater; N.Ya. Novombergsky; Ya.A. Chistovich; L.F. Zmeev; V.M. Richter; Letter of Peter I to Robert Erskine; the results of the reforms of Peter I.

To cite this article:

Milasheva NV, Ovchinnikov DV, Samoilov VO. Apothecary order, Robert Erskine and the letter of Peter I. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):391–400. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma104531>

Received: 07.03.2022

Accepted: 11.05.2022

Published: 25.06.2022

XVII в. явился важной вехой в развитии нашего государства, тогда уже возникли предпосылки коренных преобразований России. Высшим законодательным и совещательным органом в стране в то время была Боярская дума во главе с царем: «Государь указал, и бояре приговорили». Органами центрального государственного управления в России конца XV — начала XVIII вв. были приказы, каждый из которых обладал как исполнительной, так и судебной властью в рамках своей сферы деятельности. Приказы подчинялись царю и Боярской думе. Система приказов в целом сложилась в конце XVI в., когда для каждого из них был установлен свой штат и финансирование. К середине XVII в. общее число всех приказов в России, по разным оценкам, составляло от 40 до 60. Во второй половине XVII в. надзор за их деятельностью осуществлял приказ Тайных дел.

Возникновение Аптекарского приказа принято относить к 1581–1582 гг., когда в Москве была учреждена первая придворная аптека. С централизацией власти Московского государства расширялись международные связи России со странами Западной Европы. В 1581 г. царь Иван IV Грозный (1533–1584) по рекомендации английской королевы Елизаветы I нанял в Англии на русскую службу доктора Robert Jacob, аптекаря James Frencham и несколько военно-полевых хирургов. Английские доктора и аптекари давно пользовались уважением при русском дворе (Ralph Standish, Arnold Lindsey, Tomas Carver, dr. Reynolds, Christopher Reitingер и др.) [1]. Придворных докторов, лекарей и аптекарей нанимали на русскую службу исключительно по письменной рекомендации иноземного монарха или другого высокопоставленного лица, а народ лечился своими средствами и молитвами.

Первоначально Аптекарский приказ исполнял только придворные функции, обслуживания самого царя, царской семьи и самых приближенных лиц, но к 1620–1630 гг. его функции расширились. Со временем приказ стал общегосударственным органом управления. Помимо обслуживания царского двора к основным функциям Аптекарского приказа относились: прием поступающих на службу всех лиц медицинского персонала (докторов, лекарей, аптекарей и пр.) с обязательной проверкой их документов и подготовки, а также контроль за ними; централизованная закупка лекарств за границей, заготовка лекарственных растений и производство медицинских препаратов в Москве на аптекарском дворе; обеспечение русской армии полковыми лекарями, лекарствами и медикаментами; освидетельствование больных и раненых; обучение и подготовка медицинского персонала разного профиля (лекарей, аптекарей, костоправов и др.); организация противоэпидемических мероприятий и контроль их за исполнением; судебная функция — разрешение конфликтов и споров между служащими Аптекарского приказа. Кроме того, были и независимые от приказа вольнопрактикующие гражданские медики.

Во главе Аптекарского приказа стояли только самые близкие и доверенные лица государя — ближний боярин, а в конце XVII в. дьяк или думный дьяк без бояр. Все, что касалось здоровья самого государя и его семьи, было важнейшей государственной задачей, как лейб-медиков, так и всего причастного медицинского персонала Аптекарского приказа, которые несли за это полную ответственность. Все лекарства «про великого государя» проходили многоступенчатый контроль и дегустацию ближнего боярина, доктора (лейб-медика) и аптекаря. Ближний боярин строго надзирал за врачами: «...у всех ли у них меж себя совет и любовь, и нет ли меж их какова несогласия». «Ради остерегательства великих государей здоровья» в разные годы приказ возглавляли: при царе Иване Грозном — боярин князь А. Вяземский; при Федоре Иоанновиче — Борис Годунов; при царе Борисе Годунове — С.Н. Годунов; далее: аптекарский боярин князь И.Б. Черкасский (1629–1633); боярин князь Ф.И. Шереметев (1643–1645); боярин Б.И. Морозов, дьяк М. Валцов (1646–1648); боярин князь Я.К. Черкасский (1648); боярин И.Д. Милославский с дьяками (1651–1669); думный дьяк Л. Голосов с дьяками (1670–1671); окольничий А.С. Матвеев, дьяк И. Патрикеев (1672–1676); Одоевские: боярин князь Никита Иванович и боярин Василий Федорович (1677–1688) с дьяками; боярин князь Я.Н. Одоевский с дьяками (1689–1697); дьяки А. Юдин, И. Протопопов без бояр (1698–1699). Даты указаны приблизительно на основе архивных документов [2].

Число штатных медицинских чинов Аптекарского приказа менялось в разные годы. При царе Михаиле Федоровиче (1613–1645): 7 докторов, 13 лекарей, 4 аптекаря, 3 алхимиста, окулист Давид Брун; кроме них еще 3 лекаря и 3 аптекаря. При царе Алексее Михайловиче (1629–1676): 13 докторов (среди них Laurentius Blumentrost der Altere), 27 лекарей, 5 аптекарей, 1 окулист, 4 алхимиста. Все доктора и большинство лекарей были иностранцами на русской службе. В 1682 г. юному царю Петру I в Аптекарском приказе присягнули на верность: 6 докторов, 4 аптекаря, 2 алхимиста, 5 иноземных и 14 русских лекарей, 27 лекарских учеников, костоправов, и 3 алхимистского и аптекарского дела ученика. Все они получали жалованье из казны [2]. Важным событием было открытие в Москве в 1672 г. новой аптеки для продажи лекарств «всяких чинов людям». В XVII в. при царе Алексее Михайловиче все медицинские чины Аптекарского приказа давали присягу и целовали святой крест: «а лиха мне государю своему... не хотети никакова, ни мыслити, ни думати, ни которыми делы и некоторою хитростью, и в евстве, и в питье, и в лекарствах во всяких... и о их государском здравии радети и оберегати... во всяких мерах». Колдовство и знахарство жестоко каралось, а ослушников, как «врагов Божиих», по указу царя Алексея Михайловича (1653) велено «в срубах сжечь безо всякия пощады, и дома их разорить до основания» [2].

С образованием централизованного государства, в связи с частыми войнами, которые вела Россия,

возникла потребность формирования и содержания постоянного войска (XV в.), а также в организации полковой медицинской службы и госпитального дела с подчинением единому органу медицинского управления. Впервые о лекаре в русском войске документально упоминается в Расходной книге Разрядного приказа в 1615 г. при царе М.Ф. Романове [2]. Датой зарождения военно-медицинской службы в Российском государстве в настоящее время принято считать 26 сентября (6 октября) 1620 г. («Книга воинская о всякой стрельбе и огненных хитростях...») [4]. С 1631 г. «для лечбы ратных людей» в полках появились лекари-иноземцы (Кашпир Давыдов, Томас Утин, Елизарий Ролонт и др.). В русские войска Аптекарский приказ высылал лекарей с медикаментами только по челобитным воевод («многие ратные люди от ран помирают», 1632). Челобитные также писали на выдачу лекарств, жалованья и проч. В XVII в. постоянные штатные полковые лекари в России были только в иноземных войсках, в русских войсках постоянных штатных лекарей в полках не было, а по челобитным лекарей нередко присылали поздно, поэтому погибало много больных и раненых [2].

Прием на службу иноземцев обходился государственной казне дорого, а потребность в лекарях была очень высокой. В 1654 г. в Москве во время войны с Польшей при Аптекарском приказе была учреждена лекарская школа для подготовки русских военных лекарей (хирургов), и набрано 30 учеников из стрельцов и детей стрельцов [5]. Через некоторое время к ним присоединили еще 8 человек «меньшой статьи» учеников. В 1660 г. из этой школы были выпущены лекарями в разные полки 30 человек [2]. Они изучали ботанику, фармакологию, терапию, анатомию по книгам, хирургию, костоправное дело под руководством лекарей. Несмотря на учреждение лекарской школы, царь Алексей Михайлович категорически запрещал анатомирование человеческих тел, считая это безбожием и ересью, что подтверждал А. Олеарий (1599–1671). Это снижало качество обучения лекарей, школа не могла обеспечить потребности армии. В 1678 г. в указе царя Феодора Алексеевича В. Горстену, ехавшему за границу для найма лекарей на русскую службу, сказано: «...и буде они учнут учеников русских учить со всяким прилежанием, чему сами горазды, и им государева жалованья будут придачи сверх того уговору» [2]. Достоверно не установлено, сколько лет работала эта лекарская школа, но лекарские ученики Аптекарского приказа упоминаются и позднее (присяга Петру I и далее). В 1654–1656 гг. в России была сильная эпидемия чумы (моровое поветрие), охватившая и Москву. Больных изолировали, контакт с ними был запрещен под страхом смерти, на дорогах ставили крепкие заставы. Эпидемии вспыхивали неоднократно (1658, 1663, 1677, 1679, 1681 и др.), врачей для борьбы с ними не хватало.

Полковые доктора и лекари назначались и ведались только Аптекарским приказом. В полках велись «ратным

людям записные книги» [2]. При царе Феодоре Алексеевиче иностранные врачи, вступая в русскую службу, давали присягу: «служити государю полковую службу где великий государь укажет». В 1678 г. царь дал указ направленному за границу В. Горстену: «...проведывать накрепко... добрых лекарей, которые у курфиста были мастера искусные, и в полках, и на кораблях бывалые... у которых есть добрые письменные свидетельства» [2]. Медпомощь во время военных действий оказывали на месте, а тяжело раненых обычно размещали на монастырских подворьях. Во время войны с Турцией (1677–1681) в ходе больших сражений и осады Чигирина (1677, 1678) было много раненых. По указу царя Феодора Алексеевича от 29 сентября 1678 г. для размещения множества тяжело раненых под Чигириным было отведено Рязанское подворье в Москве, а затем дополнительно заняты Казанское, Вологодское и другие подворья. В октябре 1678 г. по указу царя лечение раненых и больных ратных людей было поручено докторам Лаврентию Алферовичу Блюментросту, Степану Фунгаданову, Симону Зомеру и Андрею Кельдерману, да «им же дать в помощь лекарей по рассмотрению». Там был создан большой военно-временный госпиталь, при котором велено построить «дохтурскую полатку... для дохтурского сиденья и осмотру болящих» [2]. Большая заслуга в организации работы этого временного госпиталя и в лечении раненых принадлежала Л.А. Блюментросту¹. Постоянных военных госпиталей тогда не было, а лечение воинов осуществлялось за счет казны. Всем медицинским персоналом и медицинским снабжением ведал Аптекарский приказ, все медикаменты были на строгом учете. Октябрь 1678 г. принято считать началом военно-госпитальной организации в России. «Со второй половины XVII в. выделяется особый класс военно-полковых врачей с особой специальной выучкой, с особыми служебными правами» [2]. К концу XVII в. в России в основном сложилась военно-медицинская служба войсковых подразделений.

В XVII в. в Западной Европе были созданы академии, университеты, анатомические театры, колледжи врачей и хирургов, развивались науки. В 1660 г. было образовано старейшее в мире Лондонское Королевское общество (The Royal Society, девиз: «Nullius in verbis»), ныне — Национальная академия наук Великобритании. В XVI–XVII вв. в России на науки и образование еще смотрели как на ересь, несовместимую с православием: «братие, не высокоумствуйте, но во смирении пребывайте», запрещались труды древних философов: «еллинских борзостей... не читая», чтобы не впасть в ересь [6]. В Москве для проживания иноземцев была отведена

¹ Laurentius Blumentrost der Aeltere (1619–1705) в 1668 г. приглашен из Германии на русскую службу, лейб-медик царя Алексея Михайловича; отец известных российских докторов Ивана Лаврентьевича Блюментроста (1676–1756) и Лаврентия Лаврентьевича Блюментроста (1692–1755).

Немецкая слобода, в том числе во избежание влияния Запада на православных христиан. Во второй половине XVII в. дипломатические, торговые, культурные связи России с западноевропейскими странами значительно расширились, возросло число переводов на русский язык западноевропейских научных трудов. В 1685 г. в Москве была учреждена Славяно-греко-латинская академия.

С начала XVIII в. во главе Аптекарского приказа бояре больше не было. С 1700 по 1703 г. Аптекарский приказ по совместительству возглавлял один из сподвижников Петра I думный дьяк А.А. Виниус (1641–1717) [7, 8]. В 1697–1698 гг. он сопровождал Петра I в его путешествии по Европе (Великое Посольство). А.А. Виниус был главой Почтовой службы, Сибирского и Артиллерийского приказов и одним из создателей Пушкарской школы (1698) в Москве. В 1703 г. в результате дворцовых интриг и придворной политической борьбы за сферы влияния он был обвинен в злоупотреблениях и отстранен от всех занимаемых должностей. С 1703 по начало 1706 г. Аптекарский приказ по совместительству возглавлял ближний стольник, князь-кесарь, управлявший Москвой во время отъезда Петра I за границу с Великим Посольством, глава Преображенского² и Сибирского приказов князь Ф.Ю. Ромодановский (1640–1717): «сей князь... собою видом, как монстра; нравом злой тиран, превеликий нежелатель добра никому» и «пьян во вся дни» (князь Б.И. Куракин, 1676–1727) [9]. Один из последних указов Петра I стольнику князю Ф.Ю. Ромодановскому в Аптекарский приказ об отпуске в Санкт-Петербург на Адмиралтейский двор лекарств по росписи лекаря Андрея Нордермана датирован 18 января 1706 г. [10]. Все последующие обнаруженные указы Великого Государя в Аптекарский приказ были адресованы новому руководителю [2, с. 85–87]. Однако до сих пор на эту тему среди историков медицины возникают споры и разногласия.

Новым главой Аптекарского приказа был назначен Роберт Эрскин (Robert Erskine, Robert Areskine: 08.09.1677–30.11.1718). Выпускник университетов Утрехта (доктор медицины, 1700) и Оксфорда (доктор философии), действительный член The Royal Society (1703) Роберт Эрскин прибыл в Россию летом 1704 г. на борту корабля Ост-Индской торговой компании, следовавшего по курсу Лондон — Архангельск [11–15]. Первое время он служил врачом у князя А.Д. Меншикова, но вскоре, в 1705 г., Петр I назначил Р. Эрскина своим лейб-медиком. В начале 1706 г. Р. Эрскин в возрасте 28 лет уже был назначен президентом Аптекарского приказа и главой всей медицинской службы России — архиатером [2, 12–15, 16–18]. Дата назначения врача на должность руководителя приказа имеет большое значение для истории медицины.

Представитель древней благородной фамилии и родственник шотландских королей Stuart и Bruce [11, 19], высокообразованный человек и профессиональный врач, Роберт Эрскин являлся полной противоположностью своему предшественнику князю Ф.Ю. Ромодановскому. Он быстро завоевал признание своих современников А. Гордона, Дж. Перри, Корнелиса де Брюина (Cornelis de Bruyns, 1652–1726): «Этот доктор... англичанин Роберт Арескин, одновременно лейб-медик Его Царского Величества... Он приехал сюда 4 года назад [1704] и завоевал большое к себе уважение среди людей не только своим опытом и знаниями, но и своей любезностью и вежливостью» (конец 1707 г.) [18–20]. Владелец богатейшего собрания дорогих и редких книг (2527 томов: английский, латинский, французский, немецкий языки) различной тематики, он привел его в образцовый порядок и систему (ныне — в собрании библиотеки Российской академии наук). Библиотека и коллекции Р. Эрскина характеризуют его как человека в высшей степени организованного с разносторонними интересами. По числу изданий его собрание превосходило библиотеку Петра I [16, 17].

Назначение Р. Эрскина главой Аптекарского приказа не позднее 1706 г. убедительно доказал выдающийся русский и советский ученый, правовед, историк, магистр полицейского права (1907), доктор полицейского права (1919), доктор исторических наук (1943) Николай Яковлевич Новомбергский (1871–1949). В качестве неопровержимых доказательств автор привел ряд указов Петра I. В 1907 г. Н.Я. Новомбергский успешно защитил диссертацию на степень магистра полицейского права «Врачебное строение в допетровской Руси»³, написанную на основе многолетнего глубокого изучения и анализа исторических документов из фондов архивов Министерства юстиции, Министерства иностранных дел России и других источников. Этот труд Н.Я. Новомбергского Императорская Академия наук удостоила Большой премии имени графа А.С. Уварова (1908) [21, 22]. Особое внимание в работе уделено истории Аптекарского приказа (XVI–XVII вв.).

Один из первых, обнаруженных Н.Я. Новомбергским, указов Петра I, адресованных архиатеру Р. Эрскину, датирован 6 марта 1706 г. Автор пишет: «Ясно, что архиатером Арескин был и ранее 1716 г. Действительно, имеются указы 6 марта и 4 апреля 1706 г., написанные „из Разряда“ в Аптекарский Приказ к Роберту Арескину архиатру и физику примариусу да к дьяку Ивану Невежину» [2]. Уточним: приставка *archi* (*греч.*) — старший, главный, начальствующий, означает высшую степень чего-либо; *primas* (*лат.*) — первенствующий, главный (Большая советская энциклопедия — БСЭ, 1970–1978.

³ Его оппоненты, профессора И.А. Малиновский и В.А. Уляницкий, подчеркнули важность этого глубокого аналитического исследования по истории медицины России.

⁴ Разрядный приказ — государственный орган военного управления (1535–1711), (преемник: Приказ Военных дел, Военная коллегия). С 1689 г. приказом руководил Т.Н. Стрешнев.

² Преображенский приказ — орган политического сыска и судебных дел в России в конце XVII — начале XVIII в. Занимался расследованием восстания стрельцов в Москве и других дел. Ф.Ю. Ромодановский был известен своей жестокостью.

Т. 2. С. 290; Т. 20. С. 583; Т. 14. С. 267). Должность архиатера — *archiatros* — была известна еще в Римской империи, как главного врача административной единицы — провинции, города (Медицинский энциклопедический словарь, 2002. С. 41). Указы Петра I адресованы главному врачу и руководителю медицинской службы России. Указы Петра I от 1, 12, 19 марта и 2 апреля 1707 г., от 23 января 1708 г. из Разряда в Аптекарский приказ также адресованы «к Роберту Карловичу Арескину, архиатеру и физикусу примариусу, да к комиссару Павлу Яковлевичу Веселовскому». 19 января 1708 г. «Великого государя Указ из Разряда в Аптекарский Приказ к Роберту Карлузовичу Арескину архиатеру и физикусу примариусу да комиссару Павлу Яковлевичу Веселовскому» [2]. «Следовательно, мы располагаем документами, которые „прямо доказывают“ ошибочность мнения Змеева о появлении во главе приказа архиатера с 1714 г., и мнения Чистовича, приурочившего архиатерство Арескина к 1716 г., а в частности и неправильность утверждения Чистовича о том, будто бы б. кн. Як. Никит. Одоевский стоял во главе приказа до 1716 г. Уже в конце XVII в. во главе Аптекарского Приказа мы не находим воевод. С начала же XVIII в. Аптекарский Приказ вручается лицам медицинского персонала — архиатерам, и не по титулу, как думает Рихтер⁵, а по должности» [2]. На должность архиатера могли как назначить, так и отстранить от нее (например, Иван Блюментрост). Архиатер не всегда являлся лейб-медиком, т. е. личным врачом монарха, это две разные оплачиваемые должности (БСЭ, 1970–1978. Т. 2. С. 290; Т. 20. С. 583; Т. 14. С. 267).

30 апреля 1716 г. Р. Эрскину была вручена Грамота Петра I на латинском языке (русский перевод датирован 9 сентября 1716 г.). На основании этой даты Я.А. Чистович сделал ошибочный вывод, что это и есть дата назначения Р. Эрскина на должность архиатера. Н.Я. Новомбергский пишет: «Он даже приводит и указ, в латинском тексте и в русском переводе, к сожалению, не указывая, откуда им почерпнуты эти документы»⁶. «Если приводимые профессором Чистовичем указы представляют из себя подлинные исторические акты, то на основании их нельзя установить начала архиатерства. Из документа следует не то, что выводит Чистович. В самом деле, в нем Петр I объявляет, что Роберта Арескина „за верные его и усердные к нам учиненные заслуги, чином и характером действительного статского советника нашего пожаловать соизволили“. Что же касается архиатерства, то этим указом соизволили

„в помянутом чин подтвердить“» [2, 23]. Многие исто-рики медицины опираются на эту грамоту, не учитывая другие документы и факты.

Все обнаруженные нами в фондах Российского государственного архива Военно-морского флота (РГАВМФ) документы и указы Петра I из Разряда в Аптекарский приказ, начиная с января 1709 г. (ссылка в документе на указ 1708), полностью подтверждают выводы Н.Я. Новомбергского. Все указы Петра I адресованы начальнику приказа, «Его Царского Величества архиатеру Роберту Карловичу Арескину с товарищи» [24].оборот «Его Царского Величества архиатер», «Его Царского Величества адмирал», «Его Царского Величества корабельный флот» и тому подобное означает состоящий на государственной службе Его Царского Величества. 28 января 1709 г. (ссылка на указы Великого Государя от 5 и 26 октября 1708 г.) дан указ об отправке лекарств в Азов и Троицкий⁷ «по росписям лекарей Аврама Энса, Ивана Гарлина», а там «ратных людей пеших и конных афицеров и рядовых 4516 человек», и «архиатеру Роберту Карловичу Арескину учинить о том по Его Великого Государя указу» [24]. В Азове и Троицком больных воен-нослужащих было «многое число», а в Троицком «в боль-ницах лежат с язвами». Больницы (лазареты), лекари и ученики в документах упоминаются в 1702–1703 гг. [25, 26]. В указе Петра I от 19 апреля 1709 г. «Его Цар-ского Величества архиатеру Роберту Карловичу Арески-ну с товарищи... писано: велено по росписям лекарей Аврама Энса и Ивана Гарлина послать в Азов и Троицкой лекарств на двести рублей» (посланы) [27]. Другой указ Петра I об отправке лекарств архиатеру Р. Эрскину дати-рован 13 мая 1709 г. и т. д. [28]. В апреле — мае 1712 г. Роберт Эрскин совместно со старшим лекарем морского флота майором Яном Гови (Jan Hov, Jean Hovuy) проводил ряд освидетельствований больных морских и сухопутных военнослужащих Адмиралтейского ведомства, «которые были больны при Госпитали». 8 мая 1712 г. «По указу Великого Государя» и по приказу графа Ф.М. Апракси-на: «по досмотру дохтура архиатера Роберта Арески-на, да лекаря Яна Говия оные салдаты явились стары и дряхлы», и «за скорбми их» в службе Его Царского Ве-личества «быть не годны» [29] и т. д. Эти официальные документы имеют личную подпись доктора Р. Эрскина и адмиралтейств-советника, кабинет-секретаря Петра I А. Кикина. Нет никаких сомнений, что доктор Р. Эрскин к тому времени уже был архиатером.

Теперь обратимся к тексту Грамоты Петра I с само-го начала документа. Необходимо уделить особое вни-мание первым строкам этой Грамоты (выделено нами): «Мы, Петр I и проч. объявляем всем и каждому, кому о том ведать надлежит, что *пред несколькими годами...* Роберта Арескина философии и медицины доктора...

⁵ Рихтер В.М. История медицины в России. СПб., 1814 (1830). Т. III. С. 39. «Мнение Рихтера повторяет Петров, автор двухтомника «Собрание Российских законов о медицинском управлении» (с. XIV) и М.Д. Хмыров в статье «Русская военно-медицинская старина» в «Военно-историческом журнале» (1869 г. Ч. CIV. с. 30).

⁶ Чистович Я. История первых медицинских школ в России. СПб., 1885. Приложения, CCCLXVI, CCCLXVII.

⁷ Троицкий — Таганрог; Троицкая гавань — первая военно-морская база России.

Неповоротливая и громоздкая старая система приказов не отвечала современным требованиям и новым скоростям. Это напрямую касалось Аптекарского приказа, тесно связанного с армией и военно-морским флотом. Военно-медицинская служба входила в структуру Аптекарского приказа, который имел свои подразделения («столы»). За время правления Петра Великого вся медицинская служба России была полностью реформирована. Азовские походы Петра I (1695–1696) и бои за Нарву (1700 и 1704) выявили ряд существенных недостатков в организации медицинской помощи в боевых условиях: недостаток штатных полковых лекарей, отсутствие постоянных военных госпиталей и лазаретов и др. Вопросы охраны здоровья и жизни военнослужащих и подготовки врачей обострились. С 1689 по 1705 г. в Россию по контрактам из-за рубежа прибыло 17 докторов, 87 хирургов, 1 офтальмолог и 9 аптекарей (в разных источниках данные могут различаться) [1].

В 1703 г. был основан Санкт-Петербург, в 1704 г. заложен форт Кроншлот и основано Санкт-Петербургское адмиралтейство. Вскоре в Санкт-Петербурге появились первые военные доктора, лекари, аптека. Архиатер и лейб-медик Р. Эрскин сопровождал Петра I во многих военных походах, на месте изучая обстановку. В Аптекарский приказ им направлялись отчеты по организации медицинского дела в войсках, о медицинских осмотрах и лечении военнослужащих и т. д. [1]. 20 июля 1706 г. в военном походе при Киеве состоялся указ Петра I: «Об учреждении аптекарского чина людей и о сборе с войска на лекарство денег... Управление того, что надлежит к лекарствам немочным и к плате лекарств, которые есть в войске, того, что лекарям надлежит чинить». Текст указа был составлен профессиональным врачом. Этот важный документ законодательно утвердил служебные обязанности полковых лекарей и генерального лекаря в войске и их взаимоотношения с командующим войском. До утверждения «Воинского устава» этот Указ являлся законом военно-медицинской службы, и был объявлен во всей армии. По Указу, тяжело больных и раненых надлежало отсылать «во шпиталь» в сопровождении лекаря, который был обязан лечить их добросовестно, а всякий полковник всегда обязан иметь роспись всех больных и умерших (пункт 2) [32]. В ходе Северной войны общее число штатных полковых и ротных лекарей (фельдшеров) в русской армии многократно возросло, и по Табелю 1711 г. достигло 1128 человек (без учета лекарей военно-морского флота и артиллерии). Теперь в каждом армейском полку постоянно был штатный лекарь, а в каждой роте — штатный фельдшер⁸ [15]. На каждом корабле — полковой лекарь с фельдшерами. Под руководством и контролем архиатера были учреждены постоянные

полковые госпитали, лазареты, аптеки, госпитали для ветеранов (инвалидов), налажено снабжение лекарствами и медикаментами армии и флота, усилены противоэпидемические меры. С 1706 г. Аптекарский приказ также именовался Главной аптекой, с 1714 г. — канцелярией Главной аптеки и Аптекарской канцелярией. С переездом государственных учреждений в новую столицу России Аптекарская канцелярия была официально переведена в Санкт-Петербург (1712–1714), а в Москве оставалась часть Аптекарского приказа. В 1721 г. в Санкт-Петербурге была учреждена Медицинская канцелярия, а в Москве сформирована Московская медицинская контора для обслуживания Первопрестольной.

«Воинский устав» (1716), «Генералитет или табель о полевой армии» (1720), «Морской регламент» (1720), «Адмиралтейский регламент», который содержал «Регламент о госпиталях и о должностях, определенных при них комиссаров, докторов, писарей и прочих» (1722), были законодательно утверждены на основе переработанных европейских военных регламентов. В основу этих законов была положена ранее отработанная и проверенная на практике система организации российской армии, флота и военно-медицинской службы. В подготовке этих документов активное участие принимал руководитель российской медицины.

В 1706 г. по указу Петра I одним из первых постоянных госпиталей в России был учрежден Московский госпиталь на р. Яузе с лекарской школой при нем под руководством доктора Н.Л. Бидлоо (под ведением Монастырского приказа) [33, 34]. В тот же период в Санкт-Петербурге были учреждены большие постоянные военные госпитали — Сухопутный и Морской (Адмиралтейский) с лекарскими школами при них [35]. Основан Морской госпиталь в Кронштадте. Важнейшее значение для дальнейшего развития медицины и подготовки российских лекарей имело основание лекарских школ при постоянных госпиталях с анатомическими театрами при них (Генеральные госпитали). Практическая анатомия была включена в обязательную программу обучения лекарей. Организацией этого процесса руководил глава российской медицины Роберт Эрскин, ранее имевший опыт педагогической работы в Госпитальной школе Лондона. Теперь был заложен фундамент отечественного медицинского образования и здравоохранения на современной научно-практической основе. Программа обучения и подготовка российских врачей не уступала медицинским школам Западной Европы того времени. Учредителем нового военно-медицинского образования в России был Петр Великий, а его ближайшим сподвижником и организатором российской медицины и военно-медицинского образования был архиатер Роберт Эрскин [15, 30, 36].

⁸ Полное собрание законов Российской империи (ПСЗРИ). Санкт-Петербург, 1830. Т. 43: Книга штатов. Отд. I: Штаты по военной части. Армия. 1711–1762 гг. К № 2319.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Appleby J.H. Ivan the Terrible to Peter the Great: British formative influence on Russia's medico-apothecary system // *Medical History*. 1983. Vol. 27, No. 3. P. 289–304. DOI: 10.1017/s0025727300042976
2. Новомбергский Н.Я. Врачебное строение в допетровской Руси. Томск, 1907. 388 с.
3. Новомбергский Н.Я. Материалы по истории медицины в России. Приложение к исследованию «Врачебное строение в допетровской Руси». Санкт-Петербург, 1906. Т. III, ч. 1. 134 с.; Т. III, ч. 2. 163 с.; Томск, 1907. Т. IV. 763 с.
4. Тришкин Д.В., Будко А.А. К 400-летию военно-медицинской службы России: от истоков до становления // *Военно-медицинский журнал*. 2020. Т. 341, № 11. С. 72–78. DOI: 10.17816/RMMJ82448
5. Материалы для истории медицины в России. Т. I–IV. Санкт-Петербург: Издательство Медицинского Департамента. 1881–1885. № 896, № 1458.
6. Пекарский П.П. Наука и литература в России при Петре Великом. Санкт-Петербург, 1862. 578 с.
7. Милюков С.Г. Думный дьяк Андрей Андреевич Виниус, государственный деятель России второй половины XVII — начала XVIII веков: автореф. дис. ... канд. истор. наук. Москва, 2000. 16 с.
8. Российский государственный архив Военно-морского флота (РГАВМФ). Ф. 177. Оп. 1. Д. 37 (1). 1703. Л. 190–193; 291, 291об; 353, 354.
9. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона / под ред. К.К. Арсеньева, Ф.Ф. Петрушевского. Т. 27. Санкт-Петербург, 1899. С. 85.
10. РГАВМФ. Ф. 177. Оп. 1. Д. 83. 1706. Л. 383, 385.
11. Robert P. Letters and documents relating to Robert Erskine, physician to Peter the Great, 1677–1720 // *Publications of the Scottish History Society*. 1904. Vol. 44, Misc. 2. P. 371–430.
12. Appleby J.H. Robert Erskine — Scottish pioneer of Russian natural history // *Archives of Natural History*. 1982. Vol. 10, No. 3. P. 377–398. DOI: 10.3366/anh.1982.10.3.377
13. Appleby J.H. The founding of St Petersburg in the context of The Royal Society's relationship with Russia // *Notes and Records of the Royal Society of London*. 2003. Vol. 57, No. 3. P. 273–284. DOI: 10.1098/rsnr.2003.0214
14. Гузевич Д.Ю., Гузевич И.Д. Великое посольство: Рубеж эпох или начало пути: 1697–1698. Санкт-Петербург: Издательство Дмитрия Буланина, 2008. 696 с.
15. Милашева Н.В., Овчинников Д.В., Самойлов В.О. Роберт Эрскин — первый архиатр и организатор военной медицины и военно-медицинского образования в России // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2021. Т. 23, № 4. С. 289–300. DOI: 10.17816/brmma80316
16. Луппов С.П. Книга в России в 1-й четверти XVIII века. Ленинград, 1973. 374 с.
17. Книга в России до середины XIX века / под ред. А.А. Сидорова, С.П. Луппова. Ленинград: Наука, 1978. 320 с.
18. Энциклопедический словарь Брокгауза и Ефрона / под ред. Е.И. Андреевского. Т. 2. Санкт-Петербург, 1899. С. 64.
19. Дриссен-ван хет Реве Й. Голландские корни Кунсткамеры Петра Великого: история в письмах (1711–1752) / пер. с нидерл. И.М. Михайловой, Н.В. Возненко. Санкт-Петербург: МАЭ РАН, 2015. 364 с.
20. Брюин К. де, Барсов П.П., Бодянский О.М. Путешествие через Московию Корнилия де Бруина / пер. с фр. П.П. Барсова. Москва: Издание Общества истории и древностей российских при Московском университете, 1873. 249 с.
21. Андреева А.В., Самбуров Г.О., Иванов Д.В. Имя профессора Н.Я. Новомбергского в истории Отечества и истории медицины // *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2020. № 4. С. 62–67. DOI: 10.25742/NRIPH.2020.04.009
22. Акишин М.О. Политические взгляды и государственная деятельность Н.Я. Новомбергского // *Вестник Томского государственного университета. История*. 2019. № 61. С. 5–11. DOI: 10.17223/19988613/61/1
23. Чистович Я.А. История первых медицинских школ в России. Санкт-Петербург, 1883. С. CCCLXVI, CCCLXVII.
24. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 54. 1708–1709. Л. 377–378.
25. РГАВМФ. Ф. 177. Оп. 1. Д. 37 (1). 1702–1703. Л. 190–193.
26. РГАВМФ. Ф. 177. Оп. 1. Д. 36 (1). 1703. Л. 4–5; Л. 6 об.
27. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 54. 1709. Л. 577–577 об.
28. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 54. 1709. Л. 603 об.
29. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 76. 1712. Л. 271, 272, 279, 268.
30. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Первые военные госпитали Санкт-Петербурга // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020. № 3. С. 258–266.
31. Корнелиус Крюйс. Адмирал Петра Великого / под ред. Рогинского В.В. Ставангер–Москва–Санкт-Петербург: Эрлинг Шадгсон, 1998. 232 с.
32. РГАВМФ. Ф. 176. Оп. 1. Д. 54. 1706. Л. 371–372 об.
33. Крюков Е.В., Костюченко О.М., Овчинникова М.Б., Бобылев В.А. Московская госпитальная школа — родоначальница медицинского образования в России // *Военно-медицинский журнал*. 2016. Т. 337, № 6. С. 71–77.
34. Ключев В.М., Ардашев В.Н., Ипатов П.В., Поддубный М.В. Прошлое, настоящее и будущее главного госпиталя // *Военно-медицинский журнал*. 1997. Т. 318, № 11. С. 13–19.
35. Белевитин А.Б., Швеиц В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В. Старейшие Санкт-Петербургские военные госпитали: круглая дата в истории // *Военно-медицинский журнал*. 2010. Т. 331, № 11. С. 70–78.
36. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Петр Великий — учредитель военно-медицинского образования в Санкт-Петербурге // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020. № 1. С. 259–267.

REFERENCES

1. Appleby J.H. Ivan the Terrible to Peter the Great: British formative influence on Russia's medico-apothecary system. *Medical History*. 1983;27(3):289–304. DOI: 10.1017/s0025727300042976
2. Novombergskii NYa. *Vrachebnoe stroenie v dopetrovskoi Rusi*. Tomsk; 1907. 388 p. (In Russ.).
3. Novombergskii NYa. *Materialy po istorii meditsiny v Rossii. Prilozhenie k issledovaniyu «Vrachebnoe stroenie v dopetrovskoi Rusi»*. Saint Petersburg, 1906. Vol. III, is. 1. 134 p.; Vol. III, is. 2. 163 p.; Tomsk, 1907. Vol. IV. 763 p. (In Russ.).

4. Trishkin DV, Budko AA. To the 400th anniversary of the military medical service of Russia: from origins to the formation. *Military Medical Journal*. 2020;341(11):72–78. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ82448
5. *Materialy dlya istorii mediciny v Rossii*. Vol. I–IV. Saint Petersburg: Izd. Meditsinskogo departamenta. 1881–1885. No. 896, 1458. (In Russ.).
6. Pekarskii PP. *Nauka i literatura v Rossii pri Petre Velikom*. Saint Petersburg; 1862. 578 p. (In Russ.).
7. Milyukov SG. *Dumnyi d'yak Andrei Andreevich Vinius, gosudarstvennyi deyatel' Rossii vtoroi poloviny XVII — nachala XVIII vekov* [dissertation abstract]. Moscow; 2000. 16 p. (In Russ.).
8. Russian State Archive of the Navy (RSAN). F. 177. R. 1. A. 37 (1). 1703:190–193; 291, 291 tur.; 353, 354. (In Russ.).
9. Arsen'ev KK, Petrushevskii FF, editors. *Ehntsiklopedicheskii slovar' Brokgauza i Efrona*. Saint Petersburg; 1899. Vol. 27. P. 85. (In Russ.).
10. RSAN. F. 177. R.1. A. 83. 1706:383, 385. (In Russ.).
11. Robert P. Letters and documents relating to Robert Erskine, physician to Peter the Great, 1677–1720. *Publications of the Scottish History Society*. 1904;44(2):371–430.
12. Appleby JH. Robert Erskine — Scottish pioneer of Russian natural history. *Archives of Natural History*. 1982;10(3):377–398. DOI: 10.3366/anh.1982.10.3.377
13. Appleby JH. The founding of St Petersburg in the context of The Royal Society's relationship with Russia. *Notes and Records of the Royal Society of London*. 2003;57(3):273–284. DOI: 10.1098/rsnr.2003.0214
14. Guzevich DYU, Guzevich ID. *Velikoe posol'stvo: Rubezh ehpokh ili nachalo puti: 1697–1698*. Saint Petersburg: Dmitrii Bulanin Publ.; 2008. 696 p. (In Russ.).
15. Milasheva NV, Ovchinnikov DV, Samoilov VO. Robert Erskine — the first archiater and creator of military medicine and military medical education in Russia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):289–300. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma80316
16. Luppov SP. *Kniga v Rossii v 1-i chetverti XVIII veka*. Leningrad; 1973. 374 p. (In Russ.).
17. Sidorov AA, Luppov SP, editors. *Kniga v Rossii do serediny XIX veka*. Leningrad: Nauka; 1978. 320 p. (In Russ.).
18. Andreevskii EI, editor. *Ehntsiklopedicheskii slovar' Brokgauza i Efrona*. Vol. 2. Saint Petersburg; 1899. P. 64. (In Russ.).
19. Mikhailova IM, Voznenko NV, transl. *Drissen-van khet Reve I. Gollandskie korni Kunstkamery Petra Velikogo: istoriya v pis'makh (1711–1752)*. Saint Petersburg: MAEH RAN; 2015. 364 p. (In Russ.).
20. Bruin K de, Barsov PP, Bodyanskii OM. *Puteshestvie cherez Moskoviyu Korniliya de Bruina*. Barsov PP, transl. Moscow: Izdanie Obshchestva istorii i drevnostei rossiiskikh pri Moskovskom universitete; 1873. 249 p. (In Russ.).
21. Andreeva AV, Samburov GOI, Ivanov DV. The name of professor NYa. Novombergskiy in the Russian history and history of medicine. *Byulleten' Natsional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni NA Semashko*. 2020;(4):62–67. (In Russ.). DOI: 10.25742/NRIPH.2020.04.009
22. Akishin MO. Political views and public activities of N. Novoselskogo. *Tomsk State University Journal of History*. 2019;(61):5–11. (In Russ.). DOI: 10.17223/19988613/61/1
23. Chistovich YaA. *Istoriya pervykh meditsinskikh shkol v Rossii*. Saint Petersburg; 1883. P. CCCLXVI, CCCLXVII. (In Russ.).
24. RSAN. F. 176. R.1. A. 54. 1708–1709:377–378. (In Russ.).
25. RSAN. F. 177. R.1. A. 37(1). 1702–1703:190–193. (In Russ.).
26. RSAN. F. 177. R.1. A. 36(1). 1703:4–5; Л. 6 tur. (In Russ.).
27. RSAN. F. 176. R.1. A. 54. 1709:577–577 tur. (In Russ.).
28. RSAN. F. 176. R.1. A. 54. 1709:603 tur. (In Russ.).
29. RSAN. F. 176. R.1. A. 76. 1712:271, 272, 279, 268. (In Russ.).
30. Milasheva NV, Samoilov VO. The first military hospitals in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(3):258–266. (In Russ.).
31. Roginskii VV, editor. *Kornelius Kryuis. Admiral Petra Velikogo*. Stavanger–Moscow– Saint Petersburg: Ehrling Shad'gson; 1998. 232 p. (In Russ.).
32. RSAN. F. 176. R. 1. A. 54. 1706:371–372 tur. (In Russ.).
33. Kryukov EV, Kostyuchenko OM, Ovchinnikova MB, Bobylev VA. Moscow hospital school — a pionner of military-medical education in Russia. *Military Medical Journal*. 2016;337(6):71–77. (In Russ.).
34. Klyuzhev VM, Ardashev VN, Ipatov PV, Poddubnyi MV. Proshloe, nastoyashchee i budushchee glavnogo gosptalya. *Military Medical Journal*. 1997;318(11):13–19. (In Russ.).
35. Belevitin AB, Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV. The oldest military hospitals of Saint Petersburg: round date in history. *Military Medical Journal*. 2010;331(11):70–78. (In Russ.).
36. Milasheva NV, Samoilov VO. Peter the Great is the founder of the military medical education in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(1):259–267. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Владимировна Милашева,**
e-mail: n.mila2010@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3660–1506

Дмитрий Валерьевич Овчинников, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: 79112998764@yandex.ru;
ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800;
Researcher ID AGK-7796-2022; eLibrary SPIN: 5437-3457

Владимир Олегович Самойлов, доктор медицинских наук, профессор; eLibrary SPIN: 9326-0532

AUTHORS INFO

***Natalia V. Milasheva,** e-mail: n.mila2010@yandex.ru;
eLibrary SPIN: 3660–1506

Dmitrii V. Ovchinnikov, e-mail: 79112998764@yandex.ru;
candidate of medical sciences, associate professor;
ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800;
Researcher ID AGK-7796-2022; eLibrary SPIN: 5437-3457

Vladimir O. Samoilov, doctor of medical sciences, professor;
eLibrary SPIN: 9326-0532

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 614(091):(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100931>

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ГОСПИТАЛЬНОЙ СРЕДЫ И МЕТОДОВ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ НА ЭТАПАХ РАЗВИТИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИИ В XVIII–XIX ВЕКАХ

А.Г. Яковлев, В.А. Майдан, С.М. Кузнецов, И.В. Баранов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Анализируется проблема гигиенической оценки условий госпитальной среды обитания и оздоровительных методов лечения пациентов медицинских учреждений на этапах становления и развития здравоохранения в России в XVIII–XIX вв. Установлено, что в различные исторические периоды проблема безопасности пациентов в медицинских организациях всегда являлась ведущей в управлении «народным здоровьем» и организации здравоохранения как ведомства, формирующегося на протяжении нескольких веков. В системе охраны здоровья населения России целенаправленно развивались организационно-правовые, административно-экономические и гигиенические меры. Это позволяло совершенствовать систему оказания медицинской помощи на основе соблюдения положений госпитальной гигиены, таких как размещение больных в стационарах, соблюдение противоэпидемического режима. Проведены систематизация и анализ данных отечественной литературы по исследуемой научной проблеме. Представлены 3 ведущих направления развития госпитальной гигиены: организация оказания медицинской помощи, архитектурно-планировочные решения и лечебное питание. Показана важность разработки законодательной базы перечисленных направлений на государственном и ведомственном уровнях. Результаты анализа применения санитарно-гигиенических мероприятий и научных решений XVIII–XIX вв. подтверждают необходимость использования научно-практического и организационного опыта при внедрении новых решений в современную систему оказания медицинской помощи, включая элементы госпитальной гигиены и обеспечения безопасности пациентов. Разработаны предложения о правомерности и перспективности использования исторического опыта развития профилактической медицины и гигиенического воспитания XVIII–XIX вв., а также достижения предшественников в области мониторинга, контроля и учета особенностей ухода за пациентами и обеспечения противоэпидемического режима.

Ключевые слова: санитарно-гигиенические мероприятия; госпитальная гигиена; архитектурно-планировочные меры; лечебное питание; медицинская помощь; развитие здравоохранения; безопасность пациентов.

Как цитировать:

Яковлев А.Г., Майдан В.А., Кузнецов С.М., Баранов И.В. Гигиеническая оценка госпитальной среды и методов оказания медицинской помощи пациентам на этапах развития здравоохранения в России в XVIII–XIX веках // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 401–410. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100931>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100931>

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE HOSPITAL ENVIRONMENT AND METHODS OF PROVIDING MEDICAL CARE TO PATIENTS AT THE STAGES OF HEALTH CARE DEVELOPMENT IN RUSSIA IN THE XVIIIth–XIXth CENTURIES

A.G. Yakovlev, V.A. Maydan, S.M. Kuznetsov, I.V. Baranov

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: The article analyzes the problem of hygienic assessment of the conditions of the hospital environment and health-improving methods of treatment of patients of medical institutions at the stages of formation and development of healthcare in Russia in the XVIIIth and XIXth centuries. It has been established that in various historical periods, the problem of patient safety in medical organizations has always been the leading one in the management of “people's health” and the organization of healthcare as an agency that has been forming for several centuries. Organizational, legal, administrative, economic, and hygienic measures have been developed purposefully in the system of public health protection in Russia. This made it possible to improve the system of medical care on the basis of compliance with the provisions of hospital hygiene, such as the placement of patients in hospitals and compliance with the anti-epidemic regime. The systematization and analysis of the data from the Russian literature on the studied scientific problem were performed. Three leading directions of hospital hygiene development were established: organization of medical care, architectural and planning solutions, and therapeutic nutrition. The importance of developing the legislative framework of the listed areas at the state and departmental levels is shown. The results of the analysis of the application of sanitary and hygienic measures and scientific solutions of the XVIIIth to XIXth centuries confirm the need to use scientific, practical, and organizational experience in the introduction of new solutions to the modern system of medical care, including elements of hospital hygiene and patient safety. Proposals have been developed on the legality and prospects of using the historical experience of the development of preventive medicine and hygienic education of the XVIIIth and XIXth centuries, as well as the achievements of predecessors in the field of monitoring and accounting for the peculiarities of patient care and ensuring an anti-epidemic regime.

Keywords: sanitary and hygienic measures; hospital hygiene; architectural and planning measures; therapeutic nutrition; medical care; healthcare development; patient safety.

To cite this article:

Yakovlev AG, Maydan VA, Kuznetsov SM, Baranov IV. Hygienic assessment of the hospital environment and methods of providing medical care to patients at the stages of health care development in Russia in the XVIIIth–XIXth centuries. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):401–410. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma100931>

ВВЕДЕНИЕ

Гигиеническая характеристика госпитальной среды обитания и оценка эффективности оздоровительных методов лечения, реабилитации и вторичной профилактики заболеваний, а также мониторинг условий профессиональной деятельности персонала в медицинских организациях (МО) представляют актуальную проблему современного здравоохранения. В условиях развития пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) особую значимость приобретает соблюдение противоэпидемического режима в госпитальном и амбулаторном звеньях оказания медицинской помощи. Следовательно, очевидна необходимость формирования инновационных подходов в области госпитальной гигиены, обеспечения безопасности пациентов и гигиены труда специалистов лечебных учреждений. Обеспечение безопасных условий лечения пациентов предусматривает определенную структуру и алгоритм оказания медицинской помощи, что способствует своевременному использованию адекватных профилактических мероприятий. Документы и решения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подтверждают важность обеспечения безопасной среды обитания в госпитальных учреждениях. Так, Всемирная ассамблея здравоохранения в 2002 г. признала проблему повышения безопасности пациентов одним из главных приоритетов современной медицины [1, 2].

Таким образом, актуальность настоящего исследования связана с неблагоприятным влиянием ряда факторов госпитальной среды на безопасность, эффективность лечения и заключается в необходимости гигиенического анализа факторов риска здоровью пациентов.

Цель исследования — дать гигиеническую оценку условий госпитальной среды и методов лечения пациентов в медицинских организациях на основе анализа и систематизации элементов системы госпитальной гигиены и здравоохранения на этапах формирования государства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с терминологией, принятой ВОЗ, существует понятие «безопасность пациентов», которое означает раздел медицины и политики здравоохранения, осуществляющий сбор и анализ информации о последствиях, вызванных негативными факторами госпитальной среды и методов лечения пациентов в МО, а также внедрения мер уменьшения данного влияния [3, 4]. Нормативно-правовые акты Российской Федерации, регламентирующие медицинскую деятельность, не содержат понятие «безопасность пациентов», однако это вовсе не означает, что реализация социальной политики государства не предусматривает законодательное и организационное решение данной проблемы.

Несомненно, термин «безопасность» позволял решать проблему охраны здоровья не на уровне (достаточно

узком) профилактической медицины, а расширил возможности управления здоровьем населения до масштабов государства, что повышало эффективность разработки и реализации организационно-правовых основ на законодательном уровне. Так, исторический анализ государственных правовых актов позволяет утверждать, что вопросам создания и поддержания необходимых условий госпитальной среды обитания и методов лечения уделялось внимание на различных уровнях управления в иерархии органов власти еще в период становления и последующего развития отечественного здравоохранения. В XVIII в. это нашло отражение в ряде императорских указов [5–7].

Законодательная база разрабатывалась в отношении обеспечения качественного ухода за больными, их «выхаживания», обеспечения лечебным питанием, разработки соответствующих лечебных диет, использования посуды (из меди, олова), обладающей дезинфицирующими свойствами. Немаловажное внимание уделялось уходу за больными, а также режиму и распорядку дня, противоэпидемическим мероприятиям — предотвращению контактов между заболевшими «гнилостными горячками» и иными болезнями при эпидемических вспышках со здоровыми лицами или больными иными нозологическими формами [8].

Например, в 1775 г. императрицей Екатериной II был издан законодательный акт «Учреждения для управления губерний Всероссийской империи»¹, который предусматривал создание «приказов общественного призрения», в его функции входило среди прочих социальных обязанностей устройство и содержание больниц. Указ также был дополнен «Примерным положением о больницах», в котором регламентировались вопросы приема и содержания больных, инфраструктуры помещений больницы, обязанностей персонала и прочего [6, 7].

Исследования исторических источников свидетельствуют о разработке отдельных положений госпитальной гигиены в законодательных актах в начале XVIII в. Однако они отражали только некоторые элементы условий содержания больных, обеспечивающих безопасность их лечения, и не представляли системы.

Вместе с тем даже в этот период предпринимаемые меры можно условно объединить в 3 группы: организационно-правовые, архитектурно-планировочные и лечебные меры (элементы лечебного питания, включая профилактику острой кишечной инфекции). Перечисленные группы мер решались последовательно, начиная с правления Петра I (1682–1725). Так, император в организации профессиональной подготовки врачей в России «...повелевал открыть госпитальные школы и медицинскую коллегия». В последующем, в годы правления

¹ Учреждения для управления губерний Всероссийской империи // Полное собрание законов Российской империи. Собрание первое. С 1649 по 12 декабря 1825 г.: в 45 т. СПб.: Тип. Второго отделения Собственной е. и. в. канцелярии, 1830. Т. 20. С. 229–304.

Екатерины I (1725–1727) и Петра II (1727–1730), властные структуры уделяли особое внимание контролю квалификации врачей: запрещалось лечить больных врачам, «несвидетельствованным в медицинском искусстве»; Медицинской канцелярии поручено «следить за этим» [6]. При императоре Павле I в уставах армии и флота врачам предписывалось «иметь высокий профессиональный уровень» [5, 6]. Только лица с медицинским образованием допускались к лечению больных. Таким образом, еще в XVIII в. главы Российского государства осознавали значимость качественной подготовки врачей и предпринимали конкретные меры для повышения, в соответствии с современной терминологией, врачебных компетенций.

Отсутствие необходимого количества учебных заведений и неразвитая система подготовки врачей объясняют приглашение иностранных специалистов как основы кадровой политики в области здравоохранения. Врачи-иностранцы нанимались по контракту на определенный срок [9]. С начала XVIII в. правительство предпринимает попытки развить собственную систему подготовки врачей, преимущественно, для военного ведомства, однако, в дальнейшем это распространилось на общегосударственную систему здравоохранения [10–13]. С этой целью были открыты Московская и Петербургская медико-хирургические академии (1798). В последующем, уже при Александре I (1801–1825), были созданы медицинские факультеты Виленского, Дерптского, Казанского и Харьковского университетов, при Николае I (1825–1855) — медицинский факультет университета Святого Владимира в Киеве [9, 14–17].

Вместе с тем используемые в схемах лечения лекарственные средства, физиотерапевтические методы, схемы лечения, связанные с применением методики кровопускания, «гидроятических» процедур (обертывание влажными простынями), рвотных и слабительных средств, нередко представляли определенную опасность и отражались на состоянии здоровья пациентов в госпитальных учреждениях. Так, для дезинфекции воды использовалась серная кислота и иные токсичные или агрессивные летучие вещества, которые с позиции «польза — вред» нередко наносили больший ущерб здоровью, чем отсутствие лечения как самостоятельного способа. В противовес очень часто народная медицина, предусматривающая использование растений с лекарственными свойствами, народные физиотерапевтические процедуры (баня, купание в проруби), используемые вне госпитальных учреждений, оказывались более эффективными. Уход за больными к тому же далеко не всегда являлся адекватным: так, больные, страдающие различными заболеваниями, независимо от их нозологии, находились в общих палатах. К сожалению, врачи часто являлись переносчиками заболеваний, так как отсутствовали правила асептики и антисептики. Низкий уровень медицинских знаний стал основной причиной смертности: инфекционные заболевания,

гнойные осложнения ранений и цинга. Только в конце XVIII — начале XIX вв. трудами таких врачей, как А.Г. Бахерахт, М.Я. Мудров, И.И. Энегольм, были существенно оптимизированы условия госпитальной среды и методы лечения пациентов. Так, деятельность А.Г. Бахерахта была направлена на предотвращение венерических болезней, эпидемических вспышек и борьбу с цингой. А.Г. Бахерахт понимал болезнь как следствие определенных причин. Именно поэтому он стремился «истребить первую причину болезней» [8]. И признание причиной связи с неизбежностью приводило его к идее профилактики, к сознанию возможности не только искоренить причину начавшейся болезни, но и исключить ее действие на здоровый организм. Эту идею он осмысливал не только теоретически, но и как практически плодотворную. Таким образом, являясь практикующим врачом Военно-морского флота, он осознал значение гигиенических мероприятий как главного фактора в искоренении болезней, а также внес значимый вклад в развитие профилактического направления отечественной медицины. М.Я. Мудров, врач-терапевт, обратил внимание государственных органов и общественности на необходимость эффективного выполнения гигиенических и организационных мероприятий в лечении пациентов, а также развития санитарного направления и изменения общественного отношения к профилактическому направлению медицины врачам — носителям санитарной культуры в армии. «Чтоб ввести сию науку в любезном Отечестве нашем и сыскать ей покровителей в университетах и, особенно в медико-хирургических академиях, и в военных корпусах, готовящих юношество к военной службе: сие есть цель моего слова» [18]. И.И. Энегольм продолжил развитие гигиенической науки. Наиболее значимая работа И.И. Энегольма — «Карманная книга военной гигиены или замечания о сохранении здоровья русских солдат» [19]. В ней подробно отражены наиболее важные аспекты профилактики заболеваний, обобщены и систематизированы медицинские знания, актуальные для государственного здравоохранения.

Качественная медицинская помощь и безопасность условий госпитальной среды предусматривают обеспечение оптимальных условий размещения пациентов в палатах в соответствии с принципами госпитальной гигиены и соблюдения противозидемического режима. Так, в соответствии с современными представлениями рассматривается распределение коечного фонда в помещениях в соответствии с нормативами площади и объема, параметров освещения, микроклимата, электромагнитной среды, химического и микробиологического состава воздуха. Особое значение приобретает архитектурное устройство самих МО. М.М. Садовая, Г.И. Пустоветов [20] указывают на то, что существует прямая зависимость эффективности оказания медицинской помощи, безопасности пациентов и состояния охраны здоровья в целом от тех архитектурно-планировочных и строительных целей и предназначения, которые

были изначально заложены в проект собственно здания или комплекса.

Впервые в России, научно обоснованные и соответствующие данным науки этого периода, гигиенические рекомендации о выборе места для устройства больницы на законодательном уровне были установлены в ходе реформы 1775 г. [5, 6]. Указано, что больницы должны располагаться «вне города, но близь оного, вниз по реке, а отнюдь не выше города: буде можно на высоком месте и свободном воздухе», строение должно быть «не тесное и не низкое, чтобы покои чисто содержаны были». Отметим, что до Екатерины Великой, за исключением Петра I, деятельность предшественников ограничивалась преимущественно мерами рекомендательного характера и не предусматривала строгую юридическую ответственность, более того, была направлена преимущественно на профилактику эпидемических и острозаразных болезней — особенно тифа и холеры [6]. Поэтому, когда наступило время правления Павла I (1796), госпитальное дело не представляло собой целостную систему здравоохранения. В интересах получения объективной информации о состоянии народного здравоохранения император распорядился проконтролировать все лечебные учреждения, построить новые помещения для больных, а также проверить, «есть ли отдельные палаты для инфекционных заболевших и женщин, достаточно ли снабжение больных пищей, одеждой, чистота в помещениях; достаточно ли лекарств и медицинского персонала; есть ли поселения, где отсутствуют лечебницы» [5]. Целью сбора и анализа перечисленных сведений являлась разработка организационных и гигиенических мер по оптимизации планирования, строительства и обустройства госпитальных учреждений, создания необходимых условий для ухода за пациентами, в целом организации медицинской помощи. Получив информацию о неудовлетворительном состоянии большинства больниц и полевых лазаретов, неадекватном расположении, недостаточном питании, недостатке или отсутствии одежды, император «Указом Его Императорского Величества из Государственной Медицинской Коллегии от 2 ноября 1797 г.»² предписал «обустроить и содержать воинские лазареты и госпитали, согласно прилагаемым правилам в примечании к Указу». В примечании документа перечислены многие правила относительно месторасположения и близости источника чистой воды, наличия растительности на территории и места для огорода, расположения относительно сторон света, наличия внутреннего двора, «обязательного наличия раздельных изолированных помещений для размещения больных», помещений для помывки и бань, лабораторий

и аптек, а также вспомогательных помещений для обслуживания.

Указы Павла I предусматривали создание необходимых условий госпитальной среды: строительство соответствующего предназначению здания госпиталя, более комфортабельные условия размещения пациентов, установление функциональных обязанностей для медицинских работников в отношении лечения больных и раненых, повышения требований к профессионально-психологическим качествам медицинских работников.

Отдельно, среди перечисленных мероприятий, изложены требования к микроклимату и водоснабжению в лечебном учреждении. В соответствии с мнением Э.Р. Исхаркова [5], данные меры следует рассматривать как составную часть обеспечения прав пациентов и их безопасности в условиях стационара. Таким образом, из данных утверждений следует, что Павел I своей деятельностью обеспечил принципиально важные преобразования в области оптимизации госпитальной среды, обеспечения безопасности пациента, системы оказания медицинской помощи в стационарах и развития основ госпитальной гигиены, что было особенно необходимо для данного периода.

Важное и масштабное правовое решение, которое способствовало оптимизации госпитальной среды — создание Свода законов Российской империи 1832 г. (Николай I, 1825–1855), в который вошли Строительный³ и Врачебный⁴ уставы. Согласно строительному уставу больницы, дома неизлечимых и дома умалишенных, подведомственные Приказам общественного призрения, делятся на 4 вида: «в большом виде, несколько меньшем, среднем и небольшом». Критерий выбора зависел от предполагаемого количества пациентов. Даны указания о расположении зданий относительно удаленности от населенного пункта, сторон света и природного ландшафта, необходимости оборудовать территории навесами, насаждениями, «садами с аллеями». Регламентированы постройки помещений и специальных зданий (баня, кладовая, прачечная, столовая и буфет, аптека, помещения для умерших), число отделений и палат, ширина и высота палат, дистанция между кроватями. Также подробно регламентированы вопросы отопления, освещения и вентиляции помещений. Во Врачебном уставе уточняются штаты медицинских учреждений, категории больных, а также правила испытания врачей и других медицинских работников.

Таким образом, государственные органы власти осознали необходимость совершенствования условий госпитальной среды обитания и предпринимали конкретные

² Указ его императорского величества, самодержца всероссийского О рассылке высочайше утвержденного доклада медицинской коллегии об учреждении медицинских управ из Государственной Военной коллегии // Полное собрание законов Российской империи. Собрание первое. С 1649 по 12 декабря 1825 г.: в 45 т. СПб.: Тип. Второго отделения Собственной е. и. в. канцелярии, 1830. Т. 24. С. 869.

³ Уставы строительный // Свод законов Российской империи: в 15 т. Изд. 1857 г. СПб.: Тип. Второго отделения Собственной е. и. в. канцелярии, 1832. Т. 12. С. 149–155.

⁴ Устав врачебный // Свод законов Российской империи: в 15 т. Изд. 1857 г. СПб.: Тип. Второго отделения Собственной е. и. в. канцелярии, 1832. Т. 13. С. 176–225.

меры, адекватные гигиеническим знаниям соответствующего периода.

Важно отметить, что инициатива совершенствования условий пациентов исходила не только от государства, но и от представителей дворянского сословия, видных общественных деятелей, врачей и ученых. Примером этому служит Евангелическая больница, открытая в 1859 г. в Петербурге и существовавшая исключительно на пожертвования. Устроенная как частный дом, она отличалась прежде всего тем, что архитектурно не предназначалась для больницы. Однако инженеры-строители эффективно и рационально решали вопросы, связанные с оборудованием, вентиляцией, отоплением, туалетными комнатами, расположением палат [21]. Другим примером является петербургская детская больница принца Петра Ольденбургского (1869), в которой разрабатывалась наиболее рациональная и эффективная система вентиляции и отопления. Техническое решение ее предусматривало автономность вентиляции в каждом отделении, регуляцию влажности и «притока свежего воздуха» по мере необходимости, а также доступность обслуживания аппаратов системы отопления и вентиляции для медицинского персонала, с целью предотвращения частого посещения отделений «машинистами и другими рабочими людьми» [22].

Особый научный интерес представляет анализ состояния среды обитания в МО, а именно уровня шума, освещения, микроклимата (прежде всего температуры и влажности воздуха) в палатах, эстетики интерьера, в целом социального благополучия как важной составляющей здоровья. Данные элементы в совокупности определяют не только физическое, но социальное и душевное благополучие как важнейшие составляющие здоровья человека, следовательно, определяют самочувствие пациента и влияют на процесс выздоровления [20, 23]. Так, «ненавязчивая негромкая музыка» в больнице снижает уровень стресса. На эмоциональное состояние также положительно влияют интерьер, декоративное оформление в виде картин, фоторабот, других произведений искусства [24].

В России в конце XIX в. данные проблемные вопросы составляли основу научной деятельности и практического решения со стороны врачей и руководителей лечебных учреждений. В петербургских госпиталях получили распространение так называемые «госпитальные дачи», которые впоследствии стали прообразом санаторных отделений. В последующем учредили специальные «рекреационные палаты», в которых больные в свободное время могли отдыхать. «Они были обставлены по тому времени просто роскошно (принимая во внимание, что они предназначались для нижних чинов): на дверях и окнах висели драпировки, была расставлена мягкая мебель и даже были клетки с птицами, на столах лежали газеты и книги. Офицеры гарнизона и лазаретные врачи изредка читали здесь для больных популярные лекции» [25]. В петербургской

детской больнице принца П. Ольденбургского также была успешно применена идея создания интерьера домашнего ухода за пациентом: все палаты были устроены наподобие просторных детских комнат. Более того, предусмотрена возможность матерям неотлучно находиться с ребенком, что положительно влияло на процесс выздоровления [20].

Данные факты указывают на то, что уже тогда врачи правильно оценили влияние факторов госпитальной среды обитания на процесс лечения и восстановления. Свидетельством этому является положительный опыт создания интерьера, организации досуга и формирования психологического микроклимата, повышающих эффективность лечения заболеваний и восстановления здоровья. Существует мнение о том, что архитектурные особенности классических (традиционных) МО больничного типа будут постепенно вытеснены так называемыми отелями для пациентов, «в которых процесс лечения будет органично переходить в реабилитацию или восстановительный отдых» [20].

Деятельность государства, инициатива общественных деятелей и врачей, несомненно, принесла положительные результаты, но несмотря на это, обнаруживались значительные недостатки, особенно на территории Сибири в конце XIX в. Так, большинство лечебных стационаров не соответствовали имеющимся предписаниям и гигиеническим знаниям об устройстве городских больниц. Часть городских больниц находились в зданиях, не предназначенных для выполнения функций лечебного учреждения, так как были выкуплены у частных владельцев домов. Больницы, открытые в начале XIX в., спустя несколько десятилетий приходили в аварийное состояние и нуждались в капитальном ремонте или строительстве более вместительных зданий. Проблемы уездных больниц заключались в ветхости зданий, их тесноте, недостаточном количестве кроватей, постельного белья, скудном запасе медикаментов и дезинфицирующих средств [26].

Следующей, не менее значимой проблемой оказалось разделение хозяйственной и врачебной частей в больницах: первой заведовал смотритель, второй — врач. Из-за этого врач, который назначал лечение, не мог повлиять на своевременное обеспечение пациента бельем и надлежащим питанием [6, 26].

Третьей проблемой, характерной для многих больниц, был дефицит койко-мест для стационарного лечения пациентов, особенно в период вспышек эпидемий. Например, в 1872 г. в Тобольской больнице, рассчитанной на 60 кроватей, фактически находился 101 человек, в Ишимской, располагающей 10 кроватями, на лечении было 58 больных, а в Ялуторовской, рассчитанной на 13 кроватей, находилось 42 пациента [26].

Четвертой проблемой оказалось отсутствие эффективной вентиляции, что негативно сказывалось на процессе выздоровления. Следует обратить внимание на то, что в больницах в середине XIX — начале XX в. не было профильных отделений, более того, нередкими

были случаи, когда в одной палате находились пациенты с разными заболеваниями. Наконец, больные испытывали сложности с доступностью постельного белья, одежды, посуды и прочего [26]. Следовательно, вопросы материального и санитарного состояния были особенно актуальны для многих больниц данного периода.

Таким образом, несмотря на значительные качественные изменения условий госпитальной среды обитания больных, более строгие и детальные гигиенические требования, предъявляемые к строительству и оснащению медицинских учреждений, далеко не все меры были реализованы должным образом; к тому же значительная часть указаний государственных органов не выполнялась.

Третьим элементом системы лечения и реабилитации пациентов в стационарах, как указывалось выше, является лечебное питание. Данный аспект представляет важный метод лечения всех без исключения заболеваний, что предопределяет широкий перечень лечебных диет в зависимости от нозологических форм и тяжести патологического процесса. Кроме того, лечебному питанию отводится роль социально значимого фактора, обеспечивающего социальное и психическое благополучие пациентов. Немаловажно учитывать роль питания в качестве среды размножения микроорганизмов и потенциального пути передачи инфекционных заболеваний. Все это в целом определяет качество госпитальной среды обитания пациентов. Организационные, научные и медицинские основы лечебного питания как системного понятия формировались на протяжении нескольких веков [8, 25, 27]. По данным В.И. Касаткина и др. [25], А.О. Пятибрата и др. [27], вопросы питания в лечебных учреждениях России были регламентированы по примеру Морского регламента при открытии первых госпиталей Петром I, так как император считал развитие флота одной из приоритетных задач. В Морском регламенте также были отражены вопросы лечения и питания заболевших военнослужащих. Питание в госпиталях было двухразовым. В официальных документах разделения блюд и продуктов по диетам не существовало, но по решению врачей применялись, как правило, две диеты: щадящая (для больных, которым нельзя было есть мясо) и обычная — так называемая одинарная порция. Однако такое питание совершенно не обеспечивало потребности пациентов в витаминах и минеральных веществах и не было сбалансировано по основным питательным веществам [8, 25, 27].

В последующем (1735) была введена «Табель к порциям больных нижних чинов». По данному документу, на каждого больного (кроме постных дней) полагалось в сутки 205–409,5 г мяса, 205–615 г крупы, 21,3 г соли, кружка пива (1,23 л) и 123 мл «хлебного вина», а также 4 раза в неделю по 51,2 г масла. По этим нормам, больному полагалось в среднем 95 г белка, 48 г жира и 400 г углеводов (2200 калорий) [27]. Приготовление блюд в госпиталях осуществляли в так называемой

поварне, которая послужила прообразом нынешних клинических и госпитальных кухонь. Прием пищи осуществлялся в палатах. Больным еда разносилась в оловянных чашах из расчета 1 на 7 человек, то есть больные ели из общей посуды, что подвергало пациентов риску заболевания инфекционными болезнями [8, 27].

В целом, по крайней мере в центральных госпиталях, система питания при Петре I уже была организационно оформлена (учет, контроль, распределение), гигиенически нормирована и относительно дифференцирована по диетам, были расписаны основные технологические приемы и способы приготовления блюд. В годы правления Анны Иоановны, Елизаветы Петровны и Екатерины II уделялось достаточно внимания вопросам контроля питания в лечебных учреждениях [27].

При лечебных учреждениях в XVIII в. существовали подсобные хозяйства, позволявшие разнообразить лечебные диеты, а при военно-морских госпиталях обязательно устраивались огороды для выращивания овощей и лекарственных трав. Интересен тот факт, что в лечебных учреждениях преобладала денежная форма продовольственного обеспечения по отношению к продуктовой, что позволяло руководству госпиталя покупать некоторые более качественные адекватные заболеванию продукты, заменяя положенные по норме. Таким образом, предоставлялась возможность разнообразить питание больных, исходя из их социальных запросов и особенностей процессов, протекающих в организме.

Следующим важным моментом является утвержденное в 1798 г. Павлом I «Положение об учреждении лазаретов при полевых полках». В нем уделялось внимание вопросам питания больных военнослужащих в лазаретах и госпиталях, полковым лекарям предписывалось следить за качеством и ассортиментом пищи. Предписано ежедневно для больных готовить 3 отдельные порции — слабая, средняя и одинарная, назначавшиеся по усмотрению полковых лекарей [27]. Деятельность Павла I во многом была направлена на преобразования организации госпитальной среды обитания и медицинской помощи, в первую очередь в армии и во флоте. При этом совершенствование военных госпиталей приводило к улучшению условий среды обитания пациентов и в целом в учреждениях здравоохранения России [5, 26, 27].

В октябре 1898 г. в Калининском морском госпитале вводится система так называемого «трактирно-табльдотного» питания больных. Суть системы заключалась в том, что пациенту предоставлялось право выбора блюда в соответствии с меню, учитывающим возможности госпитального камбуза и состояние здоровья больного, а также его пищевые привычки, вкусовые предпочтения. Данная система была новой и целесообразной для того времени. Ни в гражданских больницах, ни в армейских госпиталях, ни в клиниках Императорской Военно-медицинской академии ее не применяли. Позже, в апреле 1899 г., систему «трактирно-табльдотного» питания ввели сначала

в Михайловской клинической больнице баронета Виллие при Императорской Военно-медицинской академии, а затем во всех госпиталях российского флота. К сожалению, из-за Первой мировой войны данная система была отменена, и заменена на так называемую новую порцию, которая являлась обыкновенным корабельным пайком [25]. Вместе с тем предпринятое гигиеническое обоснование «трактирно-табльдотной» системы стало основой формирования лечебного питания в учреждениях санаторного типа в настоящее время.

Таким образом, обеспечение безопасных условий госпитальной среды обитания и лечения пациентов достигается на основе соблюдения принципов госпитальной гигиены по 3 ведущим направлениям: собственно оказание высококачественной медицинской помощи, обеспечение оптимальных условий размещения пациентов, организация лечебного питания. В разные исторические периоды проблема безопасности пациентов в МО имела различный уровень, однако всегда занимала приоритетное место в организации здравоохранения на уровне главы государства. С момента становления системы охраны здоровья населения в России постоянно предпринимались гигиенические и организационные меры, направленные на совершенствование системы обеспечения качественного лечения и размещения

больных в стационарах как со стороны государства, так и общественных организаций, ученых, врачей. Несмотря на это, существовали определенные недостатки, которые негативно влияли на состояние условий госпитальной среды и системы охраны здоровья в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа становления и развития организации медицинской помощи в России свидетельствуют о первостепенной важности обеспечения надежного уровня гигиенических мер в отношении обеспечения безопасности пациента. Система безопасности пациента в МО на этапах формирования здравоохранения в России изначально развивалась в 3 направлениях: создание организационно-правовых основ, формирование и реализация нормативно-технических и архитектурно-планировочных решений, обоснование и совершенствование лечебного питания в системе отечественной медицины. Результаты эффективного применения санитарно-гигиенических мероприятий и научные решения XVIII–XIX вв. на примере системы «трактирно-табльдотного» питания свидетельствуют о необходимости использовать научно-практический опыт при рассмотрении перспективных моделей современной системы госпитальной гигиены и обеспечения безопасности пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Восканян Ю.Э., Шикина И.Б. Управление безопасностью медицинской помощи в современном здравоохранении // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019. № 1. С. 18–31. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.018-031
2. Задворная О.Л., Восканян Ю.Э., Шикина И.Б., Борисов К.Н. Социально-экономические аспекты последствий медицинских ошибок в медицинских организациях // МИР (Модернизация. Инновации. Развитие). 2019. Т. 10, № 1. С. 99–113. DOI: 10.18184/2079-4665.2019.10.1.99-113
3. Карсанов А.М., Хестанов А.К., Туаева И.Б., и др. Безопасность пациентов как целевой показатель современной медицины // Главный врач юга России. 2018. № 2. С. 10–13.
4. Найговзина Н.Б., Попова А.Ю., Бирюкова Е.Е., и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. 2018. № 1. С. 17–26. DOI: 10.24411/2411-8621-2018-00002
5. Исхарков Э.Р. Совершенствование организации медицинской помощи, обеспечение и защита прав пациентов в указах Российской Империи, принятых в конце XVIII // Сборник статей Международной научно-практической конференции, посвященной 10-летию журнала «Правовое государство: теория и практика». 2015. С. 99–107.
6. Кузьмин В.Ю. Роль власти и земства в становлении отечественной медицины XVII — начала XX века // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. 2003. № 5. С. 242–252.
7. Поддубный М.В., Егорышева И.В., Шерстнева Е.В., и др. История здравоохранения дореволюционной России (конец XVI — начало XX вв.). Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 244 с.
8. Бахерахт А.Г. Способ к сохранению здоровья морских служителей. Санкт-Петербург: Мор. Шлях. корп., 1780. 104 с.
9. Шевченко Ю.Л., Гребеньков С.В., Кузьмин С.Г., и др. История питания защитника государства Российского. Т. 1. Санкт-Петербург: ЛИО Редактор, 2000. 272 с.
10. Смирнова Е.М. «Медицинские чины» в Российской провинции (XVIII — середина XIX вв.) // Новый исторический вестник. 2011. № 2. С. 6–19.
11. Крюков Е.В., Костюченко О.М., Овчинникова М.Б., Бобылев В.А. Московская госпитальная школа — родоначальница военно-медицинского образования в России // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 6. С. 71–77.
12. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Петр Великий — учредитель военно-медицинского образования в Санкт-Петербурге // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 1. С. 259–267. DOI: 10.17816/brmma26004
13. Карпенко И.В. Институционализация военно-медицинского образования в России в 1654–1936 гг.: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2019. 304 с.
14. Будко А.А., Шабунин А.В., Селиванов Е.Ф., Журавлев Д.А. Государственное военно-медицинское образование в России XVII–XVIII вв. (к вопросу о дате создания Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2001. № 2. С. 61–64.

15. Смирнова Е.М. Врачебная управа и подготовка медицинских кадров // Высшее образование в России. 2014. № 3. С. 140–145.
16. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Карпущенко Е.Г., Ермаков В.В. Алексей Иванович Васильев — архитектор современной системы военно-медицинского образования: к 275-летию со дня рождения // Известия Российской военно-медицинской академии. 2017. Т. 36, № 2. С. 71–76. DOI: 10.17816/brmma12190
17. Кузнецов С.М., Майдан В.А., Кузьмин С.Г., и др. Развитие санитарного просвещения и гигиенического воспитания в российском флоте в XVI–XIX вв. // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 3. С. 319–325.
18. Мудров М.Я. Слово о пользе и предметах военной гигиены или науки сохранять здоровье военнотружущего. Москва: Университетская типография, 1809. 39 с.
19. Энегольм И.И. Карманная книга военной гигиены или замечания о сохранении здоровья русских солдат. Санкт-Петербург: Императорская типография, 1813. 239 с.
20. Садовая М.М., Пустоветов Г.И. Формирование фактологического дизайна и пациент-ориентированной среды медицинского учреждения. Обзор литературы // Региональные архитектурно-художественные школы. 2014. № 1. С. 292–297.
21. Гиппиус О. Евангелическая больница // Зодчий, художественно-технический журнал, издаваемый Санкт-Петербургским обществом архитекторов. 1872. № 11. С. 183–184.
22. Кавос Ц. Детская больница принца Петра Ольденбургского // Зодчий, художественно-технический журнал, издаваемый Санкт-Петербургским обществом архитекторов. 1873. № 7. С. 89–92.
23. Ляпунова А.К., Озорова В.А. Анализ санитарно-гигиенических условий пребывания пациентов в медицинских организациях в г. Чита // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Окружающая среда и здоровье населения». Иркутск, 2019. С. 110–112.
24. Сотников И.В., Зайцев А.Ю. Изучение влияния факторов внешней среды стационара на эмоциональное состояние пациентов // Сборник статей XXXI Международного научно-исследовательского конкурса. Пенза, 2019. С. 267–270.
25. Касаткин В.И., Бузов Е.Я., Мосягин И.Г., и др. Историческая жизнь первого и главного врача военных моряков отечественной державы на протяжении трех столетий. Санкт-Петербург: Арт-Экспресс, 2018. 292 с.
26. Татарникова А.И. Функционирование больниц гражданского ведомства в городах Тобольской губернии в 1870–1917 годах // Научный диалог. 2019. № 12. С. 392–407. DOI: 10.24224/2227-1295-2019-12-392-407
27. Пятибрат А.О., Андриянов А.И., Панов П.Б., Пятибрат Е.Д. Лечебное питание в российской армии в XVIII веке: организационные и медицинские аспекты // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009. № 4. С. 302–308.

REFERENCES

1. Voskanyan YuE, Shikina IB. Health care safety management in modern health care. *Medical technologies. Assessment and choice*. 2019;(1):18–31. (In Russ.). DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.018-031
2. Zadornaya OL, Voskanyan YuE, Shikina IB, Borisov KN. Socio-economic aspects of medical errors and their consequences in medical organizations. *MIR (Modernization. Innovation. Research)*. 2019;10(1): 99–113. (In Russ.). DOI: 10.18184/2079-4665.2019.10.1.99-113
3. Karsanov AM, Khestanov AK, Tuaeve IB, et al. Safety of patients as a target index of modern medicine. *Glavnyi vrach uga Russia*. 2018;(2):10–13. (In Russ.).
4. Naygovzina NB, Popova AYU, Biryukova EE, et al. Optimization of the system of measures to control and prevent health care-associated infections (HAIs) in the Russian Federation. *Healthcare Management: News, Views, Education. Bulletin of VSHOUZ*. 2018;(1): 17–26. (In Russ.). DOI: 10.24411/2411-8621-2018-00002
5. Ickharkov EhR. Sovershenstvovanie organizatsii meditsinskoi pomoshchi, obespechenie i zashchita prav patsientov v ukazakh Rossiiskoi Imperii, prinyatykh v kontse XVIII. *Proceedings of the International science and practice conference «10-th years of journal «The rule-of-law state: theory and Practice»*. 2015. P. 99–107. (In Russ.).
6. Kuzmin VYu. The role of authorities and zemstvo in formation of Russia's medicine in XVIIth — beginning of XXth centuries. *Izvestia: Herzen University Journal of Humanities and Sciences*. 2003;(5): 242–252. (In Russ.).
7. Poddubnyi MV, Egorysheva IV, Sherstneva EV, et al. *Istoriya zdravookhraneniya dorevolutsionnoi Rossii (konets XVI — nachalo XX vv.)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 244 p. (In Russ.).
8. Bakherakht AG. *Sposob k sokhraneniyu zdraviya morskikh sluzhitelei*. Saint Petersburg: Mor. Shlyakh. korp.; 1780. 104 p. (In Russ.).
9. Shevchenko YuL, Greben'kov SV, Kuz'min SG, et al. *Istoriya pitaniya zashchitnika gosudarstva Rossiiskogo. Vol. 1*. Saint Petersburg: LIO Redaktor; 2000. 272 p. (In Russ.).
10. Smirnova EM. «Meditsinskie chiny» v Rossiiskoi provintsii (XVIII — seredina XIX vv.). *The New Historical Bulletin*. 2011;(2):6–19. (In Russ.).
11. Kryukov EV, Kostyuchenko OM, Ovchinnikova MB, Bobylev VA. Moscow hospital school — a pionner of military-medical education in Russia. *Military medical journal*. 2016;337(6):71–77. (In Russ.).
12. Milasheva NV, Samoilov VO. Peter the Great is the founder of the military medical education in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(1):259–267. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma26004
13. Karpenko IV. *Institutsionalizatsiya voenno-meditsinskogo obrazovaniya v Rossii v 1654–1936 gg.* [dissertation]. Moscow; 2019. 304 p. (In Russ.).
14. Budko AA, Shabunin AV, Selivanov EF, Zhuravlev DA. Gosudarstvennoe voenno-meditsinskoe obrazovanie v Rossii XVII–XVIII vv. (k voprosu o date sozdaniya Voennomeditsinskoi akademii imeni SM Kirova). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2001;(2):61–64. (In Russ.).
15. Smirnova EM. Medical board and medical training. *Higher Education in Russia*. 2014;(3):140–145. (In Russ.).
16. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Karpushenko EG, Ermakov VV. Alexey Ivanovich Vasil'ev — the architect of the modern system of

military medical education: the 275th anniversary of birth. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2017;36(2):71–76. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma12190

17. Kuznetsov SM, Maydan VA, Kuzmin SG, et al. Development of health education and hygiene education in Russian navy in 16th–19th centuries. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;(3):319–325. (In Russ.).

18. Mudrov MYa. *Slovo o pol'ze i predmetakh voennoi gigieny ili nauki sokhranyat' zdorov'e voennoslužhashchego*. Moscow: Universitetskaya tipografiya; 1809. 39 p. (In Russ.).

19. Ehnegol'm II. *Karmannaya kniga voennoi gigieny ili zamechaniya o sokhranении zdorov'ya russkikh soldat*. Saint Petersburg: Imperatorskaya tipografiya, 1813. 239 p. (In Russ.).

20. Sadovaya MM, Pustovetov GI. Formirovanie faktologicheskogo dizaina i patsient-orientirovannoi sredy meditsinskogo uchrezhdeniya. *Obzor literatury. Regional'nye arkhitekturno-khudozhestvennye shkoly*. 2014;(1):292–297. (In Russ.).

21. Gippius O. Evangelicheskaya bol'nitsa. *Zodchii, khudozhestvenno-tekhnicheskii zhurnal, izdavaemyi Sankt-Peterburgskim obshchestvom arkhitektorov*. 1872;(11):183–184. (In Russ.).

22. Kavos TS. Detskaya bol'nitsa printsa Petra Ol'denburgskogo. *Zodchii, khudozhestvenno-tekhnicheskii zhurnal, izdavaemyi*

Sankt-Peterburgskim obshchestvom arkhitektorov. 1873;(7):89–92. (In Russ.).

23. Lyapunova AK, Ozorina VA. Analiz sanitarno-gigienicheskikh uslovii prebyvaniya patsientov v meditsinskikh organizatsiyakh v g. Chita. Proceedings of the International VI All-Russian science and practice conference with international participation «Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e naseleniya». Irkutsk; 2019. P. 110–112. (In Russ.).

24. Sotnikov IV, Zaitsev AYU. Study of the influence of factors of the external environment of a hospital on the emotional state of patients. *Proceedings of the XXXI International Science and Practice Competition*. Penza; 2019. P. 267–270. (In Russ.).

25. Kasatkin VI, Buzov EYa, Mosyagin IG, et al. *Istoricheskaya zhizn' pervogo i glavnogo vrachevatel'ya voennykh moryakov otechestvennoi derzhavy na protyazhenii trekh stoletii*. Saint Petersburg: Art-Ehkspress; 2018. 292 p. (In Russ.).

26. Tatarnikova AI. Functioning of Civilian Hospitals in Cities of Tobolsk Province in 1870–1917. *Nauchnyi dialog*. 2019;(12):392–407. (In Russ.). DOI: 10.24224/2227-1295-2019-12-392-407

27. Pyatibrat AO, Andriyanov AI, Panov PB, Pyatibrat ED. Dietetic therapy in the Russian army, the retrospective review. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2009;(4):302–308. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Виталий Александрович Майдан**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник; e-mail: vvmaydan@mail.ru; eLibrary SPIN: 1379-8064

Алексей Георгиевич Яковлев, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: yag_74_sim@mail.ru; eLibrary SPIN: 5594-3155

Сергей Максимович Кузнецов, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: kusnez-s-maks@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5104-5389; SCOPUS: 873642; eLibrary SPIN: 7329-0560

Иван Владимирович Баранов, курсант; e-mail: ivb1801@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9091-7380

AUTHORS INFO

Vitalii A. Maydan, candidate of medical sciences, senior researcher; e-mail: vvmaydan@mail.ru; eLibrary SPIN: 1379-8064

Alexei G. Yakovlev, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: yag_74_sim@mail.ru; eLibrary SPIN: 5594-3155

Sergey M. Kuznetsov, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: kusnez-s-maks@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5104-5389; SCOPUS: 873642; eLibrary SPIN: 7329-0560

Ivan V. Baranov, cadet; e-mail: ivb1801@yandex.ru; eLibrary SPIN: 9091-7380

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 378.126

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106568>

Персоналия

СИСТЕМА ПОДГОТОВКИ ПЕДАГОГИЧЕСКИХ И НАУЧНЫХ КАДРОВ В ПЕРИОД РУКОВОДСТВА КАФЕДРОЙ ОБЩЕЙ И ВОЕННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ АКАДЕМИКОМ В.Д. БЕЛЯКОВЫМ (К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА В.Д. БЕЛЯКОВА)

А.Б. Белов, М.И. Ишкильдин, Е.В. Ланцов

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. На основе обобщения и анализа опубликованных научных работ и воспоминаний современников академика Виталия Дмитриевича Белякова рассматриваются основные этапы его научной и педагогической деятельности в должности начальника кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Показано, как при руководстве деятельностью коллектива кафедры Виталием Дмитриевичем Беляковым была поставлена подготовка профессорско-преподавательского состава, обеспечивающая непрерывное повышение квалификации и восхождение сотрудников по иерархической служебной и научной «лестнице». Насколько правильно и эффективно работала внутри кафедры система подготовки собственных кадров, некоторые из них и сейчас продолжают трудиться, сохраняя лучшие традиции, заложенные в эпоху В.Д. Белякова по поддержанию создаваемого десятилетиями реноме кафедры. Академик В.Д. Беляков — выдающийся военный эпидемиолог, ученый и педагог, генерал-майор медицинской службы, последовательно возглавлявший кафедры эпидемиологии двух ведущих образовательных медицинских учреждений страны в Санкт-Петербурге и Москве, оказал большое влияние на развитие не только военной эпидемиологии, но и отечественной медицины в целом. Разработав со своими учениками в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова теорию внутренней регуляции паразитарных систем, признанную биологическим фундаментом эпидемиологии инфекционных болезней, он реформатировал прежнюю теорию эпидемического процесса в парадигму популяционной патологии медико-биологических наук. Он одним из первых стал рассматривать эпидемиологию как общемедицинскую диагностическую и профилактическую дисциплину, активно внедрял в Московскую медицинскую академию им. И.М. Сеченова эпидемиологические методы исследования в клиническую медицину и общественное здравоохранение, а также в медицинское образование на всех уровнях. Его можно считать основоположником методологии эпидемиологической диагностики, распространившим ее на популяционную неинфекционную патологию, и основателем оригинальной и действенной концепции эпидемиологического надзора. Кроме того, заслуживает внимания созданная В.Д. Беляковым система подготовки педагогических и научных кадров и руководства ими.

Ключевые слова: эпидемиология; академик В.Д. Беляков; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; кафедра общей и военной эпидемиологии; система подготовки профессорско-преподавательского состава; образовательный процесс; научная деятельность, педагогические и научные кадры.

Как цитировать:

Белов А.Б., Ишкильдин М.И., Ланцов Е.В. Система подготовки педагогических и научных кадров в период руководства кафедрой общей и военной эпидемиологии академиком В.Д. Беляковым (к 100-летию со дня рождения академика В.Д. Белякова) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 411–418. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106568>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106568>

Personalities

THE SYSTEM OF TRAINING OF PEDAGOGICAL AND SCIENTIFIC PERSONNEL DURING THE LEADERSHIP OF THE DEPARTMENT OF GENERAL AND MILITARY EPIDEMIOLOGY BY ACADEMICIAN V.D. BELYAKOV (TO THE 100TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF ACADEMICIAN V.D. BELYAKOV)

A.B. Belov, M.I. Ishkildin, E.V. Lantsov

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: On the basis of generalization and analysis of published scientific works and memoirs of academician V.D. Belyakov's contemporaries, the main stages of his scientific and pedagogical activity as head of the Department of General and Military Epidemiology of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov are considered. It is shown how, under the leadership of the activities of the department staff by Vitaly Dmitrievich Belyakov, the training of the teaching staff was set, ensuring continuous professional development and the ascent of employees along the hierarchical service and scientific "ladder." The system of training its own personnel worked correctly and effectively within the department, and some such systems continue to work even now, preserving the best traditions laid down in the era of V.D. Belyakov to maintain the reputation of the department created for decades. Academician Vitaly Dmitrievich Belyakov, an outstanding military epidemiologist, scientist, and teacher, Major General of the medical service, who consistently headed the epidemiology departments of two leading educational medical institutions of the country in St. Petersburg and Moscow, had a great influence on the development of not only military epidemiology but also domestic medicine in general. Having developed, with his students at the S.M. Kirov Military Medical Academy, the theory of internal regulation of parasitic systems, recognized as the biological foundation of the epidemiology of infectious diseases, he reformatted the previous theory of the epidemic process into the paradigm of population pathology of biomedical sciences. He was one of the first to consider epidemiology as a general medical diagnostic and preventive discipline, actively introducing epidemiological research methods into clinical medicine and public health, as well as into medical education at all levels at the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy. He can be considered the founder of the methodology of epidemiological diagnostics, who extended it to population non-infectious pathology, and the founder of the original and effective concept of epidemiological surveillance. In addition, the system of training and management of pedagogical and scientific personnel created by V.D. Belyakov deserves attention.

Keywords: epidemiology; Academician V.D. Belyakov; S.M. Kirov Military Medical Academy; Department of General and Military Epidemiology; system of training of teaching staff; educational process; scientific activity; pedagogical and scientific personnel.

To cite this article:

Belov AB, Ishkildin MI, Lantsov EV. The system of training of pedagogical and scientific personnel during the leadership of the department of general and military epidemiology by academician V.D. Belyakov (to the 100th anniversary of the birth of academician V.D. Belyakov). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):411–418. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106568>

Общеизвестно, что академик Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик В.Д. Беляков в течение всей своей научной и практической деятельности на поприще эпидемиологии проявил себя выдающимся руководителем двух крупнейших учебно-педагогических коллективов, считавшихся ведущими центрами страны по подготовке врачей-профилактиков. С 1964 по 1982 г. он занимал должность начальника кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА), а с 1982 г. и до конца жизни заведовал кафедрой эпидемиологии 1-го Московского государственного медицинского института им. И.М. Мечникова (ныне кафедра эпидемиологии и доказательной медицины одноименного медицинского университета).

Московский период его научно-педагогической деятельности подробно освещен в воспоминаниях его сотрудников в соответствующей литературе [1–6]. Наша же задача — показать, используя многолетний личный опыт общения с В.Д. Беляковым в служебной обстановке, как при его руководстве деятельностью коллектива кафедры общей и военной эпидемиологии была поставлена внутрикафедральная подготовка профессорско-преподавательского состава, обеспечивающая непрерывное повышение квалификации и восхождение сотрудников по иерархической служебной и научной «лестнице». В прежние времена это было максимально связано с личными профессиональными качествами людей и прохождением ими всех положенных этапов службы с положительными результатами [7, 8].

Текущая деятельность преподавательского состава в академии, как и в других учебных заведениях, всегда складывалась из внекафедральных мероприятий и внутрикафедральной работы. Внекафедральный аспект реализовывался путем приобретения и совершенствования знаний и навыков преподавателей, который осуществлялся в нескольких видах. Для этой важной функции такого образовательного учреждения, как академия, предназначались адъюнктура, ординатура, курсы подготовки молодых преподавателей и доцентов по педагогике и психологии, специальная подготовка постоянного состава академии, учения, различные сборы и другие виды обучения [9, 10]. Занятия в рамках этих мероприятий включались в план работы академии, который организовывался и контролировался учебным и другими отделами управления академии. Однако основой обучения все равно оставались самостоятельная работа по освоению преподавательского дела на рабочих местах путем восприятия достигнутых успехов своих коллег и руководителей и приобретения личного опыта преподавания, изучения литературы и ведения научной и методической работы. Эту систему обучения правильнее было бы трактовать как «внутрикафедральный институт подготовки преподавательского и научно-исследовательского состава». Конечно, он сложился не только при руководстве кафедрой В.Д. Беляковым, а постепенно формировался в прежние времена, но именно при нем эта



Рис. Академик В.Д. Беляков

Fig. Academician V.D. Belyakov

традиционная система обрела совершенство и работала безотказно и эффективно [8, 11].

Подготовка преподавательского и научно-исследовательского состава всегда была тесно связана с повседневной деятельностью академии и кафедр. На всех кафедрах в той или иной форме всегда существовало планирование деятельности кафедрального коллектива и реализовывались соответствующие планы по основным направлениям работы [9, 10]. Виталий Дмитриевич старался обсуждать с сотрудниками актуальные вопросы эпидемиологии, пользуясь диалектико-материалистическим подходом, которым он в совершенстве владел применительно к медицинским проблемам [11–13]. Но гораздо больше пользы для молодых преподавателей и ученых было от кафедральных совещаний, которые обычно проводились в среднем 2 раза в месяц. В.Д. Беляков придавал им большое воспитательное значение и считал школой освоения и совершенствования знаний и навыков по специальности. На них доводились до личного состава и раздавались задания с публичным озвучиванием ответственных лиц и сроков исполнения, будь то темы научно-исследовательских работ (НИР), внеплановые задания, учебно-методические документы, доклады на собраниях или какие-либо дополнительные обязанности и нагрузки. Эта гласность позволяла исключить кривотолки по поводу справедливости распределения любых видов работ. При этом оставалась возможность при необходимости и для пользы дела перераспределить исполнителей. Но такие решения принимались по ходу дальнейшей работы, и это не было правилом: нужны были веские обоснования и согласования заинтересованных лиц. Все преподаватели имели определенные направления деятельности в соответствии с тематикой, рекомендованной В.Д. Беляковым, и отражали ее в преподавании, научной, методической и прочих работах. Это позволяло им углубленно изучать избранные проблемы и становиться специалистом в этой конкретной области. Виталий Дмитриевич обладал удивительной способностью (иногда

на уровне интуиции) прозорливо угадывать интересы сотрудников и в таких случаях обязательно учитывал их личный практический и научный опыт. В интересах дела и реализации своих планов он буквально вытягивал из исполнителя все самое лучшее, на что тот был способен, и использовал результаты для продвижения в практику и в развитие научно-исследовательского процесса [3].

Кафедральные совещания обычно были продолжительными по времени и длились иногда по 3–4 ч. В.Д. Беляков придерживался известного принципа императора Петра I и всегда назначал докладчиков, рецензентов, выступающих в обсуждениях, внимательно слушал и, видимо, формировал свое мнение о способности преподавателя дискутировать, владеть терминологией, генерировать полезные идеи, демонстрировать знание предмета и степень освоения специальности. Эти оценки учитывались в дальнейшем при распределении обязанностей на кафедре и продвижении по службе. Поэтому роль кафедральных совещаний в становлении преподавателей, как показала жизнь, на самом деле была велика, несмотря на то что они многим казались слишком затяжными. В.Д. Беляков считал, что оппозиция полезна для дела, пока она действует конструктивно [1, 8].

Контроль соблюдения военной и производственной дисциплины, выполнения функциональных обязанностей и исполнения заданий личным составом кафедры осуществлял заместитель начальника кафедры доцент Борис Александрович Кожевников. Он был опытным специалистом, прошедшим все возможные ступени карьерного роста на кафедре — от младшего до старшего преподавателя, и от младшего до старшего научного сотрудника. Поэтому, как и положено заместителю начальника кафедры, он отлично знал способности каждого сотрудника и его основное направление деятельности, заранее прорабатывал эти вопросы и предлагал кандидатуры исполнителей, исходя из их деловых качеств и личных предпочтений. Жесткий контроль способствовал тому, что в коллективе вынуждены были интенсивно активно работать даже те, кто попал в состав, не имея должной квалификации или мотивации, минуя отбор самой кафедры. Поскольку они порой были недостаточно компетентны в специальности, их обычно привлекали к решению второстепенных задач или организационных вопросов. Сам Борис Александрович был образцом исполнительности, корректности, но и требовательности, нес большую преподавательскую и научно-исследовательскую нагрузку [7].

Отдельные задания, нередко не по профилю и трудновыполнимые, распределялись по возможности равномерно, чтобы они не выпадали постоянно одним и тем же людям. Это также касалось различных дежурств, лекционных занятий, учений, некоторых командировок. Постоянно велся наглядный учет таких нагрузок, и в учебной части можно было эти сведения увидеть и проверить. Б.А. Кожевников нередко выступал в качестве третьей стороны при решении спорных вопросов, которые

иногда возникали среди представителей старшего звена сотрудников по поводу различных нагрузок, и старался соблюдать справедливость. Надо сказать, что он мог фактически руководить кафедрой даже при длительном отсутствии В.Д. Белякова, поскольку умел рационально решать любые вопросы деятельности и жизни коллектива. Поэтому он в течение значительного времени исполнял обязанности начальника кафедры в 1982–1983 гг., после отъезда Виталия Дмитриевича в Москву. Эти требования тогда предъявлялись ко всем таким должностным лицам ВМА, которые реализовывали стратегию функционирования кафедры, разрабатываемую руководителем и наиболее компетентными сотрудниками [1, 8, 14].

Любая отработанная документация проходила через Б.А. Кожевникова, и он совместно с исполнителями ее корректировал таким образом, что те получали хороший урок на будущее. Это особенно касалось работы начальника учебной части и ответственного за НИР кафедры. Упомянутые внештатные должности сами по себе были хорошей школой, воспитывали ответственность, аккуратность, культуру исполнения множества различных документов на всех уровнях, инициативу и другие навыки, необходимые в специальности. Функции помощников начальника кафедры по данным разделам работы выполняли перспективные и уже достаточно опытные преподаватели, иногда по многу лет. В идеале, конечно, желательно, чтобы преподавателей, прошедших эти школы, было бы больше, но это не всегда возможно. В принципе, несколько лет вполне достаточно для освоения такой работы и получения опыта, а отдельные сложные вопросы решало только командование кафедры. К тому же обычно выделялся помощник, способный в случае необходимости заменить отсутствующего ответственного лица [7].

В академии было заведено, что в начале каждого учебного года во время недельных сборов преподавательского состава подводились итоги предшествовавшего периода [10]. На кафедре это проводилось неформально. Вывешивалась подготовленная художником таблица, на которой каждый мог увидеть итоги своей работы и труда коллег, сравнить результаты. Почасовая нагрузка дифференцировалась на звонковые часы (лекции, практические занятия и проч.) и «незвонковые» (совмещенные группы, самостоятельная работа учащихся, самоподготовка под руководством преподавателя и проч.). Часть «незвонковых» часов шла в резервный фонд, а в конце учебного года они распределялись по специально разработанной системе квот. Это делалось с целью исключения обид, чтобы не было так: у одного преобладают звонковые часы, а у другого — «незвонковые». Кроме того, длительные командировки, сложные комплексные НИР или особые задания иногда не давали возможность набрать необходимую учебную нагрузку. Такой прием был введен и потому, что подобные прецеденты раньше случались и вызывали справедливое недовольство исполнителей. Была даже разработана балльная система оценки

результатов труда преподавателей, но она после ухода В.Д. Белякова в Москву и назначения нового начальника кафедры больше никогда не использовалась. Эти попытки оценки труда сотрудников имели цель инициировать на кафедре «здоровую» соревновательность и тоже были направлены на повышение профессионального уровня в работе. И надо сказать, это действовало, хотя стимулы были преимущественно морального плана [15].

Необходимо пояснить, что учебные нагрузки в 1970–1980-е гг. были запредельными: количество реально выполненных 900–1200 ч (из них звонковых — 80–90%) было обычным делом для преподавателя, ведущего занятия на факультете подготовки врачей (ФПВ). Это почти в 1,5 раза перекрывало существующие тогда нормы. Лекторы вырабатывали по 500–600 ч, правда, часть из них приходилась на сдвоенные группы из-за частой нехватки классов и аудиторий, что было «головной болью» учебной части. Была даже система самоподготовки слушателей ФПВ и офицеров-эпидемиологов под руководством дежурного преподавателя. В то время работали по 6-дневному расписанию, и ни о каких-то библиотечных днях или «отгулах» речи не могло быть. Нетрудно представить, как сложно было составлять расписание занятий не только на месяц, но даже на неделю вперед; оно все время корректировалось. Графики занятий были напряженными, учебная дисциплина неукоснительно соблюдалась и контролировалась заместителем начальника кафедры и учебной частью, которая ежемесячно подводила итоги и уравнивала нагрузку преподавателей, учитывая общую занятость другими работами. Все положенные нормативы по преподаванию с лихвой выбирались, а те, кто по служебной необходимости не мог их полностью выполнить, получали необходимую добавку из накопленного резерва часов. Даже преподаватели-пенсионеры, работающие на полставки, реально давали гораздо больший практический выход, чем было регламентировано, благодаря своему опыту, мастерству и добросовестности [7, 8, 10].

Также много времени отводилось на методическую работу. На кафедре занималось огромное количество учебных групп (до 40 и более в семестр) — от курсантов ФПВ до главных эпидемиологов округов и от офицеров запаса до преподавателей медвузов, курсантов и слушателей-офицеров иностранных армий (нередко с переводчиком), вплоть до высшего командного состава. Особенно много было непрофильных групп: через кафедру проходили обучающиеся почти со всех остальных кафедр академии, в том числе клинического профиля. Преподаватели были закреплены за каждым факультетом, потоком или даже группой определенной специализации и обязаны были периодически обновлять учебные программы, тематические планы и другую документацию, особенно в периоды подготовки к внутриакадемическим и внешним проверкам. Эту работу планировала учебная часть и следила за сроками и качеством обновления документации. Кроме того, преподаватели отвечали за тематические классы

и наглядные пособия, которые нужно было периодически обновлять, используя внутренние резервы и мастерские академии [7, 8].

При отсутствии в то время компьютеров все учебные и методические материалы печатались машинисткой или самими преподавателями, а иногда писались от руки. Учебные группы имели разную часовую нагрузку (от нескольких часов до многих сотен), и в каждом методическом документе надо было отразить специфику преподавания предмета применительно к специальности обучающихся; упростить методическую работу путем тиражирования содержания подобных документов было практически невозможно. Поэтому разработка и переработка документов была весьма трудоемким делом и занимала больше времени, чем официально отводилось на нее. Надо сказать, что эта повседневная, но тем не менее творческая работа на самом деле была полезной в становлении преподавателя, так как помогала освоить терминологию и понять структуру и содержание предмета, творчески применить знания к специфике обучения специалистов любых профессий. Кроме того, такая работа, безусловно, расширяла кругозор, и, по опыту, ее лучше и проще было проводить добросовестно и неформально. Она тоже подлежала распределению среди сотрудников, а по исполнению крупные документы подвергались рецензированию и обсуждению коллектива на кафедральных совещаниях. В какой-то степени к методической работе можно отнести и руководство научными кружками курсантов и слушателей, а также кураторство исполнителей опытно-конструкторских работ (ОКР), кружковцев, исполнителей и соискателей, которые закреплялись за многими преподавателями-кураторами.

Научно-исследовательская работа всегда являлась третьей важнейшей составной частью деятельности кафедры [7]. Она жестко регламентировалась по срокам, и за нее строго спрашивали в случае задержки представления материалов. У каждого преподавателя (научного сотрудника) было по несколько тем НИР, которые требовали значительного времени исполнения. Общее количество НИР достигало 50–60, были и крупные комплексные темы. Старшие опытные товарищи выполняли НИР в качестве ответственных исполнителей, младшие — соисполнителей или исполнителей небольших тем. На кафедральных совещаниях в обязательном порядке заслушивались руководители (исполнители) НИР, выступали рецензенты, заранее изучившие отчеты, выносились рекомендации и заключения. То же самое делалось при написании учебных пособий, руководящих документов, статей в журналы. Особое внимание было к материалам, которые могли получить широкий резонанс со стороны Главного военно-медицинского управления Министерства обороны (ГВМУ МО) или эпидемиологической общественности. Да и собственная работа над диссертационными темами обязательно имела не только научно-практический выход, но и дидактический аспект. Защита диссертации

венчала становление преподавателя как исследователя, способного вести самостоятельный научный поиск, и демонстрировала умение докладывать и дискутировать. К этому надо было долго готовиться и тренироваться для апробации, а затем и защиты проекта.

На кафедре была замечательная школа, позволяющая воспринять опыт лучших преподавателей. Помимо обязательных посещений курса практических занятий перед выходом на собственную арену преподавания, необходимо было прослушать лекционные курсы начальника кафедры и доцентов. В.Д. Беляков был великолепным лектором и, несмотря на огромную занятость, считал своим долгом читать основополагающие лекции на I, VI факультетах врачей и курсантам 4–5-х курсов ФПВ. Он подчеркивал, что никто не имеет права под предлогом занятости игнорировать преподавание. Общее расписание составлялось учебной частью, корректировалось Б.А. Кожевниковым и утверждалось начальником кафедры. Кроме того, начальник учебной части ежемесячно приносил начальнику кафедры проект расписания для него из 8–10 лекций, и он выбирал несколько тем из этого списка с учетом графика своих командировок в ГВМУ МО, Академию наук, в округа или за границу. К лекциям подолгу готовился, раздумывая в кабинете, увешанном отборными таблицами, и дымя неизменной сигаретой. Лекции на одну и ту же тему были всегда разные, хотя суть была одна; обязательно давались новые научные сведения и рекомендации. В.Д. Беляков считал, что лекция — это всегда экспромт [16], и это позже многие поняли, став лекторами. И хотя на кафедре немало преподавателей были сильными педагогами, так четко, сжато, с глубоким смыслом формулировать на лекции ее содержание, любую мысль вряд ли кто-то еще мог. Это было важно и для опытных преподавателей: ведущие практические занятия и доценты-экзаменаторы должны были знать, что преподавали на лекциях. Молодые преподаватели, адъюнкты почти всегда присутствовали на этих лекциях, даже проводимых неоднократно на одну и ту же тему, и получали незабываемые уроки. На некоторые лекции, особенно новые, приглашались почти все свободные сотрудники; это обычно совпадало с занятиями на кафедре групп высококвалифицированных специалистов [4, 8, 14, 16].

Лекторская школа кафедры всегда славилась своим высоким уровнем, и тот, кто хотел, мог опосредованно получать опыт на занятиях Б.А. Кожевникова, А.П. Ходырева, П.Б. Остроумова, А.А. Дегтярева и других преподавателей. В 70–80-е гг. прошлого века за право читать лекции (а это прерогатива профессоров и доцентов) была серьезная конкуренция. Система подготовки лекторов раньше предусматривала чтение 1–2-х лекций по теме диссертации молодыми преподавателями (иногда даже адъюнктами). Затем они допускались к лекциям на непрофильных группах обучающихся врачей. Это был полигон для приобретения первичного педагогического мастерства. Перед занятиями на более сложные темы

устроивались пробные лекции с последующим обсуждением на кафедральном совещании.

В порядке подготовки к переходу на должность старшего преподавателя и получению звания доцента нужно было не только пройти обучение на специальных академических курсах, но и реально уже читать лекционный курс на ФПВ и несколько избранных лекций на I и VI факультетах (это считалось высшим пилотажем). С целью обеспечения дублирования преподаватели должны были освоить некоторые темы, ведущиеся другими лекторами. Так было и в отношении сложных видов занятий (деловых игр, задач, командно-штабных учений, полевых занятий и др.). Существовала система контроля качества проводимых занятий на всех уровнях с обсуждением результатов на кафедральных совещаниях. Кроме того, во время плановых и внеплановых проверок кафедры руководством академии или ГВМУ вопросам преподавания курсантам и слушателям уделялось особое внимание, и это всегда являлось серьезным испытанием для коллектива. Среди проверяющих всегда были не только профессора вузов, но и представители эпидемиологической службы войск (флота), включая главного эпидемиолога МО и его заместителей [1, 7, 14].

Можно еще упомянуть такие необходимые формы повышения знаний и расширения кругозора преподавательского и научно-исследовательского состава, как участие в сборах руководящего состава ГВМУ МО РФ и ВМА, в работе различных съездов и конференций, особенно с представлением докладов, в командно-штабных и полевых учениях, заседаниях научных обществ и присутствие на защитах диссертаций [9, 10]. Если представлялись доклады от кафедры, то сотрудники должны были при этом присутствовать и участвовать в дискуссиях.

Нужно с сожалением отметить, что в нынешней социально-экономической обстановке наблюдается постепенный отход от многих полезных традиций в подготовке кадров, утрачивается связь поколений и преемственность школ. А это сказывается на качестве преподавания и подготовки выпускников по специальности «эпидемиология». Только со временем понимаешь, насколько правильно и эффективно работала внутри кафедры система подготовки собственных кадров. Случайные люди рано или поздно отсеивались, не выдержав конкуренции, находили более легкие и выгодные для себя должности. Те, кто принимал ее как осознанную необходимость, стали настоящими профессионалами своего дела, и им не стыдно за свою прошлую и настоящую работу. Они и сейчас, в трудных условиях реформирования Вооруженных сил, здравоохранения, профессионального образования, сложной эпидемиологической обстановки в стране и мире, честно и добросовестно трудятся и пытаются, насколько возможно, сохранять лучшие традиции, заложенные нашими учителями, и поддерживать репутацию кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белов А.Б., Огарков П.И., Ишкильдин М.И., и др. Виталий Дмитриевич Беляков — выдающийся ученый-эпидемиолог // История медицины. 2014. № 2. С. 27–36. DOI: 10.17720/2409-5834.v1.2.2014.20g
2. Брико Н.И. Научно-практические и образовательные аспекты современной эпидемиологии: взгляд через призму истории // История медицины. 2014. № 1. С. 36–45. DOI: 10.17720/2409-5834.v1.1.2014.03o
3. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Покровский В.И. Эпидемиология важнейшая профилактическая дисциплина современной медицины (к 80-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова) // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2011. № 2. С. 4.
4. Лебедев С.М., Чистенко Г.Н., Федорова И.В. К 100-летию со дня рождения Белякова Виталия Дмитриевича. Сообщение 1. Виталий Дмитриевич Беляков — воспитанник военно-медицинской академии: талантливый педагог, выдающийся учёный-эпидемиолог // Военная медицина. 2021. № 4. С. 141–147. DOI: 10.51922/2074-5044.2021.4.141
5. Черкасский Б.Л. Российская и американская эпидемиологическая школы: сравнительный анализ // Эпидемиология и инфекционные болезни. 1999. № 4. С. 9–12.
6. Шкарин В.В., Ковалишена О.В. О концепции развития отечественной эпидемиологии: 5 лет спустя // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013. № 1. С. 9–14.
7. Белов А.Б., Ишкильдин М.И., Кузин А.А., Зобов А.Е. Выдающийся военный эпидемиолог, ученый и педагог академик Виталий Дмитриевич Беляков // Военно-медицинский журнал. 2022. Т. 343, № 1. С. 72–80. DOI: 10.52424/00269050_2022_343_1_72
8. Огарков П.И., Ишкильдин М.И. Академик В.Д. Беляков и его вклад в развитие отечественной эпидемиологии. Санкт-Петербург: Бостон-спектр, 2001. 74 с.
9. Котив Б.Н., Ивченко Е.В., Зубенко А.И., Овчинников Д.В. Адъюнктура Военно-медицинской академии: история, современность и перспективы // Военно-медицинский журнал. 2013. Т. 334, № 12. С. 52–58.
10. Котив Б.Н., Ивченко Е.В., Мазур А.Ф., Овчинников Д.В. История и состояние отечественной и зарубежных систем подготовки кадров высшей квалификации по программе адъюнктуры (аспирантуры) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2016. № 3. С. 45–52.
11. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем. Ленинград: Медицина, 1987. 238 с.
12. Беляков В.Д. Внутренняя регуляция эпидемического процесса (ответы на замечания и вопросы, поднятые при обсуждении теории) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1987. Т. 64, № 10. С. 78–89.
13. Беляков В.Д. Избранные лекции по общей эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний. Москва: Медицина, 1995. 176 с.
14. Белов А.Б. Академик В.Д. Беляков — основоположник отечественной теории эпидемиологической науки XXI века // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2016. Т. 15, № 6. С. 9–15.
15. Белов А.Б. Решенные и проблемные теоретические вопросы эпидемиологической науки // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 2. С. 7–15.
16. Беляков В.Д. Эволюция структуры медицинской науки и ее отражение в системе медицинского образования. Актовая речь. Москва: 1-й ММИ им. И.М. Сеченова, 1989. 29 с.

REFERENCES

1. Belov AB, Ogarkov PI, Ishkildin MI, et al. Vitaly Dmitrievich Belyakov — an outstanding scientist and epidemiologist. *History of Medicine*. 2014;(2):27–36. (In Russ.). DOI: 10.17720/2409-5834.v1.2.2014.20g
2. Briko NI. Scientific and practical educational aspects of modern epidemiology: a view through the prism of history. *History of Medicine*. 2014;(1):36–45. (In Russ.). DOI: 10.17720/2409-5834.v1.1.2014.03o
3. Briko NI, Mindlina AY, Pokrovsky VI. Epidemiology is the most important preventive discipline of modern medicine (on the 80th anniversary of the Department of epidemiology and evidence-based medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University). *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2011;(2):4. (In Russ.).
4. Lebedev SM, Chistenko GN, Fedorova IV. To the 100th anniversary from birth of Belyakov Vitaly Dmitrievich. *Voennaya meditsina*. 2021;(4):141–147. (In Russ.). DOI: 10.51922/2074-5044.2021.4.141
5. Cherkasskii BL. Rossiiskaya i amerikanskaya ehpidemiologicheskaya shkoly: sravnitel'nyi analiz. *Epidemiology and infectious diseases*. 1999;(4):9–12. (In Russ.).
6. Shkarin VV, Kovalishena OV. Concept of the development of Russian epidemiology: 5 years later. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2013;(1):9–14. (In Russ.).
7. Belov AB, Ishkildin MI, Kuzin AA, Zbov AE. An outstanding military epidemiologist, scientist, and teacher academician Vitaly Dmitrievich Belyakov. *Military medical journal*. 2022;343(1):72–80. (In Russ.). DOI: 10.52424/00269050_2022_343_1_72
8. Ogarkov PI, Ishkildin MI. *Akademik VD Belyakov i ego vklad v razvitie otechestvennoi ehpidemiologii*. Saint Petersburg: Boston-spektr; 2001. 74 p. (In Russ.).
9. Kotiv BN, Ivchenko EV, Zubenko AI, Ovchinnikov DV. Military postgraduate courses at the military medical academy: history, current state and prospects. *Military Medical Journal*. 2013;334(12):52–58. (In Russ.).
10. Kotiv BN, Ivchenko EV, Mazur AF, Ovchinnikov DV. The history and state of home and foreign high skilled scientific-pedagogical personnel training systems. *Izvestia of the Russian Military Medical Academy*. 2016;(3):45–52. (In Russ.).
11. Belyakov VD, Golubev DB, Kaminskii GD, Tets VV. *Samoregulyatsiya parazitarnykh sistem*. Leningrad: Meditsina; 1987. 238 p. (In Russ.).
12. Belyakov VD. Vnutrennyaya regulyatsiya ehpidemicheskogo protsessa (otvety na zamechaniya i voprosy, podnyaty pri obsuzhdenii

teorii). *Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunobiology*. 1987;64(10):78–89. (In Russ.).

13. Belyakov VD. *Izbrannye lektsii po obshchei ehpidemiologii infektsionnykh i neinfektsionnykh zabolevaniy*. Moscow: Meditsina; 1995. 176 p. (In Russ.).

14. Belov AB. The academician VD Belyakov — the founder of the domestic theory of epidemiological science of the XXI century. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):9–15. (In Russ.).

15. Belov AB. Solved problems and theoretical issues of epidemiological science. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;(2):7–15. (In Russ.).

16. Belyakov VD. *Ehvolutsiya struktury meditsinskoi nauki i ee otrazhenie v sisteme meditsinskogo obrazovaniya. Aktovaya rech'*. Moscow: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 1989. 29 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Евгений Владимирович Ланцов**, кандидат медицинских наук; e-mail: lantsov83@mail.ru; eLibrary SPIN: 4384-2924

Александр Борисович Белов, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: syezd2@mail.ru; eLibrary SPIN: 6547-9289

Марс Искандерович Ишкильдин, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: syezd2@mail.ru; eLibrary SPIN: 6107-6013

AUTHORS INFO

***Evgeny V. Lantsov**, candidate of medical sciences; e-mail: lantsov83@mail.ru; eLibrary SPIN: 4384-2924

Alexander B. Belov, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: syezd2@mail.ru; eLibrary SPIN: 6547-9289

Mars I. Ishkildin, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: syezd2@mail.ru; eLibrary SPIN: 6107-6013

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 611.01

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106714>

АКАДЕМИК В.Н. ТОНКОВ — ВЫДАЮЩИЙСЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ АНАТОМ, ПЕДАГОГ, УЧЕНЫЙ И ОРГАНИЗАТОР МЕДИЦИНСКОЙ СЛУЖБЫ

И.В. Гайворонский^{1, 2}, Г.И. Ничипорук^{1, 2}, М.Г. Гайворонская^{2, 3}, М.П. Кириллова¹,
И.А. Горячева^{1, 2}

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Выдающийся российский и советский анатом Владимир Николаевич Тонков (1872–1954) внес значительный вклад в анатомическую науку и образование. Он является основоположником учения о коллатеральном кровообращении, впервые установил закономерности кровоснабжения межпозвоночных узлов, нервов и лимфатических узлов, выявил источник развития селезенки, является пионером в применении рентгеновских лучей для изучения строения организма человека. Он подготовил оригинальный учебник по нормальной анатомии человека, выдержавший 6 изданий, организовал анатомические музеи в Казанском университете и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Имя В. Н. Тонкова связано с крупными общественными событиями. Он был первым президентом Военно-медицинской академии в советское время, после революции возглавлял работу комиссии по улучшению быта ученых, избирался депутатом различных органов власти, награжден многими орденами и медалями. Во время Великой Отечественной войны вместе с Военно-медицинской академией им. С.М. Кирова отправился в эвакуацию в Самарканд, где помимо педагогической деятельности возглавлял факультет подготовки врачей весь период пребывания в эвакуации. Он был одним из организаторов Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, неоднократно избирался его председателем, создал первую в Советском Союзе и самую многочисленную анатомическую школу. За значительный вклад в науку в 1944 г. В.Н. Тонков был избран действительным членом Академии медицинских наук Союза Советских Социалистических Республик. Жизнь и деятельность В.Н. Тонкова стала достоянием истории науки, а его труды, прошедшие самую строгую проверку временем, продолжают в созданной им школе стараниями уже многих поколений его учеников и их последователей. В.Н. Тонков прожил 82 года — это красивая, достойная жизнь великого ученого, образец высокого служения народу, науке, пример яркой целеустремленной личности. Он умер в 1954 г. и похоронен на академической площадке Богословского кладбища. В память об этом выдающемся ученом кафедра нормальной анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 1997 г. носит его имя.

Ключевые слова: академик В.Н. Тонков; Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; история анатомии; коллатеральное кровообращение; кровоснабжение межпозвоночных узлов; нормальная анатомия; преподавание анатомии.

Как цитировать:

Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонская М.Г., Кириллова М.П., Горячева И.А. Академик В.Н. Тонков — выдающийся отечественный анатом, педагог, ученый и организатор медицинской службы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 419–430.
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106714>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106714>

ACADEMICIAN V.N. TONKOV: OUTSTANDING DOMESTIC ANATOMIST, TEACHER, SCIENTIST AND ORGANIZER OF MEDICAL SERVICE

I.V. Gaivoronskiy^{1, 2}, G.I. Nichiporuk^{1, 2}, M.G. Gaivoronskaya^{2, 3}, M.P. Kirillova¹, I.A. Goryacheva^{1, 2}

¹ Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Prominent Russian and Soviet anatomist Vladimir Nikolaevich Tonkov (1872–1954) made a significant contribution to anatomical science and education. He is the founder of the theory of collateral circulation. For the first time, he established the patterns of blood supply to the intervertebral nodes, nerves, and lymph nodes, identified the source of the development of the spleen, and are a pioneer in the use of X-rays to study the structure of the human body. He prepared an original textbook on normal human anatomy, which went through six editions, and organized anatomical museums at Kazan University and the Military Medical Academy. The name V.N. Tonkov is associated with major social events. He was the first president of the Military Medical Academy in Soviet times. After the revolution, he headed the work of the commission to improve the life of scientists, was elected deputy of various government bodies, and was awarded many orders and medals. During the Great Patriotic War, together with the Military Medical Academy, he evacuated to Samarkand, where, in addition to teaching, he headed the faculty of training doctors during his stay in evacuation. He was one of the organizers of the All-Union Scientific Society of Anatomists, Histologists, and Embryologists, was repeatedly elected its chairman, and created the first in the Soviet Union and numerous anatomical schools. For his significant contribution to science in 1944, V.N. Tonkov was awarded the high title of a full member of the USSR Academy of Medical Sciences. The life and work of V.N. Tonkov became the property of the history of science, and his works, which have passed the strictest test of time, continue in the school he created through the efforts of many generations of his students and their followers. V.N. Tonkov lived for 82 years — this is a beautiful, worthy life of a great scientist, an example of high service to the people and science, and an example of a bright purposeful personality. He died in 1954 and is buried at the academic site of the theological cemetery. In memory of this outstanding scientist, the Department of Normal Anatomy of the Military Medical Academy has been named after him since 1997.

Keywords: Academician V.N. Tonkov; Military Medical Academy; history of anatomy; collateral circulation; blood supply to the intervertebral nodes; normal anatomy; teaching anatomy.

To cite this article:

Gaivoronskiy IV, Nichiporuk GI, Gaivoronskaya MG, Kirillova MP, Goryacheva IA. Academician V.N. Tonkov: outstanding domestic anatomist, teacher, scientist and organizer of medical service. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):419–430. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106714>

Владимир Николаевич Тонков родился 15 января (по новому стилю) 1872 г. в селе Коса Пермской губернии (рис. 1). Четыре года он учился в Старобельской гимназии (Харьковская губерния), затем перешел в Пермскую гимназию, которую окончил в 1890 г. По всей России разносилась слава Императорской Военно-медицинской академии, воспитанники которой работали военными и земскими врачами, формировали костяк профессуры медицинских факультетов университетов. В.Н. Тонков твердо решил стать врачом и, переехав с матерью в Петербург, в 1890 г. поступил на первый курс Императорской Военно-медицинской академии.

Императорская Военно-медицинская академия в то время была передовым центром медицинской мысли. Ее престижу способствовали такие выдающиеся ученые, как И.П. Павлов, избранный в 1890 г. на кафедру фармакологии и занимавший ее в течение 5 лет, физиолог И.Р. Тарханов, патофизиолог В.В. Пашутин, ставший впоследствии начальником академии, зоолог Н.А. Холодковский, терапевты М.В. Яновский и Н.Я. Чистович, хирург Н.А. Вельяминов, офтальмолог Л.Г. Белярминов, венеролог М.В. Тарновский и другие [1].

Еще со времени работы Н.И. Пирогова в академии анатомическое образование признавалось основой клинической медицины. Учитель Н.И. Пирогова Е.О. Мухин говорил: «Врач — не анатом не только бесполезен, но и вреден». Хирургу А.А. Боброву принадлежит крылатая фраза: «Путь в клинику лежит через анатомический театр». На кафедре анатомии академии в XIX в. работали такие знаменитые ученые, как П.А. Загорский, И.В. Буяльский, Н.И. Пирогов, В.Л. Грубер, П.Ф. Лесгафт, А.И. Таренецкий [2, 3]. Как впоследствии рассказывал В.Н. Тонков, он уже на 1-м курсе «заболел недугом анатомии» — глубоко заинтересовался этой медицинской наукой, курс которой тогда читал профессор А.И. Таренецкий, ученик и преемник знаменитого В.Л. Грубера. Великий анатом В.Л. Грубер не так давно оставил службу в академии, на которую был приглашен 40 лет назад самим Н.И. Пироговым, но слава о нем витала по всей России и за ее пределами.

Хотя в преподавании анатомии еще господствовал описательный метод, молодого В.Н. Тонкова увлекла перспектива глубокого изучения строения человеческого организма. Наряду с этим он проявлял интерес и к другим наукам, занимаясь зоологией у профессора Н.А. Холодковского, ботаникой у профессора А.Ф. Баталина и патогистологией у профессора К.Н. Виноградова. Плодом этих занятий студента В.Н. Тонкова было появление двух печатных трудов — по ботанике и по патологической анатомии: последний в 1894 г. постановлением конференции академии был удостоен премии имени профессора Т.С. Иллинского.

Все 6 лет обучения в академии для В.Н. Тонкова были не только школой профессионального становления, но и школой постоянных научных занятий на кафедре нормальной анатомии [4]. В характеристике, выданной



Рис. 1. Академик, генерал-лейтенант медицинской службы В.Н. Тонков

Fig. 1. Academician, Lieutenant General of the Medical Service V.N. Tonkov

В.Н. Тонкову по окончании академии, было написано, что «он с третьего курса особенно усердно занимался изучением нормальной анатомии и настолько основательно усвоил себе этот предмет, что даже помогал профессору на практических занятиях со студентами и напечатал весьма серьезное исследование по нормальной анатомии». К этому времени относится выход в свет его значительной работы «О развитии анастомозов *a. iliaca externae*», выполненной еще на 5-м курсе (рис. 2).

В становлении В.Н. Тонкова как преподавателя нормальной анатомии, педагога высшей школы, можно выделить 5 этапов, связанных с важнейшими событиями в его жизни.

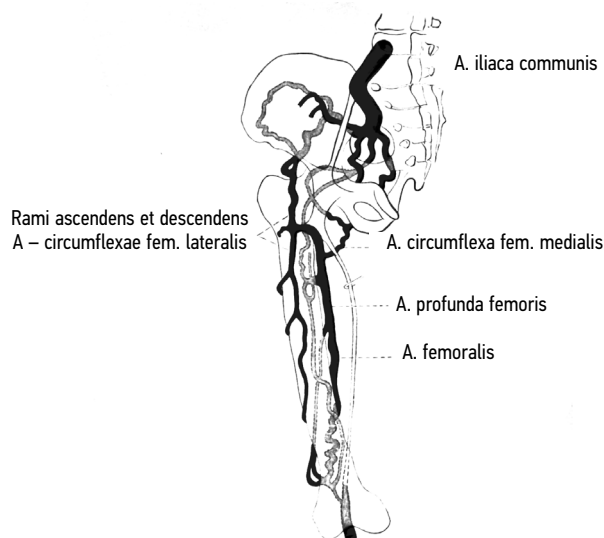


Рис. 2. Развитие окольных путей кровотока при нарушении проходимости наружной подвздошной артерии. Рисунок с препарата, изготовленного В.Н. Тонковым

Fig. 2. Development of blood flow by path in the case with impaired patency of the external iliac artery. Drawing of a specimen made by V.N. Tonkov

Первый этап — студенческие годы и первые годы после окончания академии. В этот период В.Н. Тонков, еще будучи слушателем, проявил особый интерес к изучению анатомии. Начиная со 2-го курса он изготавливал сложные анатомические препараты для учебного процесса и музея. На 4-м курсе он привлекался к проведению занятий со студентами младших курсов в качестве частного демонстратора. Уже с января 1895 г., учась на 5-м курсе, он проводил практические занятия по анатомии наравне с прозекторами, обеспечивал демонстрацию препаратов на лекциях профессора А.И. Таренецкого по анатомии промежности и центральной нервной системы.

После окончания академии с отличием В.Н. Тонков также имел возможность совершенствовать свое педагогическое мастерство при кафедре нормальной анатомии. Будучи прикомандированным к клиническому госпиталю, он, по ходатайству профессора А.И. Таренецкого, в 1895–1896 гг. исполнял обязанности нештатного прозектора. 13 февраля 1896 г. молодой врач В.Н. Тонков сделал в Антропологическом обществе при Императорской Военно-медицинской академии доклад «О применении X-лучей Рентгена к изучению роста костей». Это было спустя 3 недели после исторического доклада Рентгена (23 января 1896 г.) о физических свойствах открытых им лучей и о возможности их использования в травматологии. В.Н. Тонков в своем докладе впервые доказал возможность изучения динамики окостенения скелета у живого человека.

Свое исследование В.Н. Тонков проводил на кафедре физики под руководством профессора Н.Г. Егорова, который одним из первых откликнулся на открытие Рентгена, быстро создав рентгеновскую установку. Объектом исследования были суставы и некоторые внутренние органы живого человека. В 1897 г. результаты исследования были опубликованы, тем самым заложив основы рентгеноанатомии как нового научного направления.

Однако основное внимание им уделялось работе над докторской диссертацией, которая была посвящена изучению артерий, питающих позвоночные узлы и спинномозговые нервы. Диссертация была успешно защищена в 1898 г. и получила достаточно высокую оценку.

В качестве поощрительной меры В.Н. Тонков получил командировку за границу на 2 года (1899–1900 гг.), с которой и связан *второй этап* его деятельности. В научной командировке в Германии он проводил научные исследования в лабораториях выдающихся ученых В. Вальдейера, Р. Видерсгейма, О. Гертвига. Он углубленно занимался гистологией, эмбриологией, сравнительной анатомией, что не только расширило познания молодого ученого в области морфологических наук, но и повлияло на всю его дальнейшую научную и педагогическую деятельность.

Еще задолго до заграничной командировки у Владимира Николаевича сформировался свой собственный взгляд на постановку преподавания анатомии, и особенно обострились ощущения необходимости перемен после

ознакомления с процессом преподавания морфологических дисциплин в прославленных университетах Германии, Швейцарии, Австро-Венгрии. Вернувшись в Петербург, он приступает к работе над статьей «О преподавании анатомических наук».

Таким образом, заграничная стажировка явилась для В.Н. Тонкова прекрасной возможностью проанализировать преподавание анатомии в ведущих зарубежных университетах и наметить планы для реализации преобразований у себя на родине [5].

Третий этап — руководство кафедрой анатомии в Женском медицинском институте Санкт-Петербурга. Получив кафедру сразу по возвращении из Европы (1900), он немедленно приступил к внедрению в практику преподавания своих взглядов и передовых методов. До него преподавание анатомии велось по традиционному описательному методу. В.Н. Тонков добавил к данным описательной анатомии сведения по эмбриогенезу и сравнительной анатомии, уделял внимание микроскопическому строению органов и топографо-анатомическим взаимоотношениям между ними.

Свои взгляды о роли «музеев студента» Тонков излагает в статье «Учебный музей при кафедре нормальной анатомии Женского медицинского института», где пишет: «Учебный музей дает возможность учащимся во всякое время изучать и повторять анатомические факты на препаратах, моделях, специально для этой цели приготовленных и выставленных. Этим он отличается от анатомических музеев обычного типа — своего рода святилищ, куда студенты почти не допускаются».

Пять лет, проведенных в стенах Женского медицинского института, стали началом реформаторской деятельности В.Н. Тонкова в системе медицинского образования [6].

Четвертый этап — руководство кафедрой анатомии в Императорском Казанском университете (с 1905 по 1915 г.). В этот период он внедрил в преподавание уже известные новые методы, с успехом прошедшие испытания в Женском медицинском институте, а также воодушевил сотрудников и студентов к созданию учебных музеев. Давая себе отчет, что введенные им в курс анатомии сведения по эмбриологии, сравнительной анатомии, микроскопической анатомии могут быть почерпнуты учащимися только из лекционного курса, Владимир Николаевич особое внимание уделяет данному виду учебных занятий. Богатый опыт преподавателя и лектора закономерно приводит Тонкова к мысли о создании собственного учебного руководства, в котором он мог бы воплотить все свои идеи. Первый выпуск такого руководства под названием «Курс нормальной анатомии человека» вышел в 1908 г. в Казани. Он положил начало будущему учебнику. Цели и задачи своего руководства профессор В.Н. Тонков определял, как всегда, четко и ясно: «Начиная настоящим выпуском издание курса анатомии, я имею в виду дать своим слушателям пособие, которое наряду с фактами

описательной анатомии заключало бы также основные сведения о микроскопическом строении органов и тканей, равно как некоторые данные по эмбриологии и сравнительной анатомии». Таким образом, в Казанский период В.Н. Тонков приступил к созданию собственных руководств по анатомии, в которых отчетливо прослеживается функциональный подход к изучению морфологии [7–10].

Пятый этап — руководство с 1915 по 1950 г. кафедрой нормальной анатомии Военно-медицинской академии (ВМА). Как показывают даты, это был труднейший период истории нашей страны, и именно на долю профессора В.Н. Тонкова выпало руководство кафедрой анатомии в эти годы (из них 8 лет он был начальником академии). Три войны (Первая мировая, Гражданская, Великая Отечественная), революция, трагические годы становления Советской власти — все это переживала страна, академия, руководимая В.Н. Тонковым кафедрой. В тяжелые дни революции 25 ноября 1917 г. В.Н. Тонков единогласно конференцией академии был избран первым «красным» президентом (начальником академии) (рис. 3). Помимо повседневных трудностей, обусловленных общей тяжелой обстановкой в стране, на руководство академии периодически обрушивались гораздо более серьезные испытания. Приходилось отражать тенденции к реорганизации ВМА, связанные с частой сменой руководящих инстанций, поиском места академии в иерархии служб и ведомств. Под вопросом стояло само существование этого старейшего учебного медицинского учреждения страны. В.Н. Тонков с честью отстоял сохранение ВМА как уникального медицинского учреждения.

Вместе с А.М. Горьким В.Н. Тонков возглавлял работу комиссии по улучшению быта ученых [11, 12]. В конце



Рис. 3. В.Н. Тонков — первый руководитель Военно-медицинской академии в советский период

Fig. 3. V.N. Tonkov is the first head of the Military Medical Academy in the Soviet period

1925 г. исполнилось 8 лет пребывания В.Н. Тонкова на посту начальника ВМА. Закончился самый важный в биографии ученого период. Но он не оставил общественной деятельности и неоднократно избирался депутатом различных органов власти, принимал участие в работе ряда правительственных организаций, вместе с ведущими учеными академии встречался с руководством страны для обсуждения ряда насущных вопросов по организации военной медицины и согласованию различных аспектов подготовки военных медиков (рис. 4).

Издание учебника «Нормальная анатомия человека» (рис. 5) Владимир Николаевич практически определил методику преподавания анатомии в нашей стране,



Рис. 4. Прием народным комиссаром обороны Союза Советских Социалистических Республик (СССР) К.Е. Ворошиловым группы профессоров академии: М.И. Аринкин, Н.Н. Аничков, Е.Н. Павловский, В.Н. Тонков, А.Г. Кючарианц, В.П. Осипов, Л.А. Орбели, В.И. Воячек, 1935

Fig. 4. Reception by K.E. Voroshilov, the People's Commissar of Defense of the Union of Soviet Socialist Republics (USSR), of a group of Academy Professors M.I. Arinkin, N.N. Anichkov, E.N. Pavlovsky, V.N. Tonkov, A.G. Kuchariants, V.P. Osipov, L.A. Orbeli, and V.I. Woyachek, 1935.

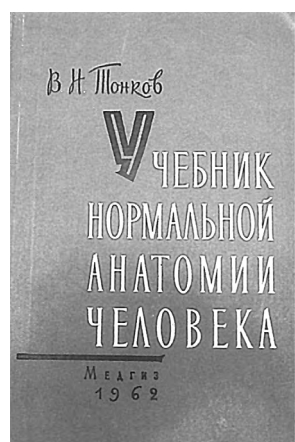


Рис. 5. Учебник нормальной анатомии человека В.Н. Тонкова, 1962

Fig. 5. V.N. Tonkov textbook of normal human anatomy, 1962

так как этот учебник был рекомендован во многих медицинских заведениях. Он сыграл видную роль в унификации преподавания анатомии человека, был переведен на польский и монгольский языки, на языки народов Советской страны. На протяжении 40 лет (1922–1962) им

пользовались будущие врачи, закладывая фундамент своей врачебной подготовки. Он не потерял своей значимости в настоящее время и в современной редакции был переиздан в 2021 г. [13, 14].

Одним из основных методов в изучении анатомии В.Н. Тонков считал препарирование [6, 15]. Он сохранил традиционную для кафедры методику: на практическом занятии преподаватель препарирует изучаемую область, демонстрируя слушателям особенности строения и очередность выделения анатомических образований, после чего учащиеся самостоятельно препарируют ту же область (рис. 6).

Эта методика имеет много преимуществ перед распространенной методикой изучения анатомии на готовых препаратах. Однако, как студент, так и преподаватель при этом испытывают определенные трудности. Понимая это, В.Н. Тонков пишет «Пособие к практическому изучению сосудов и нервов» (1927), в котором материал изложен по традиционному для кафедры топографическому принципу (по областям тела). Пособие, выдержавшее 6 изданий, не потеряло своей ценности и сейчас: многие анатомы в своей практической работе пользуются этой книгой (рис. 7).



Рис. 6. Академик В.Н. Тонков на практическом занятии. Картина из интерьера кафедры, 1986

Fig. 6. Academician V.N. Tonkov at a practical session. Painting from the interior of the department office, 1986

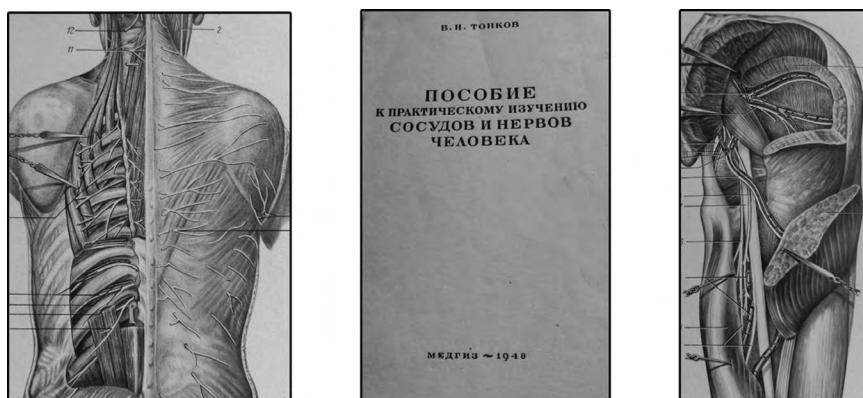


Рис. 7. Пособие к практическому изучению сосудов и нервов В.Н. Тонкова. Титульный лист и рисунки профессора А.П. Быстрова

Fig. 7. V.N. Tonkov manual for the practical study of blood vessels and nerves. Title page and drawings by Professor A.P. Bystrov

В.Н. Тонков предложил и внедрил в практику на кафедре нормальной анатомии ВМА совершенно оригинальный подход к изучению заключительного раздела анатомии — ангионеврологии. «Тонковский» принцип основывался на целесообразности регионально-топографического изучения сосудов и нервов. Такой подход позволял учащемуся повторить все анатомические образования данной области, увидеть на препарате топографию и архитектонику сосудов и нервов.

Очередной заслугой В.Н. Тонкова является то, что он внедрил в методику преподавания изучение анатомии на живом объекте: например, на животном учащиеся могли наблюдать сокращение сердца, движения диафрагмы, перистальтику кишечника; на живом человеке — определять границы сердца, легких, движения в суставах, выступающие костные точки.

Среди крупнейших анатомов нашей страны имя В.Н. Тонкова как выдающегося педагога высшей школы занимает особое место. Он является создателем советской педагогической анатомической школы (рис. 8).

Несколько поколений врачей познавали основы медицины с помощью его знаменитого учебника. Многочисленные ученики Владимира Николаевича в течение многих лет возглавляли морфологические кафедры в крупнейших институтах нашей страны. Пройдя школу В.Н. Тонкова, многие его талантливые сотрудники становились впоследствии выдающимися учеными и врачами мирового класса, например, академики А.А. Вишневский и А.Д. Сперанский.

Главный хирург Советской армии действительный член Академии медицинских наук А.А. Вишневский, высоко оценивая годы сотрудничества с В.Н. Тонковым, говорил: «Девять лет, проведенных мною в анатомическом

театре, где я начал с препаратора и кончил прозектором на кафедре нормальной анатомии Военно-медицинской академии у В.Н. Тонкова, сыграли большую роль в моем медицинском образовании, роль, которую я рассматриваю, как благословение для всей своей последующей хирургической работы».

С именем В.Н. Тонкова связаны важные страницы истории музейного дела в нашей стране. Заботясь о высоком уровне преподавания анатомии человека, он настойчиво боролся за создание учебных анатомических музеев при кафедрах анатомии. Будучи руководителем кафедры в трех различных учреждениях, В.Н. Тонков был глубоко убежден в необходимости иметь при каждой кафедре анатомии хорошо организованный музей. При этом он отмечал, что музей должен быть не собранием редких «дикивинных» препаратов, воздействующих на эмоции зрителей, а являться учебным подразделением для будущих врачей.

Основы музейной работы В.Н. Тонков получил в ВМА у профессора А.И. Таренецкого еще студентом 3-го курса, когда готовил препараты для музея кафедры анатомии. В.Н. Тонков понимал, что значение анатомических музеев не ограничивается только педагогическим процессом. Он считал, что науке о строении тела человека принадлежит большая роль и в проведении научно-просветительской пропаганды [16]. Для него была очевидна необходимость всемерной популяризации анатомических знаний. Многие музейные экспонаты и уникальные коллекции широко используются в научных исследованиях кафедры и в современных условиях, особенно при разработке прикладных анатомо-клинических аспектов.

В.Н. Тонков внес значительный вклад в развитие военно-медицинской службы в период Великой Отечественной



Рис. 8. Коллектив кафедры нормальной анатомии при В.Н. Тонкове: С.И. Щелкунов, И.Д. Лев, В.В. Колесников, Г.Ф. Всеволодов, Ф.В. Судзиловский, Г.Ф. Гинзбург, В.П. Курковский, 1945

Fig. 8. Staff of the Department of Normal Anatomy under V.N. Tonkov: S.I. Shchelkunov, I.D. Lev, V.V. Kolesnikov, G.F. Vsevolodov, F.V. Sudzilovsky, G.F. Ginzburg, and V.P. Kurkovsky, 1945

войны. В частности, нынешний II факультет был образован на основании постановления Госкомитета обороны СССР от 25 ноября 1942 г. № 2539. Он назывался факультетом подготовки старших врачей полков. История факультета началась не в Ленинграде, а в Самарканде, куда была в период войны эвакуирована ВМА. Первым начальником факультета с 1 июля 1943 г. по 1947 г. и был академик генерал-лейтенант медицинской службы В.Н. Тонков, внесший значительный вклад в становление и развитие факультета, подготовку квалифицированных медицинских кадров [17] (рис. 9).

Но как бы ни были велики заслуги в общественной и педагогической деятельности ученого, главным делом его жизни оставалось научное творчество. Значимость его научных открытий — вот те главные критерии, пользуясь которыми история выносит свой приговор ученому.

Общее количество опубликованных В.Н. Тонковым работ не рассчитано на внешний эффект. Если исключить многотиражные издания учебника и учебных пособий, а также статьи о преподавании анатомии, то для научного анализа останется всего 47 работ, содержащих оригинальную информацию. Наибольшее число публикаций посвящено сосудистой системе. Значительную группу составляют эмбриологические работы, посвященные развитию селезенки и воспроизведению двойных уродств у зародышей тритонов. Ряд работ выполнен гистологическими методами. В.Н. Тонков проявил интерес и к периферической нервной системе. Особые научные достижения сделаны в изучении проблемы коллатерального кровообращения.

Из эмбриологических работ В.Н. Тонкова заслуживают специального освещения: опыты по воспроизведению

двойных уродств у зародышей тритона (1898). Эти исследования вызвали у В.Н. Тонкова порыв творческого горения, о чем он писал: «Из всех отделов современной морфологии экспериментальная эмбриология представляется едва ли не самым интересным». В.Н. Тонков указывал, что решающее значение в происхождении уродств принадлежит внешним факторам. Уродства возникают под влиянием случайных причин, изменяющих условия нормального развития оплодотворенного яйца. Почти 25 лет ученого волновала проблема гистогенеза и органогенеза селезенки. Автор исследовал эмбриологический материал от животных разных классов позвоночных. В его намерения входило познание филогенетических закономерностей органа, проявляющихся уже на стадии эмбриогенеза. Он убедительно доказал, что селезенка развивается из мезенхимы.

Пребывание В.Н. Тонкова во Фрейбурге позволило ему овладеть еще одной анатомической методикой, а именно методикой пластической реконструкции. С ее помощью автором была изготовлена модель примордиального черепа цыпленка и дано описание всех костей. Представилась возможность сравнения стадий развития черепа птиц, черепа рептилий и млекопитающих. Работа автора получила высокую оценку, фотография модели нашла применение в учебных руководствах. Известный специалист по коллекциям представителей фауны Ф. Циглер включил модель черепа цыпленка в свое собрание.

Исследование вопросов эмбриогенеза органов стало возможным благодаря научному сотрудничеству русских и немецких ученых. При разработке проблем биологии и медицины на рубеже XIX и XX вв. такое сотрудничество было плодотворным. Поощрялись совместные



Рис. 9. Академик В.Н. Тонков, заместитель начальника академии генерал-майор медицинской службы В.И. Вилесов, офицеры управления факультета с командирами учебных групп. Самарканд, 1946

Fig. 9. Academician V.N. Tonkov, Deputy Head of the Academy, Major General of the Medical Service V.I. Vilesov, faculty management officers with study group commanders. Samarkand, 1946

лабораторные исследования, обмен опытом, научными трудами. Это имело большое значение для развития науки, особенно для морфологии. Ведь уровень морфологических наук в описываемое время был самым высоким именно в Германии.

В период заведывания кафедрой анатомии в Женском медицинском институте с 1900 по 1905 г. В.Н. Тонков публикует 10 работ, 2 из них были посвящены музейной и учебной работе, большая часть являлась продолжением тематики по эмбриогенезу. Однако уже в это время он приступил к экспериментальным исследованиям по развитию околного кровотока, которые позже стали основной научной проблемой его школы.

В казанский период (1905–1915) свои научные интересы В.Н. Тонков также концентрирует в области кровеносной системы. Он проводит детальное изучение артерий плеча и предплечья, публикует работы о развитии плечевой артерии. Кроме того, сотрудники кафедры изучали хромофинные образования, лимфатические узлы, иннервацию тыла стопы и топографию мозжечка.

В период руководства кафедрой нормальной анатомии в ВМА в школе В.Н. Тонкова были созданы многочисленные фундаментальные труды, раскрывающие главные аспекты проблемы коллатерального кровообращения. Продолжая дело, начатое пионером экспериментального изучения околного кровообращения Н.И. Пироговым, В.Н. Тонков, его ученики и сотрудники выполняли обширные исследования, в которых нашли отражение актуальные вопросы экспериментальной ангиологии. В опытах на животных перевязывались или иссекались не только главные артериальные стволы, но и венозные коллекторы. Изучено формирование околных путей кровотока в мышцах, клетчаточных пространствах, в фасциях, надкостнице, нервах. Определялась сущность редуцированного кровообращения, которое, как оказалось, в определенных условиях помогает реабилитации ишемизированных тканей. Было показано значение нервной системы в обеспечении коллатерального кровообращения. Среди анатомических школ мира, занимавшихся морфологией сосудистой системы, школа В.Н. Тонкова прочно занимает ведущее положение.

Основные итоги изучения проблемы коллатерального кровообращения, достигнутые в школе В.Н. Тонкова, могут быть обобщены следующим образом:

- 1) выяснены источники формирования сосудов-коллатералей;
- 2) определена динамика развития артериальных коллатералей в конкретных органах;
- 3) исследованы особенности развития коллатерального кровообращения при различных способах окклюзии магистральных артерий;
- 4) изучены преобразования сосудистой стенки в условиях околного кровотока;

5) проведена экспериментальная проверка учения В.А. Опеля о редуцированном кровообращении;

6) разработаны подходы к изучению функциональных изменений органов в условиях околного кровообращения;

7) проведены серии экспериментов по выяснению роли нервной системы в процессе развития коллатерального кровообращения.

Резюмируя вышеизложенное, можно прийти к заключению, что многолетний опыт изучения коллатерального кровообращения в научной школе В.Н. Тонкова на различных экспериментальных моделях и анализ различных случаев нарушения кровотока у человека не только привел к накоплению богатого фактического материала, но и решил принципиальные теоретические вопросы данной проблемы. Процесс развития околного кровообращения стал во многом понятным. Естественно, осталось достаточно невыясненных вопросов, требующих применения более совершенных методов исследования [18]. Поставлено много задач, требующих проведения прикладных исследований, которые могли бы связать результаты экспериментов с запросами клинической практики. В последующем приоритетное учение В.Н. Тонкова, начатое в стенах кафедры нормальной анатомии ВМА, было продолжено профессорами Б.А. Долго-Сабуровым, Е.А. Дыскиным, И.В. Гайворонским и за пределами кафедры. Оно послужило ярким примером беззаветного служения науке.

Владимир Николаевич был одним из организаторов Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, неоднократно избирался его председателем. За значительный вклад в развитие анатомии как науки в 1944 г. он удостоен высокого звания действительного члена Академии медицинских наук СССР. Более 30 профессоров вышли из школы В.Н. Тонкова. Большинство из них стали руководителями ведущих кафедр анатомии бывшего Советского Союза [18]. Значительную роль в подготовке ведущих анатомов страны на протяжении 30 лет играл высокий престиж самого Владимира Николаевича — ученого-морфолога, понимавшего анатомию в движении, а тело человека — в исторической и генетической обусловленности. Он был строгим, но доброжелательным учителем, и всю жизнь учился у учеников, которым отдавал богатый опыт и горячее сердце (рис. 10).

С гордостью хотелось бы отметить, что тонковские традиции и дела на кафедре нормальной анатомии ВМА бережно сохраняются и приумножаются. Коллективом кафедры много сделано в плане совершенствования учебного процесса, реорганизации и пополнения анатомических музеев и в развитии генерального научного направления — проблемы коллатерального кровообращения.

Владимир Николаевич Тонков прожил 82 года — это красивая, достойно прожитая жизнь великого ученого, образец высокого служения народу, науке, пример яркой целеустремленной личности. Он умер в 1954 г.



Рис. 10. Генерал-лейтенант медицинской службы В.Н. Тонков в последние годы жизни у входа в анатомический корпус

Fig. 10. Lieutenant General of the Medical Service V.N. Tonkov in the last years of his life at the entrance to the anatomical building



Рис. 11. Могила академика В.Н. Тонкова на академической площадке Богословского кладбища

Fig. 11. Grave of Academician V.N. Tonkov at the academic site of the Bogoslovsky Cemetery.

и похоронен на академической площадке Богословского кладбища. На мраморном пьедестале стоит высокий постамент, который украшает скульптура ученого,

выполненная его дочерью Е.В. Тонковой (рис. 11). В память об академике Владимире Николаевиче Тонкове с 1997 г. кафедра нормальной анатомии носит его имя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фисун А.Я., Круглов В.И., Палий К.А. Военно-Медицинской академии имени С.М. Кирова — 220 лет // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 4. С. 7–17. DOI: 10.17816/brmma12234
2. Исторический очерк кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (к 220-летию со дня основания кафедры) / под ред. И.В. Гайворонского. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. 223 с.
3. Шевлюк Н.Н. Память о выдающихся отечественных морфологах // Морфология. 2019. Т. 155, № 3. С. 93–98.
4. Гинзбург В.В., Михайлова Л.В. Путь советского анатома. Ленинград: Медицина, 1965. 164 с.
5. Куприянов В.В., Гайворонский И.В. Академик Владимир Николаевич Тонков. Санкт-Петербург: ВМА, 1997. 208 с.
6. Всеволодов Г.Ф. Педагогические взгляды Владимира Николаевича Тонкова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1972. Т. 62, № 3. С. 99–104.
7. Валишин Э.С. Кафедра нормальной анатомии — старейшина Казанской медицинской школы // Казанский медицинский журнал. 2014. Т. 95, № 2. С. 157–160. DOI: 10.17816/KMJ2053
8. Казанский государственный медицинский университет (1804–2004 гг.). Заведующие кафедрами и профессора: Биографический словарь / под ред. В.Ю. Альбицкого, Н.Х. Амирова. Казань: Магариф, 2004. 471 с.
9. Киясова Е.В. Казанская научная анатомическая школа В.Н. Тонкова и ее Сибирские ветви // Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94, № 6. С. 947–954. DOI: 10.17816/KMJ1825
10. Куприянов В.В. К истории Казанского периода деятельности В.Н. Тонкова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1962. Т. 50, № 10. С. 104–109.
11. Будко А.А., Барышкова Л.К. Реорганизатор Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, ученый и педагог, академик В.Н. Тонков (1872–1954) // Материалы международной научной конференции «Сточиковские чтения». Москва: НИИИОЗ им. Н.А. Семашко, 2018. С. 35–37.
12. Матвеев С.А., Шалыгин Л.Д., Зыков А.В. Военно-медицинская академия в период смены общественно-экономической формации в России: исторические параллели // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017. Т. № 2. С. 257–262.
13. Тонков В.Н. Учебник нормальной анатомии человека / под ред. И.Д. Лев. Москва: Медгиз, 1962. 764 с.
14. Тонков В.Н. Учебник нормальной анатомии человека / под ред. И.В. Гайворонского, В.Н. Николенко, Г.И. Ничипорука. Москва: МИА, 2021. 856 с.
15. Гайворонский И.В. В.Н. Тонков — выдающийся отечественный ученый — анатом, педагог и общественный деятель (к 135-летию со дня рождения) // Медицина. XXI век. 2007. № 9. С. 111–115.
16. Иванов В.А., Харченко В.В., Часовская Ю.С. Духовно-просветительская деятельность в медицине (памяти В.Н. Тонкова) // Интегративные тенденции в медицине и образовании. 2019. Т. 4. С. 29–34.
17. Швеиц В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В., Деев Р.В. От госпитальной школы к факультету подготовки врачей. Санкт-Петербург: ВМА, 2012. 411 с.
18. Гайворонский И.В. Коллатеральное кровообращение: прошлое, настоящее, будущее // Медицина. XXI век. 2006. № 3. С. 32–38.

REFERENCES

1. Fisun AY, Kruglov VI, Paliy KA. Military Medical Academy named after S.M. Kirov — 220 years old. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(4):7–17. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma12234
2. Gaivoronskiy IV, editor. *Istoricheskii ocherk kafedry normal'noi anatomii Voенno-meditsinskoi (Mediko-khirurgicheskoi) akademii (k 220-letiyu so dnya osnovaniya kafedry)*. Saint Petersburg: SpetsLit; 2018. 223 p. (In Russ.).
3. Shevlyuk NN. Pamyat' o vydayushchikhsya otechestvennykh morfologakh. *Morphology*. 2019;155(3):93–98. (In Russ.).
4. Ginzburg VV, Mikhailova LV. *Put' sovetskogo anatoma*. Leningrad: Meditsina; 1965. 164 p. (In Russ.).
5. Kupriyanov VV, Gaivoronskiy IV. *Akademik Vladimir Nikolaevich Tonkov*. Saint Petersburg: RMMA; 1997. 208 p. (In Russ.).
6. Vsevolodov GF. Pedagogicheskie vzglyady Vladimira Nikolaevicha Tonkova. *Arkhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii*. 1972;62(3):99–104. (In Russ.).
7. Valishin ES. The department of normal anatomy — veteran department of the Kazan medical school. *Kazan Medical Journal*. 2014;95(2):157–160. (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2053
8. Al'bitskii VYu, Amirov NK. *Kazanskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet (1804–2004 gg.). Zaveduyushchie kafedrami i professora: Biograficheskii slovar'*. Kazan: Magarif; 2004. 471 p. (In Russ.).
9. Kiyasova EV. Kazan anatomic scientific school of VN Tonkov and its Siberian branches. *Kazan Medical Journal*. 2013;94(6):947–954. (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ1825
10. Kupriyanov VV. K istorii Kazanskogo perioda deyatel'nosti VN Tonkova. *Arkhiv anatomii, gistologii i ehmbriologii*. 1962;50(10):104–109. (In Russ.).
11. Budko AA, Baryshkova LK. Reorganizer of the Military Medical Academy named after SM Kirov, scientist and teacher, academician VN Tonkov (1872–1954). *Proceedings of the International Scientific Conference «Stochik Readings»*. Moscow: NA Semashko National Research Institute of Public Health; 2018. P. 35–37. (In Russ.).
12. Matveev SA, Shalygin LD, Zykov AV. Military Medical Academy in the period of socio-economic structure change in Russia: historical parallels. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2017;(2):257–262. (In Russ.).
13. Tonkov VN. *Uchebnik normal'noi anatomii cheloveka*. Lev ID, editor. Moscow: Medgiz; 1962. 764 p. (In Russ.).
14. Tonkov VN. *Uchebnik normal'noi anatomii cheloveka*. Gaivoronskiy IV, Nikolenko VN, Nichiporuk GI. Moscow: MIA; 2021. 856 p. (In Russ.).

15. Gaivoronskiy IV. V.N. Tonkov — vydayushchiysya otechestvennyi uchenyi — anatom, pedagog i obshchestvennyi deyatel' (k 135-letiyu so dnya rozhdeniya). *Meditsina XXI vek*. 2007;(9):111–115. (In Russ.).
16. Ivanov VA, Kharchenko VV, Chasovskaya YS. Spiritual educational activity in medicine (in memory of VN Tonkov). *Integrativnye tendentsii v meditsine i obrazovanii*. 2019;4:29–34. (In Russ.).

17. Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV, Deev RV. *Ot gosspital'noi shkoly k fakul'tetu podgotovki vrachei*. Saint Petersburg: RMMA; 2012. 411 p. (In Russ.).
18. Gaivoronskiy IV. Kollateral'noe krovoobrashchenie: proshloe, nastoyashchee, budushchee. *Meditsina XXI vek*. 2006;(3):32–38. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

***Геннадий Иванович Ничипорук**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: nichiporuki120@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5569-7325; eLibrary SPIN: 3532-1203

Иван Васильевич Гайворонский, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7232-6419; SCOPUS: 6603921732; eLibrary SPIN: 1898-3355

Мария Георгиевна Гайворонская, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: solnushko12@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4992-9702; SCOPUS: 57028288500; eLibrary SPIN: 2357-5440

Мария Петровна Кириллова, кандидат биологических наук; e-mail: manatomy@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3922-8673; eLibrary SPIN: 2869-5688

Инга Александровна Горячева, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: smoriarti@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6705-8553

AUTHORS INFO

***Gennady I. Nichiporuk**, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: nichiporuki120@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5569-7325; eLibrary SPIN: 3532-1203

Ivan V. Gaivoronskiy, doctor of medical sciences, professor; e-mail: i.v.gaivoronsky@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7232-6419; SCOPUS: 6603921732; eLibrary SPIN: 1898-3355

Maria G. Gaivoronskaya, doctor of medical sciences, associate professor; e-mail: solnushko12@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4992-9702; SCOPUS: 57028288500; eLibrary SPIN: 2357-5440

Maria P. Kirillova, candidate of biological sciences; e-mail: manatomy@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3922-8673; eLibrary SPIN: 2869-5688

Inga A. Goryacheva, candidate of medical sciences, associate professor; e-mail: smoriarti@yandex.ru; eLibrary SPIN: 6705-8553

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

УДК 61(091)

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107291>

ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И РАЗВИТИЯ СТАРЕЙШЕЙ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ КАФЕДРЫ И КЛИНИКИ РОССИИ

В.В. Хоминец, А.Л. Кудяшев

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Вопросы основания и развития научных школ, медицинских специальностей, кафедр и клиник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также их преемственности остаются до настоящего времени во многом дискуссионными. Вместе с тем их изучение представляется чрезвычайно интересным с точки зрения понимания глубинных процессов, лежащих в основе дифференциации фундаментальных разделов медицины, оформления новых направлений хирургии и их эволюции до состояния самостоятельных хирургических специальностей. Проанализирован ряд архивных документов, отчетов, исторических очерков, посвященных кафедрам десмургии и механургии, ортопедии, военно-полевой хирургии десмургии и ортопедии, ортопедии и травматологии, травматологии и ортопедии. Прослежены истоки формирования и этапы преобразования современной кафедры военной травматологии и ортопедии. Научная ортопедия в России зародилась в конце XVIII в. в недрах фундаментальных хирургических кафедр Императорской Медико-хирургической академии. 7 марта 1836 г. постановлением конференции академии произошло разделение кафедры хирургической клиники на кафедру общей и частной хирургии с теоретической окулистикой и кафедру оперативной хирургии и хирургической и окулистической клиники, десмургии и механургии и операции на трупках. 20 февраля 1888 г. в академии была основана самостоятельная кафедра десмургии и механургии. 24 марта (6 апреля по старому стилю) 1900 г. на основании приказа военного министра № 301 от 29 октября 1899 г. было вынесено решение конференции академии о создании ортопедической клиники, возглавляемой профессором Г.И. Турнером, а указанная дата вошла в историю как день рождения первой ортопедической кафедры и клиники России. С 21 августа 1924 г. по 8 августа 1931 г. она именовалась в кафедрой военно-полевой хирургии, десмургии и ортопедии (приказ № 205 от 9 августа 1924 г. по Военно-санитарному ведомству), а чтение этого предмета было поручено старшему ассистенту кафедры Э.Ю. Остен-Сакену, составившему соответствующие программы. С 8 августа 1931 г. кафедра и клиника вновь вернулись к своему прежнему названию — кафедра и клиника ортопедии, а профессор В.А. Оппель возглавил уже самостоятельную, созданную на основании Постановления революционного военного совета Союза Советских Социалистических Республик от 2 апреля 1931 г. кафедру военно-полевой хирургии. В 1955 г. кафедра ортопедии была переименована в кафедру ортопедии и травматологии (директива Главного штаба Сухопутных войск № ОСН 5/1367869 от 28 ноября 1955 г.), а в 1960 г. в связи с выраженной травматологической направленностью в учебной и клинической работе — в кафедру травматологии и ортопедии (директива начальника Тыла Министерства обороны Союза Советских Социалистических Республик № СТ/2/711247 от 4 июня 1960 г.). В 1974 г. произошло последнее переименование кафедры в кафедру военной травматологии и ортопедии (директива Штаба Тыла Вооруженных сил Союза Советских Социалистических Республик № 158/0267 от 15 февраля 1974 г.). На основе проведенного анализа представляется обоснованным предлагаемый читателям взгляд на предысторию зарождения, преемственность и развитие специальности «травматология и ортопедия» в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Ключевые слова: история медицины; кафедра и клиника военной травматологии и ортопедии; Императорская медико-хирургическая академия; Военно-медицинская академия; Г.И. Турнер; В.А. Оппель; И.Ф. Буш.

Как цитировать:

Хоминец В.В., Кудяшев А.Л. История создания и развития старейшей ортопедической кафедры и клиники России // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 431–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107291>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107291>

FOUNDATION AND DEVELOPMENT OF THE OLDEST ORTHOPEDIC DEPARTMENT AND CLINIC OF RUSSIA

V.V. Khominets, A.L. Kudyashev

Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: Issues of the foundation and development of scientific schools, medical specialties, departments, and clinics of the Military Medical Academy of S.M. Kirov, as well as their succession, remain largely debatable to this day. Moreover, their study appears to be extremely interesting when understanding the processes underlying the differentiation of the fundamental sections of medicine, formation of new areas of surgery, and their evolution to the state of independent surgical specialties. Several archival documents, reports, historical essays on the departments of desmurgy and mechanurgy, orthopedics, military field surgery, desmurgy and orthopedics, orthopedics and traumatology, and traumatology and orthopedics are analyzed. The origins of the formation and stages of transformation of the modern department of military traumatology and orthopedics are traced. Scientific orthopedics in Russia was started at the end of the 18th century in the bowels of the fundamental surgical departments of the Imperial Medical and Surgical Academy. On March 7, 1836, by the resolution of the conference of the Academy, the Department of Surgery was divided into the Department of General and Private Surgery with theoretical ophthalmics and the Department of Operative Surgery and Ophthalmics, Desmurgy and Mechanurgy, and Surgery on troupes. On February 20, 1888, an independent department of desmurgy and mechanurgy was established at the Academy. On March 24, 1900 (April 6, O.S.), based on Order No. 301 of the Minister of War of October 29, 1899, the Academy Conference decided to create the Orthopedic Clinic headed by Professor G.I. Turner, and the date mentioned went down in history as the birthday of the first orthopedic chair and clinic in Russia. From August 21, 1924, to August 8, 1931, it was renamed the Department of Military Field Surgery, Desmurgy and Orthopedics (Order no. 205 of August 9, 1924, by the Military Sanitary Department), and the reading of this subject was assigned to the senior assistant of the department E.Yu. Osten-Sacken who prepared the corresponding programs. From August 8, 1931, the department and the clinic reverted to their former name – the Department and Clinic of Orthopedics, and Professor V.A. Oppel headed already an independent, established based on the Decree of the Union of Soviet Socialist Republics Revolutionary Military Council of April 2, 1931, the Department of Military Field Surgery. In 1955, the Department of Orthopedics was renamed the Department of Orthopedics and Traumatology (Directive of the Chief of Staff of the Army No. OSN 5/1367869 of November 28, 1955), and in 1960, due to the pronounced traumatological orientation in educational and clinical work, to the Department of Traumatology and Orthopedics (Directive of the Chief of the Union of Soviet Socialist Republics Defense Ministry No. ST/2/711247 of June 4, 1960). In 1974 the department was renamed Military Traumatology and Orthopedics Department (Directive No. 158/0267 of the Headquarters of the Union of Soviet Socialist Republics Armed Forces Rear No. 158/0267 of February 15, 1974). Based on the analysis, it appears reasonable to offer readers a view of the prehistory of the origin, continuity, and development of the specialty “traumatology and orthopedics” at the Military Medical Academy of S.M. Kirov.

Keywords: history of medicine; military traumatology and orthopedics; Imperial Medical and Surgical Academy; Military Medical Academy; G.I. Turner; V.A. Oppel; I.F. Bush.

To cite this article:

Khominets VV, Kudyashev AL. Foundation and development of the oldest orthopedic department and clinic of Russia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):431–438. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma107291>

Received: 10.05.2022

Accepted: 04.06.2022

Published: 25.06.2022

Изучая многочисленные литературные источники, посвященные истории Военно-медицинской академии, невольно возникает философская мысль, что эволюция любой медицинской специальности, как и нашего представления об ее истории, во многом подобна спирали. С каждым ее новым витком мы изучаем прошлое под разными углами зрения, но неизменно через призму наших современных знаний и опыта. Мы читаем между строк, ищем новые грани хорошо известных исторических событий и периодов, пытаемся разобраться в причинах, побудивших наших предшественников создавать и развивать новые клинические и научные направления, и неизбежно размышляем над их трансформацией и преемственностью.

Огромный живой интерес коллектива кафедры и клиники военной травматологии и ортопедии вызвала статья «Старейшие хирургические кафедры Военно-медицинской академии: об истории и преемственности», опубликованная в журнале «Вестник Российской военно-медицинской академии» (Т. 23, № 4, 2021). В ней автором был представлен обоснованный глубоким анализом ряд архивных и литературных источников взгляд на историю и преемственность старейших академических хирургических кафедр. Анализ этой публикации, которая лишь вскользь коснулась предыстории создания и первых лет существования старейшей в нашей стране ортопедической кафедры и клиники — колыбели отечественной ортопедической науки, а вместе с ней и одной из самых старых и авторитетных хирургических научных и клинических школ России, побудила нас к подготовке предлагаемой вашему вниманию статьи.

Нами была прослежена история возникновения, становления и преобразования в стенах Военно-медицинской академии уникальной хирургической специальности — травматологии и ортопедии, развитие которой, в силу исторических обстоятельств, неразрывно связано с именем кафедры и клиники военной травматологии и ортопедии, которая готовится отметить свое 125-летие.

Научная ортопедия в России зародилась в конце XVIII в. в недрах фундаментальных хирургических кафедр Императорской Медико-хирургической академии. В материалах, подготовленных в 1898 г. к 100-летию юбилею академии, приват-доцент А.И. Кудряшов писал: «История кафедры десмургии и механургии академии так же стара, как и история кафедры хирургии, ибо первая с самого начала составила неотъемлемую часть второй, и преподавание десмургии находилось до последнего времени в руках преподавателей вообще» [1].

Основы обучения военных врачей искусству десмургии и механургии были заложены академиком Иваном Федоровичем Бушем — первым профессором хирургии академии. 17 сентября 1800 г. И.Ф. Буш в стенах старейшей хирургической кафедры — кафедры теоретической и практической хирургии прочитал свою первую лекцию, посвященную преподаванию хирургии [2–5], а уже

в 1804 г. им был выделен один час в неделю для специальных занятий по малой хирургии, на которых слушатели Медико-хирургической академии обучались технике применения бандажей [1, 6]. Частные вопросы десмургии и механургии были включены И.Ф. Бушем в свое руководство по хирургии для студентов академии, увидевшее свет в 1807 г. [7].

В 1824 г. в академии начался процесс реформирования преподавания хирургии [8]. По инициативе И.Ф. Буша для обучения студентов простейшим операциям, перевязкам, лечению переломов и вывихов, ознакомлению с различными устройствами для исправления деформаций тела была введена должность преподавателя-адъюнкта. На эту должность был назначен Христиан Христианович Саломон, а начиная с 1825 г., по указанию президента академии Якова Васильевича Виллие, произошло разделение курса хирургии между академиком И.Ф. Бушем и адъюнктом Х.Х. Саломоном. Последний начал преподавание вопросов десмургии и механургии студентам 3-го курса.

29 января 1829 г. высочайше утвержденным положением Кабинета министров в академии была создана вторая хирургическая кафедра, получившая название кафедры хирургической клиники, а возглавивший ее Х.Х. Саломон был утвержден в звании ординарного профессора [1, 6, 9, 10]. На него помимо практической работы было возложено преподавание на 3-м курсе учения о вывихах, переломах, машинах для исправления деформаций и бандажах. 15 сентября 1831 г. при кафедре хирургической клиники была учреждена должность адъюнкта, на которую был назначен Иван Васильевич Рклицкий, в обязанности которого было вменено преподавание студентам 3-го курса десмургии и механургии [1, 6]. 7 марта 1836 г. постановлением конференции академии произошло разделение кафедры хирургической клиники на кафедру общей и частной хирургии с теоретической окулистикой и кафедру оперативной хирургии и хирургической и окулистической клиники, десмургии и механургии и операции на трупях [10]. Последнюю возглавил профессор Х.Х. Саломон, а курс десмургии и механургии на ней продолжил преподавать адъюнкт И.В. Рклицкий. В 1844 г. им была составлена учебная программа, включавшая помимо определения сущности предмета ряд частных вопросов, касающихся десмургии и исправления деформаций при последствиях заболеваний и травм опорно-двигательного аппарата [1, 6, 11].

7 февраля 1848 г. на место адъюнкта И.В. Рклицкого был назначен Петр Юльевич Неммерт — ассистент созданной в 1841 г. кафедры госпитальной хирургии и хирургической и патологической анатомии, возглавляемой профессором Н.И. Пироговым. После увольнения Н.И. Пирогова (1856) П.Ю. Неммерт был назначен ординарным профессором госпитальной хирургической клиники и хирургической и патологической анатомии, продолжая преподавать и десмургию [1, 6, 11]. После смерти профессора П.Ю. Неммерта

курс десмургии и механургии в стенах кафедры оперативной хирургии и хирургической и окулистической клиники, десмургии и механургии и операции на трупах в разные годы преподавали Петр Саввич Платонов (1857–1858), Иван Васильевич Рклицкий (1858 — февраль 1860 г.), Максим Андреевич Фаворский (с февраля по июнь 1860 г.), Людвиг Андреевич Беккерс (1860–1862), Г.А. Водарский (1862–1863), а затем в течение 26 лет Иван Гаврилович Карпинский (1886–1889) [1, 6, 11].

В этот период И.Г. Карпинский заведовал также хирургическим музеем академии (1870–1889), где и проводилось преподавание предмета, а также занимал должность управляющего хирургическим инструментальным заводом (1867–1869). 16 декабря 1867 г. он был избран адъюнкт-профессором, а с 17 октября 1870 г. после открытия специальных курсов военно-полевой хирургии и хирургической анатомии, предназначенных для военных врачей, назначен при них преподавателем десмургии. Ему было поручено чтение: «...военным врачам два раза в неделю, частных лекций хирургической клиники и оперативной хирургии с упражнениями в хирургической и топографической анатомии» [1].

20 февраля 1888 г. И.Г. Карпинский был утвержден в ученом звании экстраординарного профессора (начальника кафедры) — эта дата вполне обоснованно считается днем основания кафедры десмургии и механургии академии. Для преподавания предмета вновь созданной кафедре, носившей теоретический характер с демонстрацией студентам повязок на фантомах, был придан хирургический музей с целью «...теоретического преподавания присоединенной к десмургии военно-полевой хирургии» [12].

Заслуга Ивана Гавриловича также состоит в том, что он создал первый, если можно так назвать, «карманный», вариант указаний по военно-полевой хирургии в виде «Описания самых необходимых повязок, употребляющихся при первом пособии на поле сражения», которое военному медику надлежало хранить в нагрудном кармане.



Рис. 1. Профессор Г.И. Турнер
Fig. 1. Professor H.I. Turner

С 16 сентября 1889 г. кафедру десмургии и механургии, а также хирургический музей академии возглавил профессор Евгений Васильевич Павлов. Среди принадлежащих ему многочисленных новаций, существенно изменивших содержание и преподавание предмета, особого внимания заслуживает начало преподавания десмургии и механургии на больных в соответствии с главным принципом обучения хирургии, сформулированным Н.И. Пироговым — «...профессор клиники <...> заставляет слушателей своих входить во все подробности у постели больного, учит делать экзамен болезни, словом, цель его показать методу распознавания и главный план лечения болезни в каждом индивидууме» [8]. Еще одной несомненной заслугой профессора Е.В. Павлова стало создание им нового курса «Военно-полевая хирургия» и чтение лекций с демонстрацией боевого оружия и анатомических препаратов с последствиями огнестрельных ранений [13]. Профессор Е.В. Павлов упорно добивался официального утверждения конференцией академии «...обязательного преподавания студентам особого курса военно-полевой хирургии» [1]. К сожалению, прекрасная новаторская идея замечательного ученого оказалась отвергнута.

После выхода профессора Е.В. Павлова в отставку конференцией академии был возбужден вопрос о ликвидации кафедры десмургии и механургии и распределении ее обязанностей среди других хирургических кафедр. Однако 18 марта 1895 г. конференция академии приняла решение сохранить кафедру и, в соответствии с новыми требованиями, расширить объем программы, добавив преподавание асептики, приборов ортопедии, массажа, военно-санитарного дела, а также организовать при одной из клиник академии ортопедическое отделение. С июля 1895 г. экстраординарным профессором при кафедре десмургии и механургии и заведующим хирургическим музеем академии был назначен приват-доцент Генрих Иванович Турнер (рис. 1).

Начиная с первых дней работы на кафедре Г.И. Турнер, понимая большое клиническое значение десмургии и механургии, отчетливо видел «... манящие горизонты...» новой самостоятельной дисциплины — ортопедии [14]. С разрешения конференции академии он изменил курс десмургии и механургии, придав ему более практическую направленность: впервые внедрил демонстрацию повязок и способов их наложения на добровольцах, студенты получили возможность участия в амбулаторных приемах, появились практические занятия, на которых отрабатывались методики остановки наружного кровотечения и другие приемы оказания первой помощи. Помимо этого, профессор Г.И. Турнер продолжил чтение лекций по десмургии прикомандированным военным врачам, изучавшим в стенах его кафедры военно-полевую хирургию [1, 6, 14].

24 марта (6 апреля по старому стилю) 1900 г. на основании приказа военного министра № 301 от 29 октября 1899 г. было вынесено решение конференции академии о создании ортопедической клиники, а указанная дата



Рис. 2. Здание новой ортопедической клиники Императорской Военно-медицинской академии, 1913
Fig. 2. Building of the new orthopedic clinic of the Imperial Military Medical Academy, 1913

вошла в историю как день рождения первой ортопедической клиники России. Одновременно с ее основанием кафедра десмургии и механургии была переименована в кафедру ортопедии [6].

С первых дней существования новой кафедры и клиники в ней начала проводиться активная учебная и лечебная работа. Существенное внимание стало уделяться вопросам ортопедии, а учение о перевязках и механургии стало разделом курса. Интенсивная клиническая работа в стационаре и амбулатории продемонстрировала необходимость расширения коечного фонда и штата, о чем профессор Г.И. Турнер неоднократно ходатайствовал перед руководством академии. Десятилетний юбилей молодая кафедра и клиника встретили значительными достижениями в работе, выполнив свыше 2600 операций, из которых 800 — под наркозом, 1173 рентгенологических исследования, пролечив в стационаре 876 пациентов и приняв амбулаторно свыше 10 тыс. больных [12].

Настойчивые хлопоты профессора Г.И. Турнера, направленные на расширение ортопедической клиники академии за счет постройки нового здания, увенчались успехом и завершились решением Главного инженерного управления от 1 и 21 сентября 1910 г. Для нового здания было намечено освободить площадь длиной 65 м по Боткинской улице и 40 м по Нижегородской [12].

Начатое в 1911 г. возведение нового здания ортопедической клиники академии, ставшего гнездом для многочисленных воспитанников школы Г.И. Турнера и колыбелью российской ортопедии, было проведено с использованием всех передовых достижений строительства того времени и завершено в 1913 г. (рис. 2).

Его ввод в эксплуатацию, а также использование в учебных целях Мариинского приюта увечных значительно расширили возможности преподавания предмета и лечения пациентов.

Отдельной трудной вехой в истории молодой кафедры стал период социальных потрясений октября 1917 г. и последующей Гражданской войны. Отметим лишь один факт:

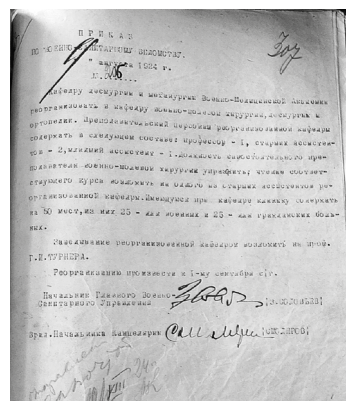


Рис. 3. Приказ № 205 от 9 августа 1924 г. по Военно-санитарному ведомству
Fig. 3. Order No. 205 of August 09, 1924, by the Military Sanitary Department

в тяжелых зимних условиях Петрограда, при тотальной нехватке топлива для обогрева помещений академии в здании кафедры и клиники ортопедии нашли приют кафедры гинекологии и акушерства, глазных болезней и Стоматологический институт, а также растения кафедры ботаники [15].

В 1924 г. по решению совета академии кафедре ортопедии было предписано преподавание военно-полевой хирургии. Поэтому с 21 августа 1924 г. по 8 августа 1931 г. кафедра была переименована в кафедру военно-полевой хирургии, десмургии и ортопедии (приказ № 205 от 9 августа 1924 г. по Военно-санитарному ведомству) (рис. 3), а чтение этого предмета было поручено старшему ассистенту кафедры Э.Ю. Остен-Сакену, составившему соответствующие программы¹.

В этот время клиника начала регулярно принимать urgentных травматологических пациентов, а Э.Ю. Остен-Сакеном были подготовлены «Конспект лекций по военно-полевой хирургии» (1925 г.), «Краткий курс военно-полевой хирургии» (1-е издание в 1928 г., 2-е в 1930 г.),

Этот период был отмечен значительными достижениями в развитии ортопедической клиники. В 1924 г. по решению совета академии кафедре ортопедии было предписано преподавание военно-полевой хирургии. Поэтому с 21 августа 1924 г. по 8 августа 1931 г. кафедра была переименована в кафедру военно-полевой хирургии, десмургии и ортопедии (приказ № 205 от 9 августа 1924 г. по Военно-санитарному ведомству) (рис. 3), а чтение этого предмета было поручено старшему ассистенту кафедры Э.Ю. Остен-Сакену, составившему соответствующие программы¹.

¹ Приказ по Военно-санитарному ведомству от 09.08.1924 № 205.

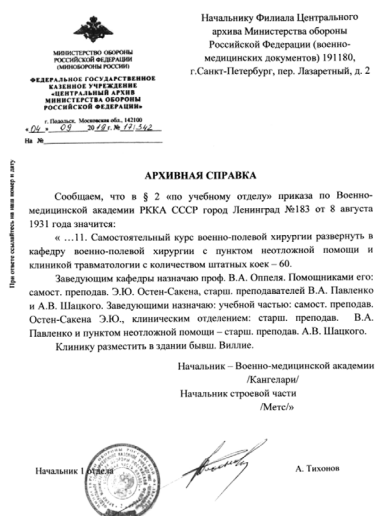


Рис. 4. Архивная справка о содержании приказа по Военно-медицинской академии Рабоче-крестьянской Красной армии (РККА) СССР № 183 от 8 августа 1931 г.

Fig. 4. Archival letter of verification about the content of the order of the Military Medical Academy of the Workers' and Peasants' Red Army (WPRA) of the USSR No. 183 dated August 8, 1931.

а в 1932 г. — «Руководство по военно-полевой хирургии», предназначенные для слушателей академии, обучавшихся с 1921 г. в течение 4 лет [16, 17]. Также преподаванием курса военно-полевой хирургии в стенах кафедры занимался ответственный самостоятельный преподаватель Роман Романович Вреден².

С 8 августа 1931 г. кафедра и клиника вновь вернулись к своему прежнему названию — кафедра и клиника ортопедии, а профессор В.А. Оппель возглавил уже самостоятельную, созданную на основании Постановления революционного военного совета Союза Советских Социалистических Республик (СССР) от 2 апреля 1931 г. кафедру военно-полевой хирургии (рис. 4) [18]. Самостоятельный преподаватель Э.Ю. Остен-Сакен был назначен помощником профессора В.А. Опделя — заведующим учебной части³.

В этом же году правительство СССР, ценя заслуги профессора Г.И. Турнера перед Родиной, постановило присвоить кафедре и клинике ортопедии академии имя ее основателя, а самому Генриху Ивановичу — звание заслуженного деятеля науки [6]. Пять лет спустя приказом начальника академии имени профессора Г.И. Турнера было увековечено мраморной доской, на которой золотыми буквами выбиты особенно важные даты из жизни кафедры.

С 1934/1935 учебного года 5-летний срок обучения в академии был восстановлен и, согласно постановлению совета академии, в программу преподавания ортопедии были внесены изменения: увеличено количество учебных часов, введены разделы о лечении переломов костей, внедрено обучение наложению гипсовых повязок и шин, а курс десмургии по ходатайству профессора

С.С. Гирголава передан кафедре общей хирургии [6].

Деятельность кафедры и клиники конца 30-х — начала 40-х гг. прошлого века была закономерно подчинена оборонной тематике, а профессором Г.И. Турнером принимались многочисленные попытки увеличить число учебных часов по ортопедии с целью полноценной подготовки военных травматологов, способных организовать лечение раненых.

Подводя краткий итог его плодотворной деятельности в Военно-медицинской академии, можно утверждать, что в стенах возглавляемой профессором Г.И. Турнером кафедры ортопедии как наука выросла и оформилась до размеров крупной хирургической дисциплины [6]. Специальность «травматология и ортопедия» официально была утверждена в нашей стране на 22-м Всесоюзном съезде хирургов в 1932 г. [19].

После смерти Г.И. Турнера 21 июля 1941 г. кафедру возглавил профессор Сергей Абрамович Новотельнов, утвержденный в этой должности Главным военно-санитарным управлением в феврале 1942 г. Во время Великой Отечественной войны, находясь в эвакуации в г. Самарканде, перегруженный интенсивной учебной работой на базе эвакуогоспиталей, преподавательский состав кафедры осуществлял подготовку будущих военных врачей в интересах теории и практики лечения огнестрельных ранений опорно-двигательной системы (54 учебных часа). В это же время в условиях блокадного Ленинграда в стенах клиники при непосредственном участии ее сотрудников был развернут военный госпиталь на 300 коек. Уже в те годы профессором С.А. Новотельновым был поставлен вопрос о введении специализированного курса обучения (1–2 года) врачей-ортопедов. Это предложение было впервые реализовано в 1945/1946 гг. путем создания на I факультете академии группы специалистов-ортопедов с двухгодичным сроком обучения, для которых была разработана специальная учебная программа [6].

В сентябре 1951 г. в связи с назначением генерал-майора медицинской службы С.А. Новотельнова на должность консультанта ученого совета академии начальником кафедры ортопедии стал полковник медицинской службы Иван Леонтьевич Крупко. Следует отметить, что, начиная с 1949 г., в Главном военно-медицинском управлении Министерства обороны (МО) СССР под предлогом уменьшения многопредметности преподавания обсуждался вопрос ликвидации кафедры ортопедии. В 1952 г. без обсуждения на ученом совете академии было принято соответствующее решение, а курс ортопедии и травматологии должен был преподаваться при кафедре военно-полевой хирургии. Благодаря усилиям профессора И.Л. Крупко руководству академии была доказана важность для военного врача преподаваемых на кафедре вопросов травматологии и ортопедии, и это решение не состоялось.

Период руководства кафедрой и клиникой профессора И.Л. Крупко характеризовался выраженным развитием травматологического направления специальности,

² Приказ по Военно-санитарному ведомству от 03.12.1924 № 351.

³ Приказ по Военно-медицинской академии РККА СССР от 08.08.1931 № 183.

сопровождаясь активизацией работы клиники и интенсификацией преподавания этого раздела двуединой специальности в стенах кафедры ортопедии. Именно в этот период было принято решение об обязательном обучении слушателей хирургического профиля основам травматологии [11].

В 1955 г. кафедра ортопедии была переименована в кафедру ортопедии и травматологии (директива Главного штаба Сухопутных войск № ОСН 5/1367869 от 28 ноября 1955 г.). В том же году после переезда кафедры военно-полевой хирургии два верхних этажа здания клиники Г.И. Турнера были переданы кафедре общей хирургии (приказ № 352 от 9 июля 1955 г.), а в 1958 г., после передислокации кафедры общей хирургии на территорию бывшей Военно-морской медицинской академии, кафедра и клиника ортопедии и травматологии получила возможность полностью занять свое историческое здание.

В 1960 г. в связи с выраженной травматологической направленностью в учебной и клинической работе кафедра была переименована в кафедру травматологии и ортопедии (директива начальника Тыла МО СССР № СТ/2/711247 от 4 июня 1960 г.). В это время научный потенциал кафедры пополнили докторские диссертации С.С. Ткаченко (1963), А.В. Воронцова (1964), В.М. Демьянова (1965), М.Н. Фаршатова (1966), П.П. Жукова (1968), С.И. Кравченко (1969).

С 1969 г., после выхода в отставку по возрасту профессора И.Л. Крупко, кафедру возглавил профессор Сергей Степанович Ткаченко, главной заслугой которого неоспоримо является создание травматологической службы Вооруженных сил (ВС) СССР. Введение штатных должностей главных травматологов в видах ВС, в округах, флотах и в группах войск, появление в военных госпиталях травматологических отделений потребовали от коллектива кафедры серьезных изменений в учебном процессе.

Начиная с 1973 г. на I факультете была введена группа травматологов с 2-годовичным обучением, предполагавшим подготовку хирургов-травматологов широкого профиля. В расширившиеся учебные планы факультетов подготовки

врачей включены разделы профилактики травматизма и лечения раненых в конечности. В 1980-е годы созданы специализированные циклы усовершенствования для травматологов-ортопедов военных госпиталей, врачей военных санаториев и военных врачей, направляемых в Афганистан.

Эти события стали предпосылкой к последней в истории турнеровской кафедры смене названия. В 1974 г. она была переименована в кафедру военной травматологии и ортопедии, что полностью отражало содержание ее учебной, научной и клинической работы (директива Штаба Тыла ВС СССР № 158/0267 от 15 февраля 1974 г.).

После выхода в отставку профессора С.С. Ткаченко кафедру военной травматологии и ортопедии последовательно возглавляли профессор Виталий Сергеевич Дедушкин (1989–1995), профессор Владимир Михайлович Шаповалов (1995–2014.) и профессор Владимир Васильевич Хоминец (2014 г. по настоящее время). Каждый из них внес свою лепту в развитие военной травматологии и ортопедии как специальности в целом, а также в совершенствование учебного процесса для всех категорий обучающихся, неуклонно следуя завету профессора Г.И. Турнера: «...все, что имеет практическое или теоретическое значение для укрепления мощи армии, передавать своим ученикам в первую очередь...» [15]. Детальный анализ вклада кафедры в образование и науку и дальнейшее развитие научной школы профессора Г.И. Турнера описаны в ряде публикаций и не требуют представления в настоящей статье.

Завершая предлагаемый вниманию читателя краткий экскурс в историю развития и преобразований дисциплины «травматология и ортопедия» в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также возвращаясь к вопросу преемственности кафедр, считаем необходимым показать эволюцию нашей специальности, про которую профессор Г.И. Турнер писал: «...неразрывно связанная с вырастившей нас хирургией. Под кровом материнского дерева мы будем работать рука об руку, но доверие к нашим специальным знаниям отведет достаточно работы на нашу долю...» [20].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кудряшов А.И. Исторический очерк кафедры десмургии и механургии при Императорской военно-медицинской академии (бывшей Медико-хирургической) 1798–1898 гг. Санкт-Петербург, 1898. 127 с.
2. Российская военно-медицинская академия (1798–1998) / под ред. Ю.Л. Шевченко. Санкт-Петербург: ВМА, 1998. 728 с.
3. Военно-медицинская академия (1798–2008) / под ред. А.Б. Белевитина. Изд. 2-е, доп. Санкт-Петербург: ВМА, 2008. 896 с.
4. Котив Б.Н., Косачев И.Д. Кафедра общей хирургии с клиникой имени И.Ф. Буша Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (исторические заметки к 220-летию со дня основания) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № 3. С. 3–9. DOI: 10.17816/rmmar64924
5. Гончаров П.П. Очерки истории Военно-медицинской академии в послеоктябрьский период. Ленинград, 1968. 358 с.
6. Писарницкий Я.М. Исторический очерк кафедры ортопедии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: дис. ... канд. мед. наук. Ленинград, 1949. 428 с.
7. Буш И.Ф. Руководство к преподаванию хирургии. Т. 1–3. Санкт-Петербург, 1807. 331 с.
8. Овчинников Д.В. Старейшие хирургические кафедры Военно-медицинской академии: об истории и преемственности // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 323–332. DOI: 10.17816/brmma77961
9. История Императорской военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет. 1798–1898 / под ред. Н.П. Ивановского. Санкт-Петербург, 1898. С. 4, 15, 336, 828.
10. Ландшевский А.А. Исторический очерк кафедры академической хирургической клиники Императорской Военно-медицинской (бывшей Императорской Медико-хирургической) академии

(1798–1898 гг.): дис. ... д-ра мед. наук. Санкт-Петербург, 1898. 286 с.

11. Ткаченко С.С., Шаповалов В.М., Гайдуков В.М. Кафедра и клиника военной травматологии и ортопедии: к столетию основания. Санкт-Петербург: Наука, 2000. 323 с.

12. Турнер Г.И. Ортопедическая клиника ВМА 1900–1913. Санкт-Петербург, 1913. 43 с.

13. Писарницкий Я.М. Исторический очерк кафедры ортопедии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: дис. ... канд. мед. наук. Приложение № 7: Программа по десмургии и механике, составленная профессором Павловым для военных врачей в 1891 г. Ленинград, 1949. С. 87–92.

14. Турнер Г.И. Автобиографический этюд // Новый хирургический архив. 1931. № 23. С. 3–4.

15. Турнер Г.И. Деятельность кафедры военно-полевой хирургии, ортопедии и десмургии. Военно-медицинская академия.

Научно-исследовательская деятельность с 1918 по 1928 г. Москва, 1929. С. 226–237.

16. Остен-Сакен Э.Ю. Краткий курс военно-полевой хирургии. Ленинград, 1928. 37 с.

17. Остен-Сакен Э.Ю. Краткий курс военно-полевой хирургии. Ленинград, 1930. 42 с.

18. Крюков Е.В., Костюченко О.М., Овчинникова М.Б., Бобылев В.А. Московская госпитальная школа — родоначальница военно-медицинского образования в России // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 6. С. 71–77. DOI: 10.17816/RMMJ73742

19. Шаповалов В.М., Грицанов А.И. Вклад ученых и воспитанников Военно-медицинской академии в становление и развитие отечественно травматологии и ортопедии. Санкт-Петербург: ВМА. 2004. 48 с.

20. Турнер Г.И. Избранные произведения / под ред. Д.А. Новожилова. Ленинград, 1958. 218 с.

REFERENCES

1. Kudryashov AI. *Istoricheskii ocherk kafedry desmurgii i mekhanurgii pri Imperatorskoi voenno-meditsinskoi akademii (byvshei Mediko-khirurgicheskoi) 1798–1898 gg.* Saint Petersburg; 1898. 127 p. (In Russ.).

2. Shevchenko YuL, editor. *Rossiiskaya voenno-meditsinskaya akademiya (1798–1998).* Saint Petersburg: RMMA; 1998. 728 p. (In Russ.).

3. Belevitin AB, editor. *Voenno-meditsinskaya akademiya (1798–2008). 2th edition.* Saint Petersburg: RMMA; 2008. 896 p. (In Russ.).

4. Kotiv BN, Kosachev ID. General surgery department with the I.F. Bush clinic of the SM Kirov Military Medical Academy (historical notes to the 220th anniversary of the foundation). *Russian Military Medical Academy Reports.* 2020;39(3):3–9. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmar64924

5. Goncharov PP. *Ocherki istorii Voenno-meditsinskoi akademii v posleoktyabr'skii period.* Leningrad; 1968. 358 p. (In Russ.).

6. Pisarnitskii YaM. *Istoricheskii ocherk kafedry ortopedii Voenno-meditsinskoi akademii im. SM Kirova* [dissertation]. Leningrad; 1949. 428 p. (In Russ.).

7. Bush IF. *Rukovodstvo k prepodavaniiu khirurgii. Vol. 1–3.* Saint Petersburg, 1807. 331 p. (In Russ.).

8. Ovchinnikov DV. The oldest surgical departments of the Military Medical Academy history and continuity. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2021;23(4):323–332. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma77961

9. Ivanovskii NP, editor. *Istoriya Imperatorskoi voenno-meditsinskoi (byvshei Mediko-khirurgicheskoi) akademii za sto let. 1798–1898.* Saint Petersburg; 1898. P. 4, 15, 336, 828. (In Russ.).

10. Landshevskii AA. *Istoricheskii ocherk kafedry akademicheskoi khirurgicheskoi kliniki Imperatorskoi voenno-meditsinskoi (byvshei Imperatorskoi mediko-khirurgicheskoi) akademii (1798–1898 gg.)* [dissertation]. Saint Petersburg; 1898. 286 p. (In Russ.).

11. Tkachenko SS, Shapovalov VM, Gaidukov VM. *Kafedra i klinika voennoi travmatologii i ortopedii: k stoletiyu osnovaniya.* Saint Petersburg: Nauka; 2000. 323 p. (In Russ.).

12. Turner GI. *Ortopedicheskaya klinika VMA 1900–1913.* Saint Petersburg; 1913. 43 p. (In Russ.).

13. Pisarnitskii YaM. *Istoricheskii ocherk kafedry ortopedii Voenno-meditsinskoi akademii im. SM Kirova* [dissertation]. Supplement № 7: *Programma po desmurgii i mekhanurgii, sostavlenaya professorom Pavlovym dlya voennykh vrachei v 1891 g.* Leningrad; 1949. P. 87–92. (In Russ.).

14. Turner GI. *Avtobiograficheskii ehtyud. Novyi khirurgicheskii arkhiv.* 1931;23:3–4. (In Russ.).

15. Turner GI. *Deyatel'nost' kafedry voenno-polevoi khirurgii, ortopedii i desmurgii. Voenno-meditsinskaya akademiya. Nauchno-issledovatel'skaya deyatel'nost' s 1918 po 1928 g.* Moscow; 1929. P. 226–237; (In Russ.).

16. Osten-Saken EhYu. *Kratkii kurs voenno-polevoi khirurgii.* Leningrad, 1928. 37 p. (In Russ.).

17. Osten-Saken EhYu. *Kratkii kurs voenno-polevoi khirurgii.* Leningrad; 1930. 42 p. (In Russ.).

18. Kryukov EV, Kostyuchenko OM, Ovchinnikova MB, Bobylev VA. Moscow hospital school — a pioner of military-medical education in Russia. *Russian Military Medical Journal.* 2016;337(6):71–77. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ73742

19. Shapovalov VM, Gritsanov AI. *Vklad uchenykh i vospitannikov Voenno-meditsinskoi akademii v stanovlenie i razvitie otechestvenno travmatologii i ortopedii.* Saint Petersburg: RMMA; 2004. 48 p. (In Russ.).

20. Turner GI. *Izbrannye proizvedeniya.* Novozhilov DA, editor. Leningrad; 1958. 218 p. (In Russ.).

ОБ АВТОРАХ

*Алексей Леонидович Кудяшев, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: a.kudyashev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8561-2289; eLibrary SPIN: 6138-0950

Владимир Васильевич Хоминетц, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: khominets_62@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9391-3316; eLibrary SPIN: 5174-4433

AUTHORS INFO

*Alexey L. Kudyashev, doctor of medical sciences, docent; e-mail: a.kudyashev@gmail.com; ORCID: 0000-0002-8561-2289; eLibrary SPIN: 6138-0950

Vladimir V. Khominets, doctor of medical sciences, professor; e-mail: khominets_62@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9391-3316; eLibrary SPIN: 5174-4433

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106315>

THE ORIGIN OF THE MILITARY MEDICAL ACADEMY (DEDICATED TO THE 350TH ANNIVERSARY OF PETER THE GREAT)

D.V. Ovchinnikov¹, E.V. Kryukov¹, A.Ya. Fisun², V.O. Samoilov¹, E.V. Ivchenko¹, N.V. Milasheva³

¹ Military Medical Academy of S.M. Kirov, Saint Petersburg, Russia

² Branch of the Military Medical Academy, Moscow, Russia

³ State Hermitage Museum, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: In 2019, under the initiative of corresponding members of the Russian Academy of Sciences A.Ya. Fisun and V.O. Samoilov, in preparation for the celebration of the 350th anniversary of Peter the Great, a commission was established at the Military Medical Academy to determine the date of its founding and to establish the role of the emperor in this event. The reason for this decision was a debate about the age of the academy, which has endured for more than a century. The absence of a legislative act on the establishment of the academy prevents an uncontroversial decision from being made on this issue. The conditionality of the selection of Paul I's decree of December 18, 1798 on the construction of hospital buildings became acute when the Russian State Navy Archive discovered information about a similar decree of Catherine II of April 29, 1796 on the construction of the same buildings. The collection of identified and published documents accumulated over the past 20 years allows us to state with complete certainty that the hospital schools in Saint Petersburg have been in operation practically since the very founding of the city, having been created approximately simultaneously with the famous Moscow hospital school of Nicolaas Bidloo. In 1715 the Emperor Peter the Great completed the construction of Saint Petersburg hospital schools, teachers were allocated to available pupils, and the educational and material foundation was laid in the form of two base hospitals. The assistants and advocates for these ideas of Peter the Great were the archiaters R.K. Erskine and I.L. Blumentrost. The emperor did not live to witness the final work, and the construction of buildings was completed after his death; only during the reign of Anna Ioannovna was the staff (1733) approved by the archiatrist J.H. Rieger and the uniform procedure of preparation (1735) by archiatrist J.B. von Fischer. The activities of P.Z. Kondoidi in the reign of Elizabeth Petrovna brought teaching to a new level, provided an influx of teaching staff, and expanded the list of disciplines. Under Catherine II, the schools were merged into the Main Medical College. The completion of the transformation of schools into an academy in the reign of Paul I is associated with the name of Count A.I. Vasiliev, thanks to whom, on February 12, 1799, the oldest medical school in Russia became an academy.

Keywords: Peter I; hospital schools; medical education; Military Medical Academy; Anna Ioannovna; Catherine II; Paul I; R.K. Erskine; I.B. Fisher; P.Z. Kondoidi; Count A.I. Vasiliev.

Ovchinnikov DV, Kryukov EV, Fisun AY, Samoilov VO, Ivchenko EV, Milasheva NV. The origin of the Military Medical Academy (dedicated to the 350th anniversary of Peter the Great). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):439–450. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106315>

Received: 15.04.2022

Accepted: 04.06.2022

Published: 25.06.2022

УДК 614.2

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106315>

У ИСТОКОВ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ (ПОСВЯЩАЕТСЯ 350-ЛЕТИЮ ИМПЕРАТОРА ПЕТРА ВЕЛИКОГО)

Д.В. Овчинников¹, Е.В. Крюков¹, А.Я. Фисун², В.О. Самойлов¹, Е.В. Ивченко¹, Н.В. Милашева³¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия² Филиал Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Москва, Россия³ Государственный Эрмитаж, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В 2019 г. по инициативе членов-корреспондентов Российской академии наук А.Я. Фисун и В.О. Самойлова в рамках подготовки к празднованию 350-летия Петра Великого в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова была создана комиссия для определения даты ее основания и установления роли императора в этом событии. Фоном для такого решения стала длящаяся более века дискуссия о возрасте академии. Отсутствие законодательного акта об учреждении вуза не позволяет поставить точку в данном вопросе, приняв неоспоримое решение. Условность выбора указа Павла I от 18 декабря 1798 г. о строительстве госпитальных зданий проявилась со всей остротой, когда в Российском государственном архиве Военно-морского флота была обнаружена информация об аналогичном указе Екатерины II от 29 апреля 1796 г. о постройке тех же зданий. Накопленный за последние 20 лет массив выявленных и опубликованных документов позволяет с полной уверенностью утверждать, что госпитальные школы в Санкт-Петербурге работали практически с самого основания города, будучи созданы примерно одновременно со знаменитой московской школой Н.Л. Бидлоо. 1715 г. стал тем этапом, когда император Петр Великий завершил создание санкт-петербургских госпитальных школ — к имеющимся ученикам были определены педагоги и заложена учебно-материальная база в виде двух генеральных госпиталей. Помощниками и проводниками этих идей Петра были архиатры Р.К. Эрскин и И.Л. Блюментрост. Сам император при жизни не застал финал своей работы, и постройка зданий завершилась после его смерти, только в царствование Анны Иоанновны были утверждены штаты (1733) архиатром И.-Х. Ригером и единый порядок подготовки (1735) архиатром И.Б. фон Фишером. Деятельность П.З. Кондоиди в царствование Елизаветы Петровны позволила вывести обучение на новый уровень, обеспечить приток педагогических кадров и расширение перечня дисциплин. При Екатерине II школы объединены в Главное врачебное училище. Завершение преобразования школ в академию в царствование Павла I связано с именем графа А.И. Васильева, благодаря которому с 12 февраля 1799 г. старейший медицинский вуз России стал академией.

Ключевые слова: Петр I; госпитальные школы; медицинское образование; Военно-медицинская академия; Анна Иоанновна; Екатерина II; Павел I; Р.К. Эрскин; И.Б. Фишер; П.З. Кондоиди; граф А.И. Васильев.

Как цитировать:

Овчинников Д.В., Крюков Е.В., Фисун А.Я., Самойлов В.О., Ивченко Е.В., Милашева Н.В. У истоков Военно-медицинской академии (посвящается 350-летию императора Петра Великого) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 439–450. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma106315>

On May 30 (June 9, Gregorian calendar), 1672, the future Emperor Peter the Great was born in Moscow. At the age of 10, he was enthroned along with his older brother Ivan under the regency of his sister Sofya Alekseevna. By the end of the 1680s, clashes began between Peter and Sofya, who aspired to autocracy. In August 1689, having received news that Sofya was preparing a palace coup, Peter hastily left the village of Preobrazhenskoye near Moscow for the Trinity-Sergius Monastery (now Sergiev Posad), where troops loyal to him and his supporters arrived. Armed detachments of noblemen, gathered by Peter's staffettes, surrounded Moscow. Sofya was dismissed from power and imprisoned in the Novodevichi Convent, whereas her close associates were exiled or executed. After the death of Ivan Alekseevich (1696), Peter became an autocratic tsar (Fig. 1).

After his accession to the Russian throne, to improve his knowledge in the sciences and arts necessary for state reforms, Peter Alekseevich went on March 9, 1697, to foreign lands within the retinue of the Great Russian Embassy under the name of Peter Mikhailov, a subaltern officer of the Preobrazhensky Regiment. Having familiarized himself with European experience, on August 25, 1698, Peter I returned to Moscow.

Peter I implemented major reforms aimed at overcoming the backwardness of Russia compared to the advanced countries of Europe and the effective use of its huge human and natural resources. His transformations were a historically natural phenomenon because of the previous internal development of Russia and the complications of its international position. During this period, a fundamentally new era began in the history of Russian development. The reforming activity of Peter took place in an acrimonious struggle with the existing political and state machinery. Already the first, initially superficial, attempts at transformation caused dissatisfaction and resistance from the higher boyardom and clergy. The transformations influenced all aspects of public life; thus, a regular army and navy were created, a reform of the state administration system was performed, and industries, education, and science were created.

The first attempt to create a medical education system was made by Tsar Alexei Mikhailovich in the XVII century. In 1654, during a deadly plague epidemic that spread from Kazan to Chernigov and from Astrakhan to Novgorod, and the war with Poland, the first medical school was opened under the Aptekarsky Prikaz to train military doctors from archers, archer children, and various ranks of people. The school taught the basics of anatomy, physiology, surgery, therapy, pharmacology, "signs of sickness" (symptomatology), etc. Graduates became doctors in the regiments "for the treatment of military people." The educational process organization of the school had imperfections; however, when compared with later schools of the first third of the XVIII century, for example, the medical



Fig. 1. Peter the Great, Emperor of Russia. Painter J. P. Delaroche. Hamburg Art Gallery

Рис. 1. Петр I Великий, император России. Худ. П. Деларош. Художественная галерея Гамбурга

school of the Moscow hospital, no fundamental changes were observed for nearly a century; only the existing basic disciplines began to be taught by professors. Traditionally, the school, having trained more than a hundred healers, was closed. However, there are opinions that the school existed for more than half a century and served as a prototype of a hospital school in Moscow's Lefortovo [1–4].

At the beginning of the XVIII century, Russia was the only European country that had no universities or other higher educational or medical institutions (except for the Slavic-Greek-Latin Academy founded in 1687); thus, the creation of a national education system as one of the guarantors of national security remained a concern of Peter I.

Several doctors are required in the army, navy, and population as a whole. The problem of training doctors started to be solved in Russia in the XVIII century by creating hospital schools, which were the first higher medical schools in Russia, the likes of which did not exist in any country at that time. The first element in the reforms was the foundation of the Moscow hospital and the medical school under it, under the supervision of the ordinary physician, N.L. Bidloo. The decree of Peter I, signed on May 25, 1706, prescribed that "beyond the Yauza River opposite the German Quarter in a decent place ... a hospital must be build", where "sick patients can be treated and doctors can be trained". In the next year, 1707, according to the plan drawn up by Bidloo, a two-story wooden hospital building was constructed, overarched with an allegorical figure of Mercy [3, 5–9]. According to Chistovich, the archiaters did not attach any importance to this small hospital with a small school [5].

In hospital schools, the principles of education in European universities were completely abandoned, which retained medieval features, namely, book-verbal learning,

memorization of texts, and “disputes” on them. Having initially excluded the opposition of doctors to surgeons, Russian medical education was oriented on practice. The advanced universities of Europe achieved this by the end of the XVII century, when surgery became a prestigious field of medicine, and the requirements for teaching increased. The preparation of medicines was introduced into the duties of students in hospital schools. The “*matter medica*” was also taught in large volumes; this was a course that included pharmacognosy, pharmacology, pharmacy, and later botany. Classes in these disciplines were held in hospital wards and botanical gardens. Meanwhile, the problem of the development of medicine in the XVIII century remained systemic.

According to Zmeev, “In fairness, in comparison with the previous century, we can call the XVII century the heyday of our medical practice (with the Dutch); then throughout the XVIII century, it was at a freezing point (with the Germans). Compare the medical school of 1668 with Godzeny (pharmacist), Grammann (clinician), Balzir (surgeon), Gaden (anatomist), and the same medical faculty in Moscow in 1796 with Frese, Peken, Hildebrandt, and Mukhin (the same subjects) and not a man more” [10].

In 1702, after the siege, the Swedish fortress Noteburg (Schlüsselburg), to which Peter I attached great importance, was occupied by Russian troops. The assault and capture of the Nyenschanz fortress at the Okhta confluence with the Neva River on May 13, 1703, became the most important historical event for Russia. After the capture of the fortress, a meeting of the military council decided to build a new fortress downstream of the Neva from Nyenschantz, on the island of Lust-Elant (Veselay Island, Zayachiy Island). On May 27, 1703, “the fortress was founded and named St. Petersburg”; thus, Russia obtained access to the Baltic Sea. On November 5 (16), 1704, the Admiralty was founded in St. Petersburg, and its plan was drawn up by Peter I himself. It was a one-story П-shaped building, the courtyard was surrounded by an internal canal, and in the courtyard, there were boathouses for the construction of sailing ships. In the daily journal of the sovereign, it was written on this day: “The Admiralty House was laid, and we were in the tavern and had fun, the length was 200 sazhen (426 m), the width was 10 sazhen (21.3 m)” [11].

Bidloo, who was invited as a physician in ordinary to Peter I in 1702, wrote to Knyaz A.D. Menshikov on July 3, 1704:

“... I thought that it would be convenient to arrange such a hospital here, according to your Excellency. And if His Royal Majesty deigns to establish such a house here, then it would be a convenient place for that to be here on an island not far from the Meerova powder mill, which they say is now being sold or to the Sovereign” [12, 13].

The letter refers to a project for the construction of a hospital in St. Petersburg, on Vasilevsky Island, or

in another area. War veterans with disability and those ineligible for military duty were sent to Novgorod, Moscow, and other places, whereas the rest were tried to be treated in St. Petersburg so they would return to duty.

In 1706, in the wooden barracks at the Admiralty in St. Petersburg, a naval hospital was organized under the supervision of the senior physician of the Baltic Fleet, J. Govi (approximately 1660–1743), about which he wrote in 1711 to Admiral General F.M. Apraksin:

“... from the past 706, I was taken by His Great Sovereign to serve in the navy as a senior healer and work at the fleet and other campaigns at the Main Hospital as a senior doctor and serve in the His Sovereign’s unit dutifully and desirably... and to this day... I have no command over myself, except for your Excellency.”

It can be assumed that later, with the commissioning of a new hospital complex on the Vyborg side, the Marine Hospital was transferred there. Architect D. Trezzini also wrote about the transfer of sick naval servants to a new stone building in his report in December 1723; however, where the patients were transferred from was not specified [12, 14].

In general, the period from 1706 to 1707 was rich in significant events for medicine and medical education, that is, a hospital with a medical school was established in Moscow, a hospital was created in the Admiralty, where there were medical students, and R.K. Erskine¹, who became a faithful advocate of Peter’s ideas in matters of medicine and medical education, was appointed archiater and head of the Aptekarsky Prikaz.

During the Northern War, in addition to objective historical reasons, the constant shortage of medical personnel and the lack of necessary medical care significantly increased the loss of personnel assets of the Russian army and navy.

On August 2, 1710, Pankratiy Sumarokov, a scrivener with a key, was given a decree to stay permanently “for supervision and charity of various regiments with sick soldiers who were under the jurisdiction of Lieutenant Colonel Ostrovsky”. A “cruel fine” could be imposed for negligence [17]. P.I. Ostrovsky commanded a regiment of the St. Petersburg garrison and was a participant in military operations and a heroic defender of Kotlin Island.

The exact location of this hospital (infirmary) was not indicated in the document. In 1711, according to a traveler, on the Finnish side, where the right arm departs from the Neva, there were two large wooden hospitals for soldiers [18]. By 1720, the hospital already consisted of 18 hospital barracks, and in 1726, this military land hospital, located on the Malaya Neva (now Bolshaya Nevka) near the Karpovka River on St. Petersburg Island, was transferred by royal decree to the Vyborg side in a new hospital complex [19].

¹ Regarding R.K. Erskine, there are other opinions, and a more detailed analysis is presented in [15, 16].

On April 10, 1713, the senior physician J. Govi was given a nominal decree and an order from Count F.M. Apraksin:

"The senior physician of the Navy, Jan Govi, is in charge of the infirmary and the doctors who were now in charge of the infirmary at the Admiralty, namely Anthony Ravinel, Jan Lude [Lade], the apprentice Jan Volfov [Wolf] and medical students" [19].

Thus, in the Marine Hospital, the medical students of 1706 were preserved even on the eve of the establishment by Peter I of large general hospitals on the Vyborg side.

On January 24, 1715, Peter I issued a decree to the director of the Chancellery of City Affairs, Knyaz A.M. Cherkassky, about the construction of a special hospital complex on the Vyborg side of St. Petersburg "according to the drawing of Dr. Areskin" [14, 20, 21]. The tsar himself chose a place for construction not far from the Vyborg tract, along which troops marched during the Northern War. The project of the architect Dr. R.K. Erskine provided for the construction of a large hospital complex on the banks of the Neva, consisting of two halves and uniting the Admiralty and Military Land Hospitals in one place. Between the main buildings, located in one line along the Neva banks, was a single hospital church (sanctuary). This project, drawn up with the participation of Peter I, even then provided for the construction of an anatomical theater for each hospital for the training of medical students. Anatomical theaters in Europe began to spread a century earlier (since 1609, when the modern type of anatomy department at the University of Padua was first created); however, this innovation did not spread rapidly. Anatomical theaters, which are quite expensive, demonstrated the desire of universities to secure the status of centers of medical education [22]. Naturally, the organization in the hospital structure of an expensive educational unit, anatomical theater, could not be isolated from the task of training personnel.

In 1715, Peter I "ordered to fulfill his long-desired intention that these hospitals always have the most experienced and skillful doctors and healers" and that patients were transported there from regimental and naval hospitals so that they would be carefully cared for:

"so that each doctor had several assistant doctors, so that they would help him in the chambers of sick patients, and, moreover, they could learn more, so that, in addition to this, a certain number of young Russian students were constantly recruited, who, in addition to the Latin language, could also be trained in anatomy, in physiology, in medical operations and in the knowledge of medical supplies and their use, so that they can be, firstly, medical assistants, and then skillful doctors, and so that the Admiralty Board has the main supervision over the naval hospital, and the chief Krigskomisariat has the main supervision over land hospital".

The direct supervision of hospitals was entrusted to the "primary chiefs" of the Admiralty Board and the Krigskomisariat [14, 21, 23]. Even then, according to the plan of Peter I, hospitals on the Vyborg side not only

provided medical care to sick and wounded soldiers, but also became centers for the training of Russian medical personnel for the Russian army and navy.

Reports for 1716 were addressed to Peter I by Architect D. Trezzini, Governor-General of St. Petersburg, Knyaz A.D. Menshikov, and Knyaz A.M. Cherkassky, who testified to the construction of two-story half-timbered (mud-walled hut) buildings of the Admiralty, land hospitals on a stone foundation, and the beginning of construction of a common hospital church. The construction of hospitals was delayed, whereas the quality was far from perfect; thus, in 1719–1720, the buildings were dismantled, and their reconstruction started [19].

Peter was pressed for time. However, despite the urgent need to commission a new stone-built hospital, the construction of an enormous complex at that time dragged on for many years for various reasons and was not completed soon. The Admiralty Board also suffered from the lack of necessary conditions for the maintenance and treatment of sick and wounded patients, who huddled in the old wooden hospital and longed for the end of the long-term construction no less than the Military Board [19].

On May 3, 1718, Erskine submitted a report to the General Admiral and President of the Admiralty Board Count Fyodor Matveyevich Apraksin (1661–1728) for approval, where he presented his program ("opinion") in aspects on organizing the medical unit in the navy.

Paragraph No. 5 of the program read:

"For everyone who has come here, and future doctors in the service, three times every week at that place made by me, where all the most necessary sciences that the doctor must know, for those who know for the rule, and those who do not know for science, decrees will be taken and listened diligently" (resolution: "Correct [execute] upon receipt of the reasoning and confirmation of His Tsar's Majesty to His First Doctor").

In paragraph No. 6, the archiater asked F.M. Apraksin to send him medical students:

"Favour, Your Excellency, select a few young people from the academy who are skilled in Latin, who I will teach skillfully the medical practice according to my knowledge" (resolution: "They will be sent as many as necessary") [24].

All teachers invited to Russia were foreigners, and knowledge of the Latin language at that time was required, not only in medicine.

Having received positive resolutions on his proposals, R.K. Erskine proceeded with organizing a medical unit and medical schools at the General Hospitals of St. Petersburg. His death in December 1718 slowed down the implementation of Peter I's plans for the training of medical personnel in Russia. The death of the first Russian archiater was bereavement for the Great Sovereign, who paid his last respects to his adored doctor and colleague in the Alexander Nevski Monastery [15]. Ivan Lavrentievich Blumentrost, the new archiater, continued this work and

even drew up a project for the unification of hospital schools with a common regulation; however, for various reasons, these initiatives were not implemented.

On December 3, 1719, I.L. Blumentrost submitted his report (a program of 11 points) on the improvement of the medical service in the navy to the Admiral General and President of the Admiralty Board Count F.M. Apraksin. Point No. 9 was very important, in which the archiater reports on the following medical school in St. Petersburg:

"Because of His Majesty, I have permission to start the Medical School, which has already been initiated, and at the Admiralty Hospital, all surgeries are publicly demonstrated. And this year, at my request, by personalized decree of His Majesty, it was ordered to send 30 people as medical students from Moscow schools to replenish the fleet, of which 15 people have already been transferred" [24].

According to I.L. Blumentrost "Authority" dated September 16, 1719 "at the St. Petersburg Admiralty Hospital," there were "medical students Ivan Marisov, Peter Dolorie, Gerasim Novitskoy, and Zakhar Shtolvens." On July 15, 1719, by decree of Peter I, another 15 students were transferred from Moscow:

"namely, Fedor Kreinin, Semyon Muszakevich, Ivan Naumov, Kozma Shakovskiy, Andrey Galkovskiy, Ivan Bulatov, Mikhailo Mokeev, Fedor Kolychev, Ivan Fedotov, Pavel Kedrin, Dmitry Yerusolimov, Stepan Gorkanitskiy, Ivan Okolovich, Philip Shitsov, and Dmitry Khomutov." "And these students were organized in such a way that when the campaign returns from the sea, then these students must be constantly at the St. Petersburg Hospital to study medicine. And when in the spring, a sea campaign will be prepared, they will be allocated to ships" [24].

The French doctor, botanist, and traveler Pierre Deschisau, who visited Russia twice in 1724 and 1726, met with the sovereign's physician and the President of the Russian Academy of Sciences Lavrenty Lavrentievich Blumentrost (a younger brother of archiater I.L. Blumentrost) and other famous persons. In his description, P. Deschisau mentioned doctors A. Azzaretti, Vanderhulst, and V. Gorn, who taught anatomy and surgery in St. Petersburg hospitals [25].

Peter the Great did not live to see his plans come true. In December 1723, the eastern half of the hospital was "completed with a stone and other structure," and by decree of His Imperial Majesty, sick "naval servants" of the Admiralty Department were transferred there. However, the decrees of Peter I of December 13, 1723, and September 18, 1724, instructing D. Trezzini to describe in detail the completed half of the stone-built hospital, "to which the sick servants of the Admiralty Office have already been transferred" and to submit immediately an inventory of the buildings with his signature to the Chancellery, remained unanswered. On March 21, 1726, by decree of Empress Catherine I, the western half of the stone-built hospital was transferred to the "supervision and administration" of

the Military Collegium for further construction work. Now both collegiums, Military and Admiralty, had to be directly involved in the course of construction with the employment of their funds, artisans, workers, and soldiers [26].

When analyzing the "Regulations on the management of admiralties and shipyards and on the positions of the board of the admiralty and other all acquired ranks at the admiralty" (chapters 47–52)² and the "General Regulations on hospitals and on the positions of doctors appointed at them and other attendants of medical ranks,"³ presented by A.V. Kostyuk, it was shown that despite the existence and operation of hospital schools, there were no approved staffs until 1722. Students were introduced to the staff of the naval hospital only by the charter of the Admiralty Board on December 3, 1732 [27–29].

Johann Christoph Rieger, the new archiater, who was the worst person of all the medical administrators of modern Russian history, according to the characteristics by Ya.A. Chistovich [5], noted in 1732 that the available staff of hospital schools was not approved. When mentioning the absence of medical archival documents of the first third of the XVIII century, the fire of 1737 is often referred to; however, based on the archiater's report, it can be assumed that there were schools and hospitals, but they were not approved. The hospital staff included 20 students. It is improbable that the figure is accidental because according to the revealed archival documents for the first third of the XVIII century, lists of hospital students included approximately 20–30 names. After the approval on January 9, 1733, of the staffs of hospital schools, prepared by the next archiater Johann Bernhard Fischer (Fig. 2), of the order of education in them on December 24, 1735, by the "General Regulations on Hospitals ..." for the next 65 years, the educational process and clinical base were improved, and the scientific component was developed [9, 30].

By 1735, all circumstances were favorable. N.L. Bidloo, who did not allow anyone except the emperor and the Holy Synod to control himself, entered into a tough and energetic discussion on this issue with archiater I.L. Blumentrost in 1721 [15, 31], and died. I.B. Fischer wrote in his report:

"Although in order to obtain a sufficient number of good doctors, a hospital has been established in Moscow for 30 years <...> I cannot understand why in all these years, only a few doctors from that mentioned hospital were produced... Here, at St. Petersburg General hospitals, although such good institutions were created in two years, in that time, from 20 students available in each hospital, already 8 people could become assistant doctors" [5].

The staff of hospital schools had already been approved by Anna Ioannovna, and the long-term hard-fought plan

² Complete collection of laws of the Russian empire (CCLRE). Vol. 6 (1720–1722). Law No. 3937, p. 525–637.

³ CCLRE. Vol. 9 (1733–1736). Law No. 6852, p. 662–682.



Fig. 2. Archiater I.B. Fischer (1685–1772). Painter V. Tsaune. Museum of the History of Riga and Navigation

Рис. 2. Архиатр И.Б. Фишер (1685–1772). Худ. В. Цауне. Музей истории Риги и мореходства

for the organization of education was ready for approval. I.F. Schreiber taught major subjects in 1742–1760 at the surgical school of the General St. Petersburg Land Hospital and was the first to take the post of doctor-professor introduced at the initiative of P.Z. Kondoidi. I.F. Schreiber played an outstanding role in the fact that the medical schools at the St. Petersburg Land and Admiralty hospitals had equal rights to the university and transformed into the Main Medical School, then into the Medical-Surgical Academy, and later into the Military Medical Academy [32–34].

Immediately after the approval in 1735 of the staff and the procedure for training in surgical schools at the general St. Petersburg hospitals (Land and Admiralty), the search for ways to replenish the teaching staff was started. However, the training of medical doctors, who were allowed to engage in independent teaching activities, was possible only beyond Russia. The desire to provide the emerging system of medical education with teaching staff from among the “natural Russians” led the Medical Office to conduct a difficult search for candidates who needed to be trained in Europe for their needs. In 1741, the first three doctors (H. Minau, N. Ziold, and N. Nozhevshchikov) were sent to France for skill improvement, and upon their return, they taught at hospital schools^{4,5}. The practice of referring Russian doctors to other countries at government expense to improve their special knowledge and obtain a doctoral degree existed before, but after that, it became regular [35–37].

On July 15, 1786, by decree of Catherine the Great, hospital schools were transformed into the Main Medical School and received the right to award a doctoral degree



Fig. 3. Count A.I. Vasiliev (1742–1807). Painter V.L. Borovikovskiy. Military Medical Museum

Рис. 3. Граф А.И. Васильев (1742–1807). Худ. В.Л. Боровиковский. Военно-медицинский музей

in medicine.⁶ M.M. Terekhovskiy (botany, matter medica, and chemistry), N.K. Karpinsky (anatomy, physiology, and surgery), N.M. Maksimovich-Ambodik (midwifery), and P.M. Hoffmann (pathology, therapy, and medical practice) were the first professors appointed to the St. Petersburg Medical and Surgical School in 1786. They were the first tenured professors of the academy [38].

On August 17, 1795, Baron A.I. Vasiliev (Fig. 3) sought approval from Empress Catherine the Great “Preliminary Resolution on the positions of teachers and students of the Main Medical School.” Seven departments and the same number of professorships were established. An assistant professor was introduced, namely, an adjunct with a 5-year study period and “weekly rehearsals,” which were professor’s conversations with students [39]. In 1796, at hospitals for the first time in Russia, clinical chambers were established. On February 12 (13), 1799, the alma mater of military doctors received the status of academy⁷. Count A.I. Vasiliev became the key person who managed to complete the process of transforming Peter’s hospital schools into the Medical and Surgical Academy, which is symbolically reflected in his portrait by V.L. Borovikovskiy [40].

Discussions about the academy’s foundation date have been repeatedly raised. The first attempt to write about the history of the academy was made by Professor G.M. Prozorov [41]. At the end of the XIX century, numerous works have been performed to describe the history of the academy over 100 years [32, 42]. Separate works were conducted in the XX century [30]. A major problematic conference in 1984 was organized by Professor A.S. Georgievskiy, whose materials, including his article, are included in volume 216 of the Academy Proceedings [43]. A series of works were conducted at the end of

⁴ CCLRE. SPb, 1830. Vol. 16, p. 795. Law No. 12179.

⁵ CCLRE. SPb, 1830. Vol. 36, p. 37–42. Law No. 27646.

⁶ CCLRE. SPb, 1830. Vol. 12, p. 632–634. Law No. 16412.

⁷ CCLRE. SPb, 1830. Vol. 25 (1798–1799), p. 555–562. Law No. 18854.

the XX century, when the academy was included in the list of the objects of the cultural heritage of the people of the Russian Federation [44]. In the XXI century, starting with a discussion article and a major work of the Military Medical Museum [45–47], the discussion of the reasonable date for the academy foundation continued with a series of unique works with the introduction into scientific circulation of documents from the funds of the Russian state archives (the navy, ancient documents, historical, military, and some others) [12, 14, 19, 24, 26] and debatable works [21, 39, 48–50], which became an extensive discussion. In September 2019, at the initiative of the academy head, a commission was created that aimed to determine a reasonable date for the academy's founding. The permanent commission included honorary doctors of the academy: Academician of the Russian Academy of Sciences (RAS) B.V. Gaidar (1946–2021) [51, 52], RAS corresponding members V.O. Samoilov [53] and A.Ya. Fisun [54], Associate Professor O.L. Evlanov [55], Professor B.N. Kotiv [56], A.A. Budko, and Associate Professor D.V. Ovchinnikov. In continuation of research from 2021, according to the plan of military historical work of the Armed Forces of the Russian

Federation, with the participation of the Institute of Military History and the Military Medical Museum, the research work Jubilee-2023 is underway, which aimed to substantiate the date of the academy foundation.

The academy developed in stages. It was founded by the will of Peter I as a hospital with a hospital school; however, for the first two decades (1715–1733), during the war and construction, it existed only without approved staff and programs. Over the next 66 years (1733–1799), hospital schools grew and developed; hospitals became primary hospitals, and hospitals became the base for the practical training of doctors. The schools, first named an academy in February 1799, completed the stage of formation in 1801, having received a scientific component in the form of a system of state scientific certification. In 1808, the academy was recognized at the state level as “the first educational institution of the Empire.” Thus, the academy was created by Peter I by decree on January 24, 1715 the staff and educational process were regulated by decrees of Anna Ioannovna in 1733 and 1735; it was renamed the academy by decree of Paul I on February 12, 1799.

REFERENCES

1. Zmeev L.F. *Byloe vrachebnoi Rossii*. Saint Petersburg: Tipografiya Doma prizreniya maloletnikh bednykh; 1890. 168 p. (In Russ.).
2. Bidloo N.L. *Nastavlenie dlya izuchayushchikh khirurgiyu v anatomicheskoy teatre: sostavleno 1710 goda, yanvarya 3 dnya na schast'e*. Danilenko M.V., editor. Moscow: Meditsina; 1979. 592 p. (In Russ.).
3. Gorelova M.E. Pervaya meditsinskaya shkola v Rossii. *Russian Medical Journal*. 2001;(16):720–722. (In Russ.).
4. Karpenko I.V. *Institutsionalizatsiya voenno-meditsinskogo obrazovaniya v Rossii v 1654–1936 gg.* [dissertation]. Moscow; 2019. 304 p. (In Russ.).
5. Chistovich YaA. *Istoriya pervykh meditsinskikh shkol v Rossii*. Saint Petersburg: Tipografiya Yakova Treya; 1883. P. 6, 94, 385. (Suppl. P. XIII, XVII.) (In Russ.).
6. Gorelova L.E., Afanasieva E.A. The Role of Hospital Schools in Development of National Medical Education. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine, Russian Journal*. 2018;26(6):491–495. (In Russ.). DOI: 10.32687/0869-866X-2018-26-6-491-495
7. Kryukov E.V., Kostyuchenko O.M., Ovchinnikova M.B., Bobylev V.A. Moscow hospital school — a pionner of military-medical education in Russia. *Military Medical Journal*. 2016;337(6):71–77. (In Russ.).
8. Gaidar B.V., Mikhailenko A.A., Fomin N.F., Krasnoruzhskii A.I. U istokov vysshego meditsinskogo obrazovaniya v Rossii: Moskovskaya gosital'naya shkola N.L. Bidloo. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2006;(2):4–9. (In Russ.).
9. Palkin B.N. *Russkie gosital'nye shkoly XVIII veka i ikh vospitanniki*. Moscow: MEDGIZ; 1959. 272 p. (In Russ.).
10. Zmeev L.F. *Chteniya po vrachebnoi istorii Rossii*. Saint Petersburg: Tipografiya V. Demakova, 1896. [4]. 252 p. (In Russ.).
11. Chesnokova A.N. Paradnyi v'ezd v novuyu stranitsu. *Nevskii prospekt*. Leningrad: Lenizdat; 1985. P. 6–7. (In Russ.).
12. Milasheva N.V., Samoilov V.O. The first military hospitals in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;12(3):258–266. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma50571
13. Ryzhenkov M.R. Pervyi arkhitektore derevyannogo dvortsa A.D. Menshikova na Vasil'evskom ostrove. *Trudy Gosudarstvennogo Ehrmitazha*. Vol. 101. Saint Petersburg: Izdatel'stvo Gosudarstvennogo Ehrmitazha; 2019. P. 257–266. (In Russ.).
14. Milasheva N.V., Samoilov V.O. Peter the Great, great northern war and the hospital on the Vyborg side. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013;(2):211–219. (In Russ.).
15. Milasheva N.V., Ovchinnikov D.V., Samoilov V.O. Robert Erskine — the first archiater and creator of military medicine and military medical education in Russia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):289–300. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma80316
16. Novombergskii N.Ya. *Vrachebnoe stroenie v dopetrovskoi Rusi*. Tomsk: Parovaya tipo-litografiya Sibirskogo T-va pech. dela; 1907. P. 85. (In Russ.).
17. Chistovich YaA. *Ocherki iz istorii russkikh meditsinskikh uchrezhdenii XVIII stoletiya*. Saint Petersburg: Tipografiya Yakova Treya; 1870. P. 221–224. (In Russ.).

18. Bychkov AF, transl. Opisanie Sankt-Peterburga i Kronshlota v 1710 i 1711 godakh. — Leiptsig 1713. *Russkaya starina*. 1882;35:41. (In Russ.).
19. Samoilov VO, Milasheva NV. From the hospital barracks to the general hospitals at the Vyborg side. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(2):267–272. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma25956
20. Milasheva NV, Samoilov VO. Medal committees in Russia of the XVIII century and design of the medal care of sick warriors. Building of a hospital for sea and ground warriors. 1715. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2012;(3):266–272. (In Russ.).
21. Belevitin AB, Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV. The oldest military hospitals of Saint-Petersburg: round date in history. *Military Medical Journal*. 2010;331(11):70–78. (In Russ.).
22. Peterson O. Universitet v rannii period sovremennoi Evropy: traditsii i novatsii. *Vestnik Vysshey Shkoly*. 2000;(10):31–37. (In Russ.).
23. Golikov II. *Deyaniya Petra Velikogo, mudrogo preobrazatelya Rossii, sobrannye iz dostovernykh istochnikov i raspolozhennye po godam*. Vol. 6. Moscow, 1838. P. 26. (In Russ.).
24. Milasheva NV, Samoilov VO. Peter the Great is the founder of the military medical education in Saint Petersburg. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020;(1):259–267. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma26004
25. Deschisieux P. *Mémoire pour servir à l'instruction de l'histoire naturelle des plantes de Russie, et à l'établissement d'un jardin botanique à Saint-Petersbourg*. Paris; 1725. P. 4. (In French).
26. Samoilov VO, Milasheva NV. The construction of the general hospitals in the epoch of Peter the Great. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2019;(3):254–258. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma50571
27. Kostyuk AV. Establishment of national naval hospitals in the XVIII century. *Military medical journal*. 2011;332(11):84–88. (In Russ.).
28. Kostyuk AV. Voenno-morskie gosptali v XVIII veke. *Military History Magazine*. 2011;(12):48–51. (In Russ.).
29. Kostyuk AV. Organization and establishment of naval hospitals in XVIII century. *Military medical journal*. 2012;333(4):84–90. (In Russ.).
30. Kyuchariants AG. 140-letie Voenno-meditsinskoi akademii im. SM Kirova. *Nauka i zhizn'*. 1939;(9):55–57. (In Russ.).
31. *Opisanie dokumentov i del, khranyashchikhsya v arkhive Svyateishago pravitel'stvuyushchego Sinoda*. Vol. 1. (1542–1721), № 519/537. Stlb. 593–598. Saint Petersburg: Sinodal'naya tipografiya; 1868. (In Russ.).
32. Ivanovskii NP, editor. *Istoriya Imperatorskoi voenno-meditsinskoi (byvshei Mediko-khirurgicheskoi) akademii za sto let. 1798–1898*. Saint Petersburg; 1898. XV p., IV p., 828 p. (In Russ.).
33. Ovchinnikov DV. The oldest surgical departments of the Military Medical Academy history and continuity. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):323–332. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma77961
34. Grinevich VB, Kravchuk YuA, Vlasov AA. Professor u kolybeli voenno-meditsinskoi nauki, praktiki i obrazovaniya. Proceedings of the scientific and practical conference «U istokov meditsiny stolitsy Rossiiskoi Imperii: k 300-letiyu zakladki Petrom Velikim zdaniya Sankt-Peterburgskikh Voenno-sukhoputnogo i Admiralteiskogo gosptalei»; 6 Nov 2015, Saint Petersburg. P. 32–33. (In Russ.).
35. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Karpov EA, et al. Preparation of scientific and pedagogical staff for medical service of the armed forces in historical aspect, current state and prospects. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;(4):187–191. (In Russ.).
36. Lobastov OS, Kryukov AP. Podgotovka nauchno-pedagogicheskikh kadrov v Voenno-meditsinskoi akademii. *Military Medical Journal*. 1998;319(2):69–72. (In Russ.).
37. Gaydar BV. The higher military-and medical education in the Russian Federation's armed forces and the system of military doctors' training in the military and-medical academy. *Military Medical Journal*. 2005;326(7):11–14. (In Russ.).
38. Ovchinnikov DV. History and continuity of the first therapeutic departments at the Military Medical Academy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(1):239–250. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma99838
39. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Karpushenko EG, Ermakov VV. Alexey Ivanovich Vasil'ev — the architect of the modern system of military medical education: the 275th anniversary of birth. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2017;36(2):71–76. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma12190
40. Milasheva NV, Samoilov VO. Portraits of baron A.I. Vasilev and artist V.L. Borovikovskiy. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2014;(3):245–252. (In Russ.).
41. Prozorov GM. *Materialy dlya istorii Imperatorskoi Sankt-peterburgskoi mediko-khirurgicheskoi akademii, v pamyat' pyatidesyatiletia ee, sobrannye ordinarnym professorom Grigoriem Prozorovym*. Saint Petersburg; 1850. [4], VI, 451 p. (In Russ.).
42. Fisun AY, Poddubny MV. Unusual anniversary: the centenary of the military medical academy in 1898. *Military Medical Journal*. 2018;339(12):59–67. (In Russ.).
43. Georgievskii AS. Osnovnye ehtapy stanovleniya i razvitiya v Rossii sistemy voenno-vrachebnogo obrazovaniya v XVIII veke. *Trudy Voenno-meditsinskoi Akademii*. Vol. 216. Leningrad; 1984. P. 18–19. (In Russ.).
44. Shevchenko YuL, editor. *Rossiiskaya Voenno-meditsinskaya akademiya (1798–1998)*. Saint Petersburg: Voenno-meditsinskaya Akademiya im. SM Kirova; 1998. 728 p. (In Russ.).
45. Budko AA, Shabunin AV, Selivanov EF, Zhuravlev DA. Gosudarstvennoe voenno-meditsinskoe obrazovanie v Rossii XVII–XVIII vv. (k voprosu o date sozdaniya Voenno-meditsinskoi SM Kirova). *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2001;(2):61–64. (In Russ.).
46. Budko AA. Military medical academy in the context of the history of medical Russia XVIII century. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;(4):246–250. (In Russ.).
47. Budko AA, Selivanov EF, Chizh IM, Shabunin AV. *Istoriya voennoi meditsiny Rossii v 4-kh t.* Saint Petersburg; 2002. (In Russ.).
48. Shvets VA, Tsvetkov SA, Ovchinnikov DV, Deev RV. From the history of military medical education in XVIII century. *Military Medical Journal*. 2012;333(6):77–81. (In Russ.).
49. Ivchenko EV, Ovchinnikov DV, Karpushchenko EG. To a question about the date of the founding of the S.M. Kirov Military Medical Academy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2016;35(1): 55–59. (In Russ.).
50. Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Ivchenko EV. The XVIII century in the history of the military medical academy: on the question of the

date of its foundation. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2020;39(4):58–61. (In Russ.). DOI: 10.17816/rmmar77720

51. Kryukov EV, Svistov DV. Patriarch of military neurosurgery. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(1): 255–258. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma63663

52. Lyutov VV, Ovchinnikov DV, Korovin AE. Boris V. Gaidar passed away. *Clinical Pathophysiology*. 2021;27(4):102–103. (In Russ.).

53. Ponomarenko GN, Golubev VN, Antonenkova EV, et al. Samoilov Vladimir Olegovich (on the 80th anniversary of his birth). *Bulletin*

of the Russian Military Medical Academy. 2021;23(2):279–282. (In Russ.). DOI: 10.17816/brmma64575

54. 60 let Aleksandru Yakovlevichu Fisunu. *Marine Medicine*. 2017;3(2):118. (In Russ.).

55. Kryukov EV, Ivchenko EV, Kotiv BN. Pedagog, nastavnik, general (70 let Olegu L'vovichu Evlanovu). *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(1):99–102. (In Russ.).

56. Bogdan N. Kotiv — Editor of the Issue. *Annals of HPB Surgery*. 2020;25(2):12. (In Russ.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Змеев Л.Ф. Былое врачебной России. Санкт-Петербург: Типография Дома призрения малолетних бедных, 1890. 168 с.

2. Бидлоо Н.Л. Наставление для изучающих хирургию в анатомическом театре: составлено 1710 года, января 3 дня на счастье / под ред. М.В. Даниленко. Москва: Медицина, 1979. 592 с.

3. Горелова М.Е. Первая медицинская школа в России // Русский медицинский журнал. 2001. № 16. С. 720–722.

4. Карпенко И.В. Институционализация военно-медицинского образования в России в 1654–1936 гг.: дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2019. 304 с.

5. Чистович Я.А. История первых медицинских школ в России. Санкт-Петербург: Типография Якова Трея, 1883. С. 6, 94, 385. (Приложение С. XIII, XVII.)

6. Горелова Л.Е., Афанасьева Е.А. Роль госпитальных школ в развитии отечественного медицинского образования // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2018. Т. 26, № 6. С. 491–495. DOI: 10.32687/0869-866X-2018-26-6-491-495

7. Крюков Е.В., Костюченко О.М., Овчинникова М.Б., Бобылев В.А. Московская госпитальная школа — родоначальница военно-медицинского образования в России // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 6. С. 71–77.

8. Гайдар Б.В., Михайленко А.А., Фомин Н.Ф., Красноружский А.И. У истоков высшего медицинского образования в России: Московская госпитальная школа Н.Л. Бидлоо // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2006. № 2. С. 4–9.

9. Палкин Б.Н. Русские госпитальные школы XVIII века и их воспитанники. Москва: МЕДГИЗ, 1959. 272 с.

10. Змеев Л.Ф. Чтения по врачебной истории России. Санкт-Петербург: Типография В. Демакова, 1896. [4]. 252 с.

11. Чеснокова А.Н. Парадный въезд в новую страницу. Невский проспект. Ленинград: Лениздат, 1985. С. 6–7.

12. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Первые военные госпитали Санкт-Петербурга // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 22, № 3. С. 258–266. DOI: 10.17816/brmma50571

13. Рыженков М.Р. Первый архитектор деревянного дворца А.Д. Меншикова на Васильевском острове. Труды Государственного Эрмитажа. Т. 101. Санкт-Петербург: Издательство Государственного Эрмитажа, 2019. С. 257–266.

14. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Петр Великий, Северная война и госпитали на Выборгской стороне // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. № 2. С. 211–219.

15. Милашева Н.В., Овчинников Д.В., Самойлов В.О. Роберт Эрскин — первый архиатр и организатор военной медицины и военно-медицинского образования в России // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 289–300. DOI: 10.17816/brmma80316

16. Новомбергский Н.Я. Врачебное строение в допетровской Руси. Томск: Паровая типо-литография Сибирского Т-ва печ. дела, 1907. С. 85.

17. Чистович Я.А. Очерки из истории русских медицинских учреждений XVIII столетия. Санкт-Петербург: Типография Якова Трея, 1870. С. 221–224.

18. Бычков А.Ф., пер. с нем. Описание Санкт-Петербурга и Кроншлота в 1710 и 1711 годах. — Лейпциг 1713 // Русская старина. 1882. Т. 35. С. 41.

19. Самойлов В.О., Милашева Н.В. От госпитальных казарм до генеральных госпиталей на Выборгской стороне // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 2. С. 267–272. DOI: 10.17816/brmma25956

20. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Медальные комитеты в России XVIII века и проект медали «Попечение о болящих воинах. Строение госпитали для морских и сухопутных. 1715 года» // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 3. С. 266–272.

21. Белевитин А.Б., Швеиц В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В. Старейшие Санкт-Петербургские военные госпитали: круглая дата в истории // Военно-медицинский журнал. 2010. Т. 331, № 11. С. 70–78.

22. Петерсон О. Университет в ранний период современной Европы: традиции и новации // Вестник высшей школы. 2000. № 10. С. 31–37.

23. Голиков И.И. Деяния Петра Великого, мудрого преобразителя России, собранные из достоверных источников и расположенные по годам. Т. 6. Москва, 1838. С. 26.

24. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Петр Великий — учредитель военно-медицинского образования в Санкт-Петербурге // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2020. № 1. С. 259–267. DOI: 10.17816/brmma26004

25. Deschisaux P. Mémoire pour servir à l'instruction de l'histoire naturelle des plantes de Russie, et à l'établissement d'un jardin botanique à Saint-Petersbourg. Paris, 1725. P. 4.
26. Самойлов В.О., Милашева Н.В. Строительство генеральных госпиталей в эпоху Петра Великого // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2019. № 3. С. 254–258. DOI: 10.17816/brmma50571
27. Костюк А.В. Учреждение отечественных военно-морских госпиталей в XVIII столетии // Военно-медицинский журнал. 2011. Т. 332, № 11. С. 84–88.
28. Костюк А.В. Военно-морские госпитали в XVIII веке // Военно-исторический журнал. 2011. № 12. С. 48–51.
29. Костюк А.В. Организационно-штатная структура военно-морских госпиталей в XVIII веке // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 4. С. 84–90.
30. Кючарианц А.Г. 140-летие Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова // Наука и жизнь. 1939. № 9. С. 55–57.
31. Описание документов и дел, хранящихся в архиве Святейшего правительствующего Синода. Т. 1. (1542–1721), № 519/537. Стлб. 593–598. Санкт-Петербург: Синодальная типография, 1868.
32. История Императорской Военно-медицинской (бывшей Медико-хирургической) академии за сто лет. 1798–1898 / под ред. Н.П. Ивановского. Санкт-Петербург, 1898. XV с., IV с., 828 с.
33. Овчинников Д.В. Старейшие хирургические кафедры Военно-медицинской академии: об истории и преемственности // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 323–332. DOI: 10.17816/brmma77961
34. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Власов А.А. Профессор у колыбели военно-медицинской науки, практики и образования // Материалы научно-практической конференции «У истоков медицины столицы Российской Империи: к 300-летию закладки Петром Великим здания Санкт-Петербургских Военно-сухопутного и Адмиралтейского госпиталей»; Ноябрь 6, 2015; Санкт-Петербург. С. 32–33.
35. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Карпов Е.А., и др. Подготовка научных и научно-педагогических кадров для медицинской службы Вооруженных сил: история, современное состояние и перспективы // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 4. С. 187–191.
36. Лобастов О.С., Крюков А.П. Подготовка научно-педагогических кадров в Военно-медицинской академии // Военно-медицинский журнал. 1998. Т. 319, № 2. С. 69–72.
37. Гайдар Б.В. Высшее военно-медицинское образование в Вооруженных силах Российской Федерации и система подготовки врачей в Военно-медицинской академии // Военно-медицинский журнал. 2005. Т. 326, № 7. С. 11–14.
38. Овчинников Д.В. История и преемственность первых терапевтических кафедр военно-медицинской академии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 1. С. 239–250. DOI: 10.17816/brmma99838
39. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Карпущенко Е.Г., Ермаков В.В. Алексей Иванович Васильев — архитектор современной системы военно-медицинского образования: к 275-летию со дня рождения // Известия Российской военно-медицинской академии. 2017. Т. 36, № 2. С. 71–76. DOI: 10.17816/brmma12190
40. Милашева Н.В., Самойлов В.О. Портреты барона А.И. Васильева и художник В.Л. Боровиковский // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2014. № 3. С. 245–252.
41. Прозоров Г.М. Материалы для истории Императорской Санкт-петербургской медико-хирургической академии, в память пятидесятилетия ее, собранные ординарным профессором Григорием Прозоровым. Санкт-Петербург, 1850. [4], VI, 451 с.
42. Фисун А.Я., Поддубный М.В. Необычный юбилей: столетие Военно-медицинской академии в 1898 году // Военно-медицинский журнал. 2018. Т. 339, № 12. С. 59–67.
43. Георгиевский А.С. Основные этапы становления и развития в России системы военно-врачебного образования в XVIII веке // Труды Военно-медицинской Академии. Т. 216. Ленинград, 1984. С. 18–19.
44. Российская Военно-медицинская академия (1798–1998) / под ред. Ю.Л. Шевченко. Санкт-Петербург: Военно-медицинская Академия им. С.М. Кирова, 1998. 728 с.
45. Будко А.А., Шабуни А.В., Селиванов Е.Ф., Журавлев Д.А. Государственное военно-медицинское образование в России XVII–XVIII вв. (к вопросу о дате создания Военно-медицинской С.М. Кирова) // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2001. № 2. С. 61–64.
46. Будко А.А. Военно-медицинская академия в контексте истории медицины России XVIII века // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 4. С. 246–250.
47. Будко А.А., Селиванов Е.Ф., Чиж И.М., Шабуни А.В. История военной медицины России в 4-х т. Санкт-Петербург, 2002.
48. Швец В.А., Цветков С.А., Овчинников Д.В., Деев Р.В. Из истории военно-медицинского образования в XVIII столетии // Военно-медицинский журнал. 2012. Т. 333, № 6. С. 77–81.
49. Ивченко Е.В., Овчинников Д.В., Карпущенко Е.Г. К вопросу о дате основания Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова // Известия Российской военно-медицинской академии. 2016. Т. 35, № 1. С. 55–59.
50. Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Ивченко Е.В. XVIII век в истории Военно-медицинской академии: к вопросу о дате ее основания // Известия Российской военно-медицинской академии. 2020. Т. 39, № 4. С. 58–61. DOI: 10.17816/rmmar77720
51. Крюков Е.В., Свистов Д.В. Патриарх военной нейрохирургии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 1. С. 255–258. DOI: 10.17816/brmma63663
52. Лютов В.В., Овчинников Д.В., Коровин А.Е. Ушел из жизни Борис Всеволодович Гайдар // Клиническая патофизиология. 2021. Т. 27, № 4. С. 102–103.
53. Пономаренко Г.Н., Голубев В.Н., Антоненкова Е.В., и др. Профессор Владимир Олегович Самойлов (к 80-летию со дня рождения) // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 2. С. 279–282. DOI: 10.17816/brmma64575
54. 60 лет Александру Яковлевичу Фисуну // Морская медицина. 2017. Т. 3, № 2. С. 118.
55. Крюков Е.В., Ивченко Е.В., Котив Б.Н. Педагог, наставник, генерал (70 лет Олегу Львовичу Евланову) // Известия Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 41, № 1. С. 99–102.
56. Богдан Николаевич Котив — редактор раздела // Анналы хирургической гепатологии. 2020. Т. 25, № 2. С. 12.

AUTORS INFO

***Dmitrii V. Ovchinnikov**, e-mail: 79112998764@yandex.ru; candidate of medical sciences, associate professor; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; Researcher ID AGK-7796-2022; eLibrary SPIN: 5437-3457

Evgeniy V. Kryukov, doctor of medical sciences, professor; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; ResearcherId AAO-9491-2020; eLibrary SPIN: 3900-3441

Alexandr Ya. Fisun, doctor of medical sciences, professor; e-mail a_fisun@list.ru; SPIN code: 9692-8019

Vladimir O. Samoilov, doctor of medical sciences, professor; eLibrary SPIN: 9326-0532

Evgeniy V. Ivchenko, doctor of medical sciences, associate professor, e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SCOPUS: 55571530400; eLibrary SPIN: 5228-1527

Natalia V. Milasheva, e-mail: n.mila2010@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3660-1506

ОБ АВТОРАХ

***Дмитрий Валерьевич Овчинников**, кандидат медицинских наук, доцент; e-mail: 79112998764@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8408-5301; SCOPUS: 36185599800; Researcher ID AGK-7796-2022; eLibrary SPIN: 5437-3457

Евгений Владимирович Крюков, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: evgeniy.md@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8396-1936; SCOPUS: 57208311867; ResearcherId AAO-9491-2020; eLibrary SPIN: 3900-3441

Александр Яковлевич Фисун, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: a_fisun@list.ru; eLibrary SPIN: 9692-8019

Владимир Олегович Самойлов, доктор медицинских наук, профессор; eLibrary SPIN: 9326-0532

Евгений Викторович Ивченко, доктор медицинских наук, доцент; e-mail: 8333535@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5582-1111; SCOPUS: 55571530400; eLibrary SPIN: 5228-1527

Наталья Владимировна Милашева, e-mail: n.mila2010@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3660-1506

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

УДК 612.12-008.331.1:616.839]-053.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101405>

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ ИЛИ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНАЯ АСТЕНИЯ ПО ГИПЕРТОНИЧЕСКОМУ ТИПУ У ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

Н.В. Корнеева¹, Е.П. Хабибрахман², Е.В. Дьяконова³, С.В. Пацук³¹ Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия² 301-й военный клинический госпиталь, Хабаровск, Россия³ Краевая клиническая больница имени профессора О.В. Владимирцева, Хабаровск, Россия

Резюме. Авторы поднимают актуальную проблему несоответствия понятийного аппарата и тактики ведения лиц призывного возраста с повышенным артериальным давлением, освидетельствуемых военно-врачебной экспертизой, современным рекомендациям по артериальной гипертензии Российского кардиологического общества. Акцентируется внимание читателя на превентивной концепции российского кардиологического общества: стремлении к ранней диагностике артериальной гипертензии и началу лечения даже при 1-й степени артериальной гипертензии при отсутствии поражения органов-мишеней. Авторы предлагают рассматривать медицинское освидетельствование лиц мужского пола в возрасте 18–27 лет, состоящих или не состоящих на воинском учете, в качестве одного из эффективных инструментов ранней диагностики артериальной гипертензии и гипертензивной болезни. Актуальность проблемы обусловлена неблагоприятным фенотипом артериальной гипертензии в молодом возрасте, при котором органы-мишени рано вовлекаются в патологический процесс. Приведенные выдержки из «Положения о военно-врачебной экспертизе № 565» обращают внимание читателей на 2 статьи пункта 9 расписания болезней: 43 — гипертензивная болезнь и 47 — нейроциркуляторная астенция, характеризующиеся повышенным артериальным давлением, что создает путаницу при установлении диагноза. Приводятся литературные данные, подтверждающие неоднозначность трактовки повышенного артериального давления в группе лиц 18–27-летнего возраста, сложности диагностики и дифференциальной диагностики артериальной гипертензии и нейроциркуляторной астении. В то же время диагноз «нейроциркуляторная астенция», по данным литературы, устанавливается достаточно часто в этой возрастной группе и достигает 75% в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты исследований российских ученых, свидетельствующие о субклиническом поражении органов-мишеней у молодых лиц при нейроциркуляторной астении с гипертензивными реакциями, ставят под вопрос целесообразность этого диагноза и тактики ведения. При современных диагностических возможностях подчеркивается необоснованное увеличение времени обследования лиц призывного возраста, освидетельствуемых военно-врачебной экспертизой, для подтверждения диагноза артериальной гипертензии и своевременного начала антигипертензивной терапии. Ставится вопрос о корректности и целесообразности использования термина «нейроциркуляторная астенция» у лиц призывного возраста с повышенным артериальным давлением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; артериальное давление; антигипертензивная терапия; сердечно-сосудистые заболевания; военно-врачебная экспертиза; диагностика; лица призывного возраста; нейроциркуляторная астенция.

Как цитировать:

Корнеева Н.В., Хабибрахман Е.П., Дьяконова Е.В., Пацук С.В. Артериальная гипертензия или нейроциркуляторная астенция по гипертензивному типу у лиц призывного возраста // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2022. Т. 24, № 2. С. 451–457. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101405>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101405>

ARTERIAL HYPERTENSION OR HYPERTENSION TYPE OF NEUROCIRCULATORY ASTHENIA IN PERSONS OF MILITARY AGE

N.V. Korneeva¹, E.P. Khabibrahman², E.V. Dyakonova³, S.V. Patsuk³

¹ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

² 301 Military Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

³ Regional Clinical Hospital named after Professor O.V. Vladimirtsev, Khabarovsk, Russia

ABSTRACT: The authors raise the urgent problem of the discrepancy between the conceptual apparatus and strategies for the management of military age persons with high blood pressure, examined by military medical examination, and the current recommendations on arterial hypertension of the Russian Society of Cardiology. The reader's attention is focused on the preventive concept of the Russian Society of Cardiology: the desire for early diagnosis of hypertension and the initiation of treatment even with grade 1 hypertension in the absence of target organ damage. The authors propose consideration of a medical examination of males aged 18–27 years, registered or not registered in the military, as one of the effective tools for the early diagnosis of arterial hypertension. The urgency of the problem is due to the unfavorable phenotype of arterial hypertension at a young age, in which target organ damage is involved early in the pathological process. The above excerpts from the "Regulations on the military medical examination No. 565" draw the attention of readers to two articles of paragraph 9 of the disease schedule: 43–hypertension and 47–neurocirculatory asthenia, characterized by increased blood pressure, creating confusion in the diagnosis. Literature data are presented confirming the ambiguity of the interpretation of elevated blood pressure in the group of people aged 18–27 years, the complexity of the diagnosis, and differential diagnosis of hypertension and neurocirculatory asthenia. At the same time, the diagnosis of neurocirculatory asthenia, according to the literature, is established quite often in this age group and reaches 75% in the structure of cardiovascular disease. The results of studies by Russian scientists, indicating a subclinical lesion of target organ damage in young people with neurocirculatory asthenia with hypertensive reactions, call into question the appropriateness of this diagnosis and management strategy. With modern diagnostic capabilities, an unreasonable lengthening of the examination time for people of military age, examined by a military medical examination to confirm the diagnosis of hypertension and timely initiation of antihypertensive therapy, is emphasized. The question is raised about the correctness and expediency of using the term "neurocirculatory asthenia" in people of military age with high blood pressure.

Keywords: arterial hypertension; blood pressure; antihypertensive therapy; cardiovascular diseases; military medical examination; diagnostics; persons of military age; neurocirculatory asthenia.

To cite this article:

Korneeva NV, Khabibrahman EP, Dyakonova EV, Patsuk SV. Arterial hypertension or hypertension type of neurocirculatory asthenia in persons of military age. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2022;24(2):451–457. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma101405>

Общеизвестна прямая связь уровня артериального давления (АД) с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которая начинается с показателей 110–115 мм рт. ст. для систолического артериального давления (САД) и 70–75 мм рт. ст. для диастолического артериального давления [1]. Причем риск смерти у мужчин от ССЗ выше, чем среди женщин, существенно увеличиваясь с САД ≥ 141 мм рт. ст. [1, 2], за счет поражения органов-мишеней (ОМ) и развития ассоциированных клинических состояний.

В последние годы активно подчеркивается значимость проблемы артериальной гипертонии (АГ) в молодом возрасте (до 40 лет). Показано, что у каждого третьего подростка с нестойкими подъемами АД, со временем формируется гипертоническая болезнь (ГБ) [3]. Начинаясь в молодом возрасте, АГ протекает латентно, ускользая от внимания врачей и пациентов. Со временем она стабилизируется, прогрессирует, приводя к поражению ОМ, и часто диагностируется на II стадии. Стремление к ранней диагностике и назначению адекватной терапии до вовлечения в патологический процесс ОМ является приоритетной задачей клиницистов и отечественной системы здравоохранения, предполагая эффективную профилактику ССЗ, их осложнений и, соответственно, снижения показателей смертности трудоспособного населения от болезней системы кровообращения. В достижении этих целей имеется несколько препятствий. Во-первых, лица молодого возраста часто не знают показатели своего АД и не придают значения повышенному АД, не получая должного лечения на самых ранних стадиях развития ГБ. Во-вторых, несмотря на многолетние попытки медикаментозной коррекции у них уровня АД, не получено убедительных доказательств снижения абсолютного риска сердечно-сосудистых событий [4], возможно, из-за низкого комплаенса [5] в этой возрастной группе.

Одним из эффективных инструментов ранней диагностики АГ и ГБ, по нашему мнению, является медицинское освидетельствование лиц мужского пола в возрасте 18–27 лет, состоящих или не состоящих на воинском учете, но обязанных состоять на воинском учете и не пребывающих в запасе Вооруженных сил Российской Федерации (РФ), в соответствии с пунктом 1 статьи 22 федерального закона от 28.03.1998 № 53-ФЗ (ред. от 30.12.2021) «О воинской обязанности и военной службе».

Клинические рекомендации по АГ у взрослых (лиц старше 18 лет) 2020 г. [1] предлагают устанавливать диагноз АГ в случае регистрации в медицинском учреждении АД > 140 и/или 90 мм рт. ст. на двух разных визитах, и/или повышения АД при измерении вне медицинского учреждения (по данным суточного мониторинга артериального давления (СМАД) и/или домашнего мониторинга артериального давления). На каждом визите осуществляется не менее двух измерений АД с интервалом в 1–2 мин, при необходимости — дополнительное измерение, если разница между двумя первыми составила более 10 мм рт. ст. [1].

Оговаривается необходимость объективизации данных с помощью проведения СМАД, при определении годности к военной службе, при этом классификационные критерии АД не отличаются от общепринятых: оптимальное, нормальное, высокое нормальное и АГ 1–3-й степеней.

С одной стороны, диагностику и лечение АГ у лиц призывного возраста можно осуществлять согласно клиническим рекомендациям Российского кардиологического общества (РКО), но, попадая под статью 5.1 ФЗ № 53 — «Медицинское освидетельствование и медицинское обследование граждан в связи с исполнением воинской обязанности, поступлением на военную службу по контракту или поступлением в мобилизационный людской резерв», диагностика АГ осуществляется согласно «Положения о военно-врачебной экспертизе» постановление Правительства РФ от 04.07.2013 № 565 (ред. от 24.12.2021). Приложение № 1 содержит требования к состоянию здоровья граждан при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу (военные сборы), граждан, поступающих на военную службу по контракту и т. д. Пункт 9 расписания болезней содержит перечень заболеваний системы кровообращения, где 2 статьи: 43 — гипертоническая болезнь и 47 — нейроциркуляторная астенция (НЦА), характеризуются повышением АД.

Таким образом, у лиц мужского пола 18–27-летнего возраста, проходящих военно-врачебную экспертизу, при которой зафиксировано АД ≥ 140 и/или 90 мм рт. ст. вместо АГ может появиться альтернативный диагноз — НЦА.

По различным данным частота встречаемости НЦА у лиц призывного возраста достигает 75% в структуре ССЗ [6]. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра НЦА кодируется рубрикой F45.3 — «Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы». При этом отсутствуют клинические рекомендации по профилактике и диагностике НЦА. Единичные публикации 10-летней давности по этой проблеме подчеркивают всю сложность и ответственность при постановке диагноза НЦА, исключающего органическую патологию системы кровообращения [7, 8]. Диагностические критерии, представленные в отдельных публикациях, не позволяют провести четкую грань между понятиями АГ, скрытая АГ, преАГ, гипертония «белого халата» и НЦА, более того, положения о первичной и вторичной формах НЦА перекликается с АГ [7]. После появления в 2001 г. первой версии Российских рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертонии количество публикаций по НЦА существенно сократилось. Возможно, это связано с описанием четких диагностических критериев АГ и ГБ в возрастной группе 18 лет и старше. Кроме того, с каждым пересмотром Рекомендаций в них появляются все больше разделов, освещающих лечение АГ в отдельных клинических ситуациях (при сахарном диабете, хронической болезни почек, ишемической болезни сердца и т. д.). Отдельная глава по АГ у молодых пациентов

(до 50 лет), не затрагивает, однако, лиц призывного возраста.

В зарубежной литературе проблема НЦА широко обсуждалась в период с 1945 по 2003 г., на который приходится 1385 публикаций в поисковой базе данных PubMed. В отличие от России, за рубежом пациентов, страдающих НЦА, курируют убрать неврологи, психиатры, психотерапевты, физиотерапевты, что находит отражение в соответствующих научных журналах, где НЦА обсуждается в связи с синдромом Да Косты (солдатским сердцем), несердечной болью в грудной клетке, паническими расстройствами и пролапсом митрального клапана [9]. Вопросы дифференциальной диагностики ГБ и НЦА после 2003 г. обсуждались только в российских публикациях [10, 11].

Постановление № 565 предлагает классифицировать случаи повышенного АД как НЦА при обнаружении тесной связи с наличием вегетативных расстройств (гипергидроз кистей рук, «красный» стойкий дермографизм, лабильность пульса и АД при перемене положения тела и др.), которые не исключают диагноза ГБ.

Наличие же ГБ у лиц, освидетельствуемых по градам I (при первоначальной постановке на воинский учет), II (военнослужащие) расписания болезней, должно быть подтверждено обследованием в стационарных условиях и результатами документально подтвержденного предыдущего диспансерного наблюдения в течение не менее 6 месяцев с обязательным неоднократным выполнением суточного мониторинга АД.

Налицо противоречия в тактике установления диагноза АГ среди гражданского населения и лиц, освидетельствуемых военно-врачебной экспертизой. Согласно клиническим рекомендациям, диагноз ГБ устанавливается в течение 2 недель, и незамедлительно назначается антигипертензивная терапия (АГТ) одновременно с рекомендациями по изменению образа жизни. Медикаментозную коррекцию рекомендуется назначать и молодым пациентам, страдающим АГ 1-й степени (даже при отсутствии факторов риска, поражения ОМ и ССЗ) совместно с изменением образа жизни, так как это, по мнению экспертов, позволит предотвратить более тяжелую АГ и развитие поражения ОМ в будущем. Если пациент отказывается от АГТ, назначается немедикаментозная коррекция — изменение образа жизни и динамическое наблюдение, так как АД неизбежно будет расти. Целевые уровни АД согласно рекомендациям должны быть достигнуты в течение 3 месяцев [1].

Всемирная организация здравоохранения в рамках реализации глобальной программы снижения преждевременной смертности от ССЗ к 2025 г. определила одну из ключевых целей — уменьшение мировой распространенности АГ на 25% [12], что стимулирует ученых искать начальные признаки поражения ОМ при АГ у лиц молодого возраста для обоснования раннего начала медикаментозной коррекции. Ранняя диагностика и своевременно начатое лечение АГ именно в молодом возрасте находят подтверждение

в работе О.А. Кисляк и др. [13], где показана крайне неблагоприятная особенность течения АГ у молодых лиц — раннее формирование поражения ОМ. В 2010 г. Ж.Д. Кобалавой и др. [14] была показана связь у молодых мужчин 18–25-летнего возраста с АГ данных СМАД с развитием ригидности аорты и ремоделированием периферического сосудистого русла. Позже G. Mancina et al. [15] подтвердили, что избыточная жесткость артерий, определяемая по скорости распространения пульсовой волны, является субклиническим проявлением поражения ОМ при АГ. Признаки субклинического поражения ОМ были выявлены в исследовании М. Булгакова и др. [16] в группе 70 молодых лиц (средний возраст $20,3 \pm 2,49$ лет) при НЦА, проявляющиеся извращенными реакциями плечевой артерии в пробе с эндотелий-зависимой вазодилатацией, а также ростом сосудистой жесткости крупных артерий и изменением тонуса мелких артерий, что ставит под сомнение диагноз НЦА, при котором различные лабораторные и инструментальные данные не должны иметь отклонений [17].

Имеющиеся результаты ретроспективного эпидемиологического исследования, проведенного в Орловской области, по распространенности и особенностям повышенного АД среди 92 735 лиц призывного возраста за 10 учетных лет показали, что частота АГ по данным статистических отчетов военных комиссариатов увеличилась в 2 раза. С одной стороны, это отражает неблагоприятное влияние условий окружающей среды, быта и образа жизни, а с другой — более качественную диагностику. Анализ 994 медицинских карт призывников показал наличие высокого нормального АД у 90 (9,1%) человек. При проведении им СМАД у 52 выявили скрытую АГ [18]. Необходимость 6-месячного ожидания для уточнения диагноза в данном случае нецелесообразна.

Фенотипически чаще (88,3%) выявляли изолированную АГ (ИСАГ), формирование которой связано с гиперкинетическим типом кровообращения и более выраженной тревожной реакцией САД [18, 19] и систоло-диастолическую АГ — 11,4%. Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) была ассоциирована с АГ: 14,8% среди лиц, страдающих АГ 1-й степени, 85,2% — среди лиц, страдающих АГ 2-й степени, однако при скрытой АГ ГМЛЖ зафиксировали у 2 человек. За время ожидания, рекомендуемое Положением № 565, доля лиц, страдающих ГМЛЖ, может закономерно увеличиться.

Данные исследования Е.А. Турушевой [5] на выборке из 1167 человек также продемонстрировали высокую распространенность АГ, факторов риска ССЗ, поражения ОМ в виде ГМЛЖ у лиц призывного возраста, что позволило автору сделать вывод о недостаточно эффективной первичной и вторичной профилактике ССЗ в исследуемом регионе (г. Омск).

Так, при имеющейся недостаточной эффективности профилактических мероприятий в отношении АГ среди лиц призывного возраста, интерпретируя Положение № 565 при первоначальном освидетельствовании лиц

призывного возраста, и отсутствии 6-месячного анамнеза гипертонии, согласно расписания болезней, диагноз АГ не может быть установлен. Диагностируется НЦА с гипертензивными реакциями. При этом в п. 47 расписания болезней сказано, что при НЦА должны присутствовать постоянные жалобы и стойкие резко выраженные вегетативно-сосудистые расстройства, не поддающиеся лечению в течение не менее 6 месяцев наблюдения, что должно быть подтверждено медицинской документацией. Здесь снова возникают вопросы диагностики при отсутствии жалоб, при адаптации пациента к высоким цифрам АД, отсутствии предшествующей медицинской документации и анамнеза в течение предшествующих 6 месяцев. В соответствии с каким диагнозом должен получать лечение подобный пациент, чтобы соответствовать п. 47 Постановления № 565?

Логично предположить, что лиц с зафиксированным впервые АД ≥ 140 и/или 90 мм рт. ст. (и в дальнейшем после дообследования) для соответствия пунктам расписания болезней необходимо наблюдать с диагнозом НЦА в течение не менее 6 месяцев с целью установления диагноза АГ или без него, чтобы установить — НЦА. Какое лечение должен получать подобный пациент в течение указанного периода? При возвращении в строй не только лечение, но и изменение образа жизни как немедикаментозную меру невозможно обеспечить таким лицам. В течение 6-месячного срока показатели АД будут неизбежно расти, ОМ — страдать, что не соответствует превентивной концепции и ранней диагностике, прописанной в клинических рекомендациях.

В то же время среди лиц призывного возраста наблюдается крайне низкий комплаенс. Никто из призывников в течение 6 месяцев наблюдения не начал выполнять рекомендаций по коррекции модифицируемых факторов риска и большинство (67%, $n = 150$) не принимали назначенные медикаменты, объясняя это отсутствием симптомов гипертонии (75%), нежеланием использовать лекарственные препараты (49,2%) и забывчивостью (32,8%) [5].

В работе С.Т. Игнатовой [20] среди группы гипертензивных лиц призывного возраста ($n = 151$) выделили подгруппу

ППАД (предположительно повышенное АД, что в настоящее время соответствует скрытой АГ) — 41 человек, у которых по результатам СМАД выявлены неблагоприятные особенности суточного профиля АД (повышенная «нагрузка давлением», высокое пульсовое АД, повышенные показатели индексов утренних часов и изменения суточного ритма), что являлось неблагоприятными факторами и сближало эту группу лиц с больными АГ. Приведенные исследования показывают важность как можно более ранней диагностики АГ у лиц призывного возраста и назначения им адекватного лечения, что не соответствует тактике военно-врачебных экспертиз.

В настоящее время нецелесообразно 6-месячное ожидание для диагностики АГ и принятия решения о тактике ведения пациента, так как при проведении СМАД рассчитываются показатели «нагрузки давлением». Так, при индексе времени (ИВ — доля времени, в течение которого АД превышает пороговый уровень) более 30, в соответствии с рекомендациями Американского гипертонического общества, фиксируют несомненное повышение АД. При ИВ более 50% (днем и/или ночью) говорят о стабильной АГ [21, 22].

Таким образом, военно-врачебные экспертизы лиц мужского пола 18–27 лет в связи с исполнением воинской обязанности, поступлением на военную службу по контракту или поступлением в мобилизационный людской резерв могут быть эффективным инструментом ранней диагностики АГ и ГБ. Однако в настоящее время имеются противоречия между рекомендациями РКО по диагностике и лечению АГ и нормативными документами российской армии, преодоление которых имеет стратегическое значение для отечественного здравоохранения. Например, вопрос установления диагноза НЦА, АГ или ГБ лицам призывного возраста является дискуссионным, требующим совместных обсуждений и приведения диагностических и лечебных алгоритмов к общим принципам и подходам независимо от того, где впервые зафиксировано повышенное АД. Также, на наш взгляд, следует самым серьезным образом относиться к диагнозу НЦА в группе лиц 18 лет и старше.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Колесник Э.Л. Современные рекомендации по артериальной гипертонии: согласованные и несогласованные позиции // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019. Т. 15, № 1. С. 105–114. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114
2. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021. Т. 20, № 5. С. 164–174. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3003
3. Фролова Е.А., Зрютина А.В., Брыксина Е.С. Основные факторы риска развития первичной гипертонии среди лиц моло-

дого возраста // The scientific heritage. 2021. № 59-2. С. 60–63. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-59-2-60-63

4. Шаварова Е.К., Кобалава Ж.Д., Ежова Н.Е., и др. Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертонией: роль инсулинорезистентности // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 3. С. 33–41. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3774
5. Турушева Е.А. Артериальная гипертония у лиц призывного возраста: особенности клинического течения, диагностической и лечебно-профилактической помощи в амбулаторной практике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 2007. 23 с.

6. Иванов В.С., Иванов С.Н. Состояние микроциркуляции по данным тепловизионного исследования у юношей призывного возраста с нейроциркуляторной астенией // Медицинский совет. 2020. № 4. С. 38–41. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-4-38-41
7. Минеев В.Н. Нейроциркуляторная астенция (современные представления) // Главный врач юга России. 2011. № 2. С. 49–52.
8. Медведев В.Э. Нейроциркуляторная дистония (кардионевроз): междисциплинарный подход к диагностике и терапии // Нервные болезни. 2010. № 3. С. 2–6.
9. Borges G.P., Tonon J.H.A., da Silva Zunini P.A.A., et al. Soldier's heart: the forgotten circulatory neurasthenia — a systematic review // *Int Rev Psychiatry*. 2020. Vol. 32, No. 5–6. P. 510–519. DOI: 10.1080/09540261.2020.1757925
10. Аббакумов С., Самойленко В., Стрижаков Л. Дифференциальная диагностика нейроциркуляторной дистонии с гиперкинетическим синдромом и гипертонической болезнью без поражения органов-мишеней // *Врач*. 2003. № 2. С. 26–28.
11. Ратовская О.Ю., Никулина С.Ю., Матюшин Г.В. Применение суточного мониторирования артериального давления в дифференциальной диагностике гипертонической болезни первой стадии и нейроциркуляторной дистонии по гипертоническому типу // *Сибирское медицинское обозрение*. 2009. № 6. С. 79–82.
12. Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Колесник Е.Л. Новые рекомендации по ведению артериальной гипертензии: ключевые сходства и различия // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019. Т. 15, № 1. С. 105–114. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114
13. Кисляк О.А., Сторожаков Г.И., Петрова Е.В. Суточное мониторирование у подростков и лиц молодого возраста // *Российский медицинский журнал*. 2004. № 3. С. 49–51.
14. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Кобзев Р.Ю. Характеристики центральной пульсовой волны у молодых мужчин с разными фенотипами артериального давления // *Кардиология*. 2010. Т. 50, № 2. С. 36–40.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34, No. 28. P. 2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs151
16. Булгаков М., Автандилов А., Крутовцев И. Изменение эндотелиальной функции и сосудистой жесткости у молодых людей с нейроциркуляторной астенией // *Врач*. 2014. № 10. С. 60–62.
17. Сарапульцев П.А., Сарапульцев А.П. Нейроциркуляторная дистония или синдром Да Косты. История изучения // *Уральский медицинский журнал*. 2014. № 4. С. 73–79.
18. Синенкова О.Ю., Коломеец Д.Б. Артериальная гипертензия у лиц призывного возраста: Распространенность, особенности течения (по данным Орловской области) // *Артериальная гипертензия*. 2013. Т. 19, № 2. С. 164–170.
19. Urbina E., Alpert B., Flynn J., et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment // *Hypertension*. 2008. Vol. 52, No. 3. P. 433–451. DOI: 10.1161/hypertensionaha.108.190329
20. Игнатова С.Т. Структурно-функциональное состояние и вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у лиц молодого возраста с артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 28 с.
21. Melgarejo J.D., Yang W.-Y., Thijs L., et al. Association of Fatal and Nonfatal Cardiovascular Outcomes With 24-Hour Mean Arterial Pressure // *Hypertension*. 2021. Vol. 77, No. 1. P. 39–48. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14929
22. Крюков Е.В., Макеева Т.Г., Потехин Н.П., Фурсов А.Н. Профилактика ремоделирования сосудистой стенки у лиц с предгипертензией // *Военно-медицинский журнал*. 2020. Т. 341, № 5. С. 82–85. DOI: 10.17816/RMMJ82310

REFERENCES

1. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Kolesnik EL. New guidelines on management of arterial hypertension: key similarities and differences. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):105–114. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114
2. Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):164–174. (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3003
3. Frolova EA, Zrytina AV, Bryksina ES. The main risk factors for the development of primary hypertension among young people. *The Scientific Heritage*. 2021;(59-2):60–63. (In Russ.). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-59-2-60-63
4. Shavarova EK, Kobalava ZhD, Yezhova NE, et al. Early structural and functional left ventricular disorders in young patients with hypertension: a role of insulin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):33–41. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3774
5. Turusheva EA. *Arterial'naya gipertoniya u lits prizyvnoy vozrasta: osobennosti klinicheskogo techeniya, diagnosticheskoy i lechebno-profilakticheskoy pomoshchi v ambulatornoy praktike* [dissertation's thesis]. Omsk; 2007. 23 p. (In Russ.).
6. Ivanov VS, Ivanov SN. Condition of microcirculation according to a thermovision research at young men of military age with a neurocirculatory asthenia. *Medical Council*. 2020;(4):38–41. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-4-38-41
7. Mineev VN. Neirtsirkulyatornaya asteniya (sovremennye predstavleniya). *Glavnyi vrach uga Russia*. 2011;(2):49–52. (In Russ.).
8. Medvedev VEh. Neirtsirkulyatornaya distoniya (kardionevroz): mezhdistsiplinarnyi podkhod k diagnostike i terapii. *Nervnye bolezni*. 2010;(3):2–6. (In Russ.).
9. Borges GP, Tonon JHA, da Silva Zunini PAA, et al. Soldier's heart: the forgotten circulatory neurasthenia — a systematic review. *Int Rev Psychiatry*. 2020;32(5-6):510–519. DOI: 10.1080/09540261.2020.1757925
10. Abbakumov S, Samoilenko V, Strizhakov L. Differentsial'naya diagnostika neirtsirkulyatornoi distonii s giperkineticheskim sindromom i gipertonicheskoy bolezn'yu bez porazheniya organov-mishenei. *The Doctor*. 2003;(2):26–28. (In Russ.).

11. Ratovskaya OU, Nikulina SU, Matushin GV. Daily arterial blood pressure monitoring in differential diagnostics on hypertension peak of first stage of hypertension and neurocirculatory dystonia. *Siberian Medical Review*. 2009;(6):79–82. (In Russ.).
12. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Kolesnik EL. New Guidelines on Management of Arterial Hypertension: Key Similarities and Differences. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2019. T. 15, № 1. С. 105–114. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-1-105-114
13. Kislyak OA, Storozhakov GI, Petrova EV. The round-the-clock monitoring of arterial pressure in teenagers and young persons. *Russian Medical Journal*. 2004;(3):49–51. (In Russ.).
14. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Kobzev RYu. Aracteristics of central pulse wave in young men with various phenotypes of arterial pressure. *Kardiologiya*. 2010;50(2):36–40. (In Russ.).
15. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–2219. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi151
16. Bulgakov M, Avtandilov A, Krutovtsev I. Change in endothelial function and vascular rigidity in young people with neurocirculatory asthenia. *The Doctor*. 2014;(10):60–62. (In Russ.).
17. Sarapultsev PA, Sarapultsev AP. Neurocirculatory dystonia or da costa's syndrome. The history of study. *Ural Medical Journal*. 2014;(4):73–79. (In Russ.).
18. Sinenkova OYu, Kolomeets DB. Quality of life as a factor of clinical effectiveness of antihypertensive therapy in young men of military age. *Arterial'naya gipertenziya*. 2013;29(2):164–170. (In Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2013-19-2-164-170
19. Urbina E, Alpert B, Flynn J, et al. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: Recommendations for Standard Assessment. *Hypertension*. 2008;52(3):433–451. DOI: 10.1161/hypertensionaha.108.190329
20. Ignatova ST. *Strukturno-funktsional'noe sostoyanie i vegetativnaya regulyatsiya serdechno-sosudistoi sistemy u lits mladogo vozrasta s arterial'noi gipertoniei* [dissertation's thesis]. Moscow, 2005. 28 p. (In Russ.).
21. Melgarejo JD, Yang W-Y, Thijs L, et al. Association of Fatal and Nonfatal Cardiovascular Outcomes With 24-Hour Mean Arterial Pressure. *Hypertension*. 2021;77(1):39–48. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14929
22. Kryukov EV, Makeeva TG, Potekhin NP, Fursov AN. Prevention of vascular wall remodeling in individuals with prehypertension. *Russian Military Medical Journal*. 2020;341(5):82–85. (In Russ.). DOI: 10.17816/RMMJ82310

ОБ АВТОРАХ

***Наталья Вячеславовна Корнеева**, доктор медицинских наук, профессор; e-mail: Gladkova1982@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9878-180X; eLibrary SPIN: 7817-7670

Елена Павловна Хабибрахман, врач-кардиолог; e-mail: lenusyhkh@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3656-3617; eLibrary SPIN: 6040-6977

Екатерина Владимировна Дьяконова, врач функциональной диагностики; e-mail: iev27.02@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5129-3638; eLibrary SPIN: 6994-6221

Светлана Владимировна Пацук, врач функциональной диагностики; e-mail: 1svetik1@bk.ru; ORCID: 0000-0002-4624-5017; eLibrary SPIN: 2920-0316

AUTORS INFO

***Natalia V. Korneeva**, doctor of medical sciences, professor; e-mail: Gladkova1982@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9878-180X; eLibrary SPIN: 7817-7670

Elena P. Khabibrahman, cardiologist; e-mail: lenusyhkh@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3656-3617; eLibrary SPIN: 6040-6977

Ekaterina V. Dyakonova, functional diagnostics doctor; e-mail: iev27.02@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5129-3638; eLibrary SPIN: 6994-6221

Svetlana V. Patsuk, functional diagnostics doctor; e-mail: 1svetik1@bk.ru; ORCID: 0000-0002-4624-5017; eLibrary SPIN: 2920-0316