



ТЕМА НОМЕРА:

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ
РХБ ЗАЩИТЫ ВОЙСК
И НАСЕЛЕНИЯ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ФГБУ «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации

ВЕСТНИК ВОЙСК РХБ ЗАЩИТЫ

JOURNAL OF NBC PROTECTION CORPS

В НОМЕРЕ:

Том 4, № 3
июль-сентябрь

2020

- ◆ Стратегия разработки современных средств защиты на основе металлоорганических комплексов с заданными свойствами
- ◆ Пандемия COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии

Наша замечательная Россия

Горицкий Успенский монастырь в Переславле-Залесском



Горицкий Успенский монастырь (ныне – Горицкое Архиерейское подворье) – одна из древнейших и славнейших обителей России. Основан в первой половине XIV в. при князе Московском и Новгородском и великом князе Владимирском Иване Калите (1284–1340). Название он получил от расположения на возвышенности – «горице». В 1382г. войско Тохтамыша разрушило Переяславль-Залесский. Великая княгиня Евдокия, жена Дмитрия Донского и еще несколько человек спаслись от татар, уплыв в тумане на плоту на середину Плещеева озера. В память о своем чудесном спасении Евдокия в 1392 г. восстановила на свои средства монастырь. Все деревянные постройки монастыря к XVI в. были заменены каменными. А в XVIII в. его территория была обнесена стеной высотой 8 м и толщиной 2 м, с проездными Святыми воротами. В 1722 г. в пожаре погиб монастырский архив, в связи с чем исторические сведения о монастыре отрывочны. Закрыт в 1788 г. После революции в 1919 г. на его территории основан Переславский музей-заповедник. Снимок в верхнем ряду – вид монастыря с северной стороны. За монастырскими стенами в центре здание Трапезной палаты с Всехсвятской церковью (XVII в.). В настоящее время экспозиция и хранилище музея. Левее – Успенский собор (середина XVIII в.). Фотография нижнего ряда справа – вид со смотровой площадки звонницы на монастырскую стену. Справа от стены видно Плещеево озеро; слева – здание Трапезной палаты. Фотография в центре нижнего ряда – башня северной стороны. Левая фотография нижнего ряда – башня и стена южной стороны монастыря. Слева Церковь Богоявления с колокольней, справа Успенский собор.

Фотографии М.В. Сулотницкого



Журнал издается
с 2017 года

ВЕСТНИК ВОЙСК РХБ ЗАЩИТЫ

ISSN 2587-5728
(Print)

Том 4, № 3
2020 г.

Рецензируемый научно-практический журнал, специализирующийся на освещении химических и биологических угроз Российской Федерации, научных достижений по основным направлениям деятельности и задачам войск РХБ защиты ВС РФ, повышении профессионального уровня специалистов войск РХБ защиты ВС РФ, возрождении интереса к их истории и привлечении молодых ученых к работе в научно-исследовательских организациях войск РХБ защиты ВС РФ

Учредитель и издатель

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«27 Научный центр»
Министерства обороны
Российской Федерации
(27 НЦ МО РФ)

Выходит ежеквартально

Главный редактор

д-р техн. наук, доц. Петров С.В. (Москва)

Заместители главного редактора

канд. биол. наук, снс Супотницкий М.В. (Москва)
канд. техн. наук, доц. Колесников Д.П. (Москва)

Ответственный секретарь

Шило Н.И. (Москва)

Научный редактор

канд. биол. наук Лебединская Е.В. (Москва)

Редакционная коллегия

член-корреспондент РАН, д-р биол. наук, проф.
Аминин Д.Л. (Владивосток)
д-р мед. наук, проф. Дармов И.В. (Киров)
д-р биол. наук, проф. Ефременко Е.Н. (Москва)
д-р биол. наук, проф. Завьялова Н.В. (Москва)
д-р техн. наук, проф. Мухин В.М.
(Электросталь)
д-р мед. наук, проф. Рембовский В.Р.
(Санкт-Петербург)
д-р хим. наук Родин И.А. (Москва)
д-р хим. наук, проф. Рыбальченко И.В. (Москва)
д-р хим. наук Савельева Е.И. (Санкт-Петербург)

Редакционный совет

Председатель –
канд. воен. наук Кириллов И.А. (Москва)

Заместители председателя:

канд. экон. наук Кикоть С.Г. (Москва)
канд. хим. наук, доц. Ковтун В.А. (Москва)

Члены редакционного совета:

д-р воен. наук Иноземцев В.А. (Вольск)
д-р техн. наук, проф. Кондратьев В.Б. (Москва)
канд. мед. наук Туманов А.С. (Киров)
д-р хим. наук, проф. Холстов В.И. (Москва)

Дизайн, верстка: Сластилова Л.М. (Москва)

Адрес редакции:

27 НЦ МО РФ, 105005, г. Москва,
Бригадирский пер., д. 13.
Тел.: 8 (499) 265-42-90, e-mail: 27nc@mil.ru.
Издание зарегистрировано Федеральной
службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПН № ФС 77-69472 от 25.04.2017 г.
Все права защищены. При перепечатке
материалов и размещении их на
интернет-ресурсах ссылка на журнал
обязательна.

Подписано в печать: 20.09.2020 г. Тираж 500 экз.
Отпечатано в типографии:
ФГУП «ЦНИИХМ им. Д.И. Менделеева»,
115487, г. Москва, ул. Нагатинская, д. 16 А.
Тел.: 8 (499) 661-80-46, e-mail: ntrved@cniimh.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная статья

Не Германии обвинять Россию в применении химического оружия!
С.В. Петров 303

Общие вопросы РХБ защиты войск и населения

Стратегия разработки современных средств защиты на основе
металлоорганических комплексов с заданными свойствами
В.В. Завьялов, Н.В. Завьялова, В.И. Холстов, В.К. Гореленков, Г.А. Фролов,
И.В. Лягин, Е.Н. Ефременко 305

Биологическая безопасность и защита от биологических угроз

Пандемия COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии
и инфекционной патологии
М.В. Супотницкий 338

Вооружение и средства войск РХБ защиты

Обеспечение эффективного функционирования измерителей мощности
дозы на газоразрядных счетчиках в условиях арктической зоны
А.В. Васильев, Ю.А. Глухов, И.Ю. Кулагин, К.С. Абаева 374

Повседневная деятельность войск РХБЗ

Первый опыт оперативных групп специальной обработки в условиях
распространения COVID-19 в Москве и Московской области
В.Г. Михайлов, М.П. Шабельников, А.В. Терновой, К.К. Стяжкин 384

Хроника

Капашин Валерий Петрович (к 70-летию со дня рождения) 392
Команда российских экипажей химической разведки одержала победу в конкурсе
«Безопасная среда» в рамках проведения Армейских международных игр 2020 года 394

Рецензия на коллективную монографию

Рецензия на коллективную монографию «Фосфорорганические нейротоксины»
Под ред. чл.-корр. РАН С.Д. Варфоломеева и проф. Е.Н. Ефременко
С.В. Петров 396

Журнал включен в научную электронную библиотеку eLIBRARY.RU и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).
Условия оферты для авторов приведены в п. 11 Правил направления и опубликования научных статей в журнале «Вестник войск РХБ защиты» (Вестник войск РХБ защиты. 2020. № 1. С. 89-97).
К публикации принимаются статьи на русском и английском языках, подготовленные в соответствии с «Правилами направления и опубликования научных статей в журнале «Вестник войск РХБ защиты». Статьи проходят рецензирование не менее чем двумя рецензентами. Используются модели двойного слепого рецензирования либо открытого рецензирования (по выбору авторов). Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописей не взимается, ускоренная публикация не допускается. Труды заочных конференций не публикуются.
Журнал распространяется в органах законодательной и исполнительной власти Российской Федерации, в центральных органах военного управления, в научно-исследовательских организациях и образовательных учреждениях Министерства обороны Российской Федерации, в организациях и на предприятиях промышленности, работающих в сфере РХБ защиты, а также поступает в Российскую государственную библиотеку, Российскую национальную библиотеку и другие крупнейшие библиотеки Российской Федерации. Позиция редакции может не совпадать с точкой зрения авторов.



Published since
2017

JOURNAL

OF NBC PROTECTION CORPS

ISSN 2587-5728
(Print)
Vol. 4 No 3
2020

«Journal of NBC Protection Corps» is a peer-reviewed scientific and practical journal, publishing papers in the fields of chemical and biological threats to the Russian Federation. It covers scientific achievements in the main spheres and tasks of the NBC Protection Troops. The objective of the journal is to improve the professional level of specialists of the NBC Protection Troops, to revive the interest in their history and to attract young scientists to the work in scientific research organization of the NBC Protection Troops

Founder and Publisher

Federal State Budgetary Establishment
«27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence
of the Russian Federation.

Quarterly Edition

Editor-in-Chief

Doctor of Technical Sciences, Associate Professor
Petrov S.V. (Moscow)

Deputy Editors-in-Chief

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
Supotnitskiy M.V. (Moscow)

Candidate of Technical Sciences, Associate Professor
Kolesnikov D.P. (Moscow)

Executive Secretary

Shilo N.I. (Moscow)

Science Editor

Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher
Lebedinskaya E.V. (Moscow)

Editorial Board

Corresponding Member of RAS, Doctor of Biological
Sciences, Professor Aminin D.L. (Vladivostok)

Doctor of Medical Sciences, Professor

Darmov I.V. (Kirov)

Doctor of Biological Sciences, Professor

Efremenko E.N. (Moscow)

Doctor of Biological Sciences, Professor

Zavyalova N.V. (Moscow)

Doctor of Technical Sciences, Professor

Mukhin V.M. (Elektrostal)

Doctor of Medical Sciences, Professor

Rembovskiy V.R. (St.-Petersburg)

Doctor of Chemical Sciences Rodin I.A. (Moscow)

Doctor of Chemical Sciences, Professor

Rybalchenko I.V. (Moscow)

Doctor of Chemical Sciences

Savelieva E.I. (St.-Petersburg)

Editorial Council

Chairman –

Candidate of Military Sciences Kirillov I.A. (Moscow)

Vice-Chairmen:

Candidate of Economical Sciences Kikot S.G.

(Moscow)

Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor

Kovtun V.A. (Moscow)

Editorial Council Members:

Doctor of Military Sciences

Inozemcev V.A. (Volsk)

Doctor of Technical Sciences, Professor

Kondratyev V.B. (Moscow)

Candidate of Medical Sciences Tumanov A.S. (Kirov)

Doctor of Chemical Sciences, Professor

Kholstov V.I. (Moscow)

CRC preparation: Slasilova L.M. (Moscow)

Address of the Editorial Office

Federal State Budgetary Establishment
«27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence
of the Russian Federation, Brigadirskii Lane 13,

Moscow 105005, Russian Federation.

Tel.: 8 (499) 265-42-90, e-mail: 27nc@mil.ru.

Publication is registered by the Federal

Service for Supervision in the Sphere of

Telecom, Information Technologies and Mass

Communications.

Certification of the Mass Media

ПН № ФС 77-69472, April 25, 2017.

All rights reserved. Links to the journal are

obligatory while citing.

The publication data for the journal is

20 September, 2020.

Circulation: 500 copies.

Published in: Federal State Unitary Establishment

«TsNIIKhM» named after D.I. Mendeleev,

Nagatinskaya Str. 16A, Moscow 115487, Russian

Federation Tel.: 8 (499) 661-80-46,

e-mail: ntrved@cniikhm.ru

Contents

Editorial

Germany Has No Moral Right to Accuse Russia of Using Chemical Weapons!

S.V. Petrov 303

General Issues of NBC Protection of Troops and Civilians

Strategy for Development of Modern Protective Equipment Based on Organometallic
Complexes with Desired Properties

V.V. Zavyalov, N.V. Zavyalova, V.I. Kholstov, V.K. Gorenkov, G.A. Frolov,
I.V. Lyagin, E.N. Efremenko 305

Biological Security and Protection against Biological Threats

COVID-19 Pandemic as an Indicator of «Blank Spots» in Epidemiology
and Infectious Pathology

M.V. Supotnitskiy 338

Weapons and Means of NBC Protection Troops

Ensuring Effective Functioning of Gas-Discharge Counters,
Used in the Military Dose Rate Meters, in the Arctic Zone

A.V. Vasiliev, Yu.A. Glukhov, I.Y. Kulagin, K.S. Abaeva 374

NBC Protection Troops Everyday Life

The First Experience of Decontamination Operational Groups in Infection Prevention
and Control for COVID-19 in Moscow and Moscow Region

V.G. Mikhaylov, M.P. Shabelnikov, A.V. Ternovoy, K.K. Styazhkin 384

Cronicle

Kapashin Valery Petrovich, 70th Birth Anniversary 392

Russian NBC Protection Troops Team Won the «Safe Environment»

Competition at the 2020 International Army Games 394

Peer review

Organophosphorus Neurotoxins: monograph / Eds. Professor S.D. Varfolomeev,
Professor E.N. Efremenko. Moscow: RIOR, 2020. 380 p.

S.V. Petrov 396

The journal is included into the scientific electronic library eLIBRARY.RU and the Russian Science Citation Index.
Terms of the offer for the authors are given in the Article 11 of the Rules for the authors (Journal of NBC
Protections Corps. 2020. V. 4. No 1. P. 89-97).

Only articles prepared in Russian and English languages and in accordance with the Rules for the Authors of Sending
and Publishing of the Articles in the «Journal of NBC Protection Corps», are acceptable for the publication. All research
articles are peer reviewed by at least two suitably qualified experts. Double-blind peer review and open peer review
are both available by the authors' choice. The journal does not charge article-processing, publication and peer review
fees. Accelerated publication is not allowed. The papers from correspondence conferences are not published.

The journal is distributed among the bodies of legislative and executive power of the Russian Federation, in
the main military headquarters, scientific and research institutions and educational establishments of the
Ministry of Defence of the Russian Federation, in engineering, experimental design offices and industrial and
manufacturing structures, working in the sphere of NBC Defence. The journal is distributed also among the main
libraries of the Russian Federation, including Russian State Library and Russian National Library
The information and views set out in this publication are those of the author(s) and do not necessarily reflect the
official opinion of the Editorial Board.

Не Германии обвинять Россию в применении химического оружия!

Власти Германии 2 сентября заявили об обнаружении следов фосфорорганического отравляющего вещества (ФОВ) из группы «Novichok agents» в образцах биологических жидкостей российского блогера Навального. И обвинили российское руководство в применении химического оружия против «видного российского оппозиционера». В связи с этим считаю необходимым задать инициаторам этой очередной русофобской лжи: «В Германии все хорошо с исторической памятью?»

Напомню. Первое применение такого оружия было осуществлено германской армией в январе 1915 г. по позициям 98-го Юрьевского пехотного полка, державшего оборону под Варшавой. Использовались 15-см осколочно-химические снаряды, разработанные профессором Гансом Таппеном (1,5 кг тротила, 1,3 л ОВ, взрыватель Cr.Z.04). Обстрелы велись 17 и 31 января и 2 февраля. Только 31 января на русские позиции снарядами было доставлено 72 т смеси бромистого ксилита и бромистого ксилитена. Но русская пехота устояла, в чем скоро убедились наступающие германские цепи, скошенные пулеметным огнем. На протяжении всей Первой Мировой войны Германия пыталась добиться победы с помощью химического оружия. И после ее окончания она продолжила работы над ним, вопреки условиям Версальского мирного договора 1919 г. ФОВ, куда входят и пресловутые «Novichok agents» – это изобретения «сумрачного тевтонского гения», углядевшего военный потенциал в тогдашних исследованиях по инсектицидам. Табун синтезирован в 1936 г. К 1942 г. в Силезии было построено предприятие, производившее ежемесячно до 1 тыс. т этого ОВ. В 1938 г. германскими химиками синтезирован зарин, к 1945 г. налажено его производство. В 1945 г. синтезирован зоман. Германия также снаряжала химические боеприпасы тиодигликолевым ипритом/люизитом, загущенным ипритом, фосгеном, дифосгеном, фосген-карбонильными смесями и др. После войны в Германии обнаружено не менее 500 тыс. химических снарядов и ракет, и до 100 тыс. химических бомб. Против вооруженного противника – Красной армии и ее союзников – химическое оружие не применялось из-за опасения получить достойный химический ответ. Зато ОВ использовались для массовых убийств заключенных в концлагерях и мирного населения оккупированных территорий. С германской практичностью людей убивали в машинах-душегубках (Gaswagen) окисью углерода выхлопных газов по пути к местам захоронения. Такие машины выпускались серийно германской промышленностью. В Краснодарском крае СССР так были уничтожены 6,7 тыс. человек. В оккупированном Минске с декабря 1941 г. по июнь 1942 г. – 97 тыс. человек. Количество жертв газовых камер «лагерей уничтожения» Третьего рейха исчисляется миллионами.

И после Второй Мировой войны Германия вновь смогла запачкать руки химической отравой. Германские концерны помогли создать химическое оружие иракскому диктатору Саддаму Хусейну для того, чтобы он вел войну с Ираном до его полного уничтожения. Это же ФРГ в ходе ирано-иракской войны (1980–1988 гг.) поставила «под ключ» в иракскую Самарру объект по производству зарина, табуна, циклозарина и их прекурсоров. Его ударными темпами строили гессенские компании Karl Kolb GmbH, Pilot Plant и еще 40 немецких компаний. А еще вспомним завод для конечных стадий производства табуна и зарина (P-7), ипритный завод (P-8), завод Салах ад-Дин для производства CS и снаряжения ОВ 130-мм и 155-мм химических снарядов, ингаляционную камеру (конечно, она меньше, чем в Освенциме) и другие объекты военно-химической инфраструктуры Ирака. Плюс поставка из Западной Германии 1027 т прекурсоров для получения ФОВ и иприта. Да и конструкция иракских химических боеприпасов ничем не отличалась от германских. Та химическая война унесла жизни не менее 25 тыс. иранцев и не менее 100 тыс. были искалечены. Так что не германским чиновникам обвинять Россию в применении химического оружия, которое, кстати, в России уничтожено еще в 2017 г. Да и самой Германии, после преступлений, совершенных на территории СССР, лет бы 500 еще о России в негативном ключе даже не заикаться, так как нашу память лучше не ворошить.

Главный редактор

С.В. Петров

*Д-р техн. наук, лауреат Ленинской премии 1991 г., генерал-полковник в отставке.
В 1989–1991 гг. – начальник Химических войск СССР, в 1992–2001 гг. – начальник войск РХБ защиты.*

Germany Has No Moral Right to Accuse Russia of Using Chemical Weapons!

On September 2, the German government declared in its statement that the Bundeswehr's special laboratory had discovered the traces of an organophosphorus poisonous substance from the Novichok group of nerve agents in biological liquid samples, taken from the Russian blogger Alexey Navalny. They accused the Russian leadership of using chemical weapons against the prominent Russian opposition leader. In this connection I consider it necessary to ask those who initiated this new frenzy about Russia: «What about the historic memory in Germany?»

I'd like to refresh everybody's memory. The first use of such weapons was carried out by the German army in January 1915 against the positions of the 98th Yuryev Infantry Regiment, which held the lines near Warsaw. The Germans used 15-cm chemical fragmentation shells, designed by Professor Hans von Tappen (1,5 kg of TNT, 1,3 L of poisonous agent, fuse Cr.Z.04). The shellings were carried out on 17 and 31 January and 2 February. On January 31, the «T-shells» delivered 72 tons of xylyl bromide/xylylene bromide mixture to the Russian positions. But the Russian infantry managed to withstand the attack, and the advancing German chains were soon mown down by machine gun fire. Throughout the First World War, Germany tried to achieve victory with the help of chemical weapons. And even after the end of the war Berlin continued to work on these weapons, in direct violation of the terms of the Treaty of Versailles (1919).

Initially the organophosphorus chemical warfare agents (and the Novichok agents are one of them) were the inventions of the «grim Teutonic genius», which managed to foresee enormous military capabilities in the then insecticide research. Tabun was synthesized in 1936. By 1942, a special enterprise was built in Silesia, that produced up to 1,000 tons of this agent per month. In 1938 sarin was synthesized by the chemists of Nazi Germany, and by 1945 its production was launched. Soman was synthesized in 1945. Nazi Germany also equipped chemical munitions with thiodiglycol mustard/lewisite mixtures, thickened mustard, phosgene, diphosgene, etc. After the war, at least 500 thousand chemical munitions and missiles and up to 100 thousand chemical bombs were discovered in Germany. Chemical weapons had never been used against the armed enemy – the Red Army and its allies, for fear of getting a decent response. Instead of it, toxic agents were used for the massacre of prisoners in numerous concentration camps and for the murder of innocent civilians of the occupied territories. People were killed in gas cars (Gaswagen) with carbon monoxide directly on their way to burial sites. These cars were mass-produced by the German industry. In Krasnodar Region of the USSR 6,7 thousand people were assassinated in this way. 97 thousand people were killed in occupied Minsk from December 1941 to June 1942. The total number of victims of the gas chambers of the «extermination camps» (Vernichtungslager) of the Third Reich was estimated at millions.

And after the Second World War, Germany again got her hands dirty with chemical poison. German companies helped Iraqi dictator Saddam Hussein to create chemical weapons so that he could wage a war with Iran. During the Iran-Iraqi war (1980–1988) the Federal Republic of Germany delivered a turn-key installation for the production of sarin, tabun, cyclosarin and their precursors to Samarra in Iraq. It was built by the Hessen companies Karl Kolb GmbH, Pilot Plant and 40 other German companies. We may also recall the plant for the final stages of the production of tabun and sarin (R-7), the mustard plant (R-8), Salah ad-Din plant for the production of CS and for the equipment of 130-mm and 155-mm chemical munitions, an inhalation chamber (of course, it was smaller than in Auschwitz) and other installations of the military-chemical infrastructure of Iraq. West Germany also delivered 1,027 tons of precursors for the production of organophosphorus agents and mustard gas. And the design of Iraq's chemical munitions was no different from the German ones. That chemical war claimed more than 25 thousand lives of Iranians, at least 100 thousand were disabled.

So the German officialdom has no moral right to accuse Russia of using chemical weapons. By the way, these weapons were destroyed in Russia in 2017. And Germany itself must not dare talk about Russia in a negative way for another 500 years after the crimes committed by the Nazis on the territory of the USSR. It is better not to stir up our memory.

Chief Editor

S.V. Pertov

*Doctor of Technical Sciences, the Lenin Prize laureate (1991), Colonel General (Ret.)
In 1989–1991 – Chief of the Chemical Troops of the USSR, in 1992–2001 – Chief of the NBC Protection
Troops of the Russian Federation.*

Стратегия разработки современных средств защиты на основе металлоорганических комплексов с заданными свойствами

В.В. Завьялов¹, Н.В. Завьялова¹, В.И. Холстов¹,
В.К. Гореленков², Г.А. Фролов³, И.В. Лягин⁴, Е.Н. Ефременко⁴

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации,
105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский пер., д. 13

²ООО «Научно-исследовательский институт
эластомерных материалов и изделий», Российская Федерация,
111024, г. Москва, Перовский проезд, д. 2, стр. 1

³Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС»,
Российская Федерация, 119049, г. Москва, Ленинский проспект, д. 4

⁴Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический
факультет, 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Поступила 04.08.2020 г. Принята к публикации 20.09.2020 г.

Целью представленного обзора является анализ существующих в литературе подходов к созданию и совершенствованию материалов и тканей на основе металлоорганических каркасных структур (МОК), которые могут быть базисом для разработки стратегии создания модульных МОК-материалов для современных средств индивидуальной защиты (СИЗ) от токсичных химикатов и патогенных микроорганизмов. В обзоре приводятся данные по использованию биомолекул для интеграции с МОК путем поровой инкапсуляции, поверхностного прикрепления, ковалентной связи, инкапсуляции *in situ* биомолекул в МОК и создание био-МОК. Представлены характеристики биомолекул, которые могут быть включены в МОК. Приводятся схемы включения некоторых биомолекул в состав МОК. Рассматриваются свойства МОК, обсуждаются направления их создания и перспективные направления применения композитов «биомолекулы-МОК». Излагается стратегия создания модульных МОК-материалов с заданными свойствами для современных СИЗ, которые будут обеспечивать защиту человека от различных поражающих факторов химической, биологической и физической природы. Приведены направления разработки современных СИЗ на основе модульных МОК-материалов с заданными свойствами. Предложены схемы создания отдельных модулей в структуре МОК, а также определения их важности и значения для придания МОК-материалу универсальных защитных свойств.

Ключевые слова: биомолекулы в металлоорганических каркасах; защитные материалы и ткани; композиты «биомолекулы-МОК»; металлоорганические комплексы с заданными свойствами; металлоорганические комплексы; модульные МОК-материалы; специфические свойства – самоочищение (самодегазация) и бактерицидность.

Библиографическое описание: Завьялов В.В., Завьялова Н.В., Холстов В.И., Гореленков В.К., Фролов Г.А., Ефременко Е.Н., Лягин И.В. Стратегия разработки современных средств защиты на основе металлоорганических комплексов с заданными свойствами // Вестник войск РХБ защиты. 2020. Т. 4. № 3. С. 305–337. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-305-337>

Конвенция о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (КЗХО) была принята Генеральной Ассамблеей ООН 30 ноября 1992 г. и вступила в силу 29 апреля 1997 г. Она позволила уничтожить химическое оружие как оружие массового поражения, но угрозы применения отравляющих веществ (ОВ) и токсичных химикатов (ТХ) в военных конфликтах и террористических актах сохранились. Это, в свою очередь, предопределяет необходимость совершенствования средств индивидуальной и коллективной защиты для вооруженных сил и гражданского населения.

Прогноз экипировки «солдата будущего» ведущих разработчиков таких средств на период до 2030 г. предусматривает защиту от ОВ, биологических агентов (БА) и ТХ в сочетании со специфическими свойствами – самоочистки (самодегазации) и бактерицидности материалов [1–4]. При этом большое внимание уделяется масштабному внедрению нанотехнологий в создание перспективных элементов экипировки солдат и защитных материалов различного назначения, которые могут быть использованы при выполнении задач химического производства, сельскохозяйственных работ, несения воинской службы и оказания медицинской помощи [5–7].

Совершенствование средств индивидуальной и коллективной защиты, повышающих боеспособность и выживаемость в условиях воздействия различных ТХ, исследователи связывают с технологиями получения металлоорганических каркасных структур или МОК [8]. МОК представляют собой соединения, состоящие из ионов металлов (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Cr^{3+} , Al^{3+} , Fe^{3+} и Zr^{4+}) или кластеров, связанные между собой жесткими органическими молекулами так, что формируются одно-, двух- или трехмерные структуры, которые обладают порами разной величины [9–21]. Такие МОК лежат в основе создаваемых новых тканей для масок, защитных костюмов, фильтров, дегазаторов ОВ и дезинфекторов БА.

Как для МОК, так и для наночастиц различных металлов (Ag, Mg, Ni, Ti и др.), введенных в нановолокна, усиливающих дегазирующие свойства современных материалов в отношении ОВ и придающих им антимикробные свойства, большинство выявленных эффектов получено только в лабораторных условиях [22–39]. При внедрении этих разработок в реальные образцы средств индивидуальной защиты (СИЗ) возникает необходимость проведения дополнительных исследований процесса закрепления наночастиц на материалах, механизмов дегазации ОВ и дезинфекции БА.

Для создания совершенно нового класса гибридных материалов используются различные подходы создания МОК с включенными биомолекулами, получившими название композитов «биомолекулы-МОК». За последнее время был разработан и синтезирован широкий спектр композитов «биомолекулы-МОК», которые сочетают в себе превосходные физические и химические свойства МОК (высокая пористость, настраиваемый размер пор и др.) с универсальными функциональными возможностями биомолекул, что позволяет использовать их также в биокатализе, зондировании, визуализации и доставке лекарственных средств к мишеням с заданными свойствами.

Цель работы – разработка стратегии создания металлоорганических комплексов (МОК) с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты.

Разработка стратегии создания металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты от токсичных химикатов и микроорганизмов основывалась на анализе существующих в литературе подходов создания и совершенствования материалов и тканей, содержащих МОК, данных о свойствах МОК и характеристиках биомолекул, подходах включения биомолекул в металлоорганические каркасные структуры, свойствах и характеристиках композитов «биомолекулы-МОК» и достижениях применения композитов «биомолекул-МОК» в биокатализе, биосенсорике, доставке лекарств, визуализации клеток и разделении молекул.

1. Биомолекулы, включенные в металлоорганические каркасные структуры

Биомолекулы, которые исследователи включают в МОК, представляют собой как макромолекулы (белки, нуклеиновые кислоты, углеводы, липиды), так и низкомолекулярные вещества (аминокислоты, нуклеотиды, жирные кислоты, гликолипиды). Обычно это активные вещества растительного или животного происхождения, необходимые для поддержания жизнедеятельности организма. Они могут служить природными катализаторами, датчиками или участвовать в окислительно-восстановительных процессах [40]. Большинство биомолекул используются только в очень «мягких» условиях при сохранении всех функций в неестественных или сложных средах [41, 42].

Наиболее эффективный метод повышения их устойчивости – включение в защитную оболочку. По сравнению со свободным состоянием, биомолекулы, включенные в композиты, приобретают значительно более высокую термическую, химическую и даже механическую

стабильность. Следовательно, резко расширяются их потенциальные возможности применения *in vitro* и *in vivo* [41–47].

Открытая еще в 1916 г. J. Nelson и E.G. Griffin иммобилизация биомолекул показала, что после физической адсорбции на уголь, фермент инвертаза сохраняет свою каталитическую активность [48]. Эти исследования заложили основу иммобилизации на твердых носителях различных видов биомолекул для широкого применения, обеспечивающих повышение их стабильности, легкость разделения и повторного использования при одновременной защите их от агрессивных сред [42–45, 49, 50].

Металлоорганические каркасы (комплексы) или МОК, известные как пористые координационные полимеры (ПКП) [51–56], представляют собой разновидность пористого кристаллического материала, построенного из координации органических лигандов и неорганических ионов металлов (или металлических кластеров). Упорядоченная и перестраиваемая пористость, хорошая кристалличность и высокая площадь поверхности МОК делают их отличной матрицей-хозяином для иммобилизации или включения в свою структуру «гостевых молекул» (биомолекул).

Металлические каркасы обладают следующими свойствами [49, 51, 52]:

- высокая поверхностная площадь и пористость МОК обуславливают высокую возможность включения биомолекул;
- МОК – это открытые системы, поэтому субстраты и продукты, встроенные в МОК, могут транспортироваться из пор, а «гостевые молекулы» – взаимодействовать с внешней средой;
- металлические узлы, лиганды, а также сами структуры МОК обладают большим разнообразием, геометрия и свойства МОК могут быть спроектированы и адаптированы в соответствии с направлениями их применения;
- включенные в МОК биомолекулы способны взаимодействовать с различными активными группами, равномерно распределенными как в порах, так и на ее поверхности, при этом уменьшается или устраняется их вымывание;
- кристаллическая структура МОК имеет большое значение при исследовании механизмов взаимодействия с «гостевыми» молекулами.

Благодаря этим уникальным свойствам МОК могут быть использованы в качестве матриц для включения биомолекул в рамках реализации технологий по созданию нового класса гибридных материалов. Созданные композиты «биомолекулы-МОК» сочетают свойства обоих компонентов, поэтому считается, что МОК и биомолекулы взаимодополняют друг друга.



Рисунок 1 – Схема возможного применения композитов «биомолекулы-МОК» [8]

МОК не только создают стабилизирующее микроокружение для улучшения работы биомолекул, но и способствуют восстановлению и повторному использованию биомолекул, а также выведению их из конструкций при необходимости. Кроме того, гетерогенное свойство МОК облегчает применение биомолекул в различных областях, таких как катализ, сенсоры и разделение молекул (рисунок 1).

С другой стороны, иммобилизованные биомолекулы функционализируют композиты «биомолекулы-МОК» и придают им новые свойства, что значительно расширяет возможности применения МОК в различных технологиях, особенно в областях биокатализа и биомедицины [56–60].

Таким образом, МОК и биомолекулы в гибридных материалах являются взаимодополняющими и незаменимыми, а включение биомолекул в МОК расширяет возможности их применения. Как показал проведенный анализ данных литературы, биомолекулы от нуклеиновых кислот до ферментов, имеющие различные размеры, успешно были включены в МОК с использованием различных подходов, таких как: поровая инкапсуляция, поверхностное прикрепление, использование полярной ковалентной связи, *in situ* инкапсуляция, био-МОК [49, 61–63].

2. Подходы включения биомолекул в металлоорганические каркасные структуры

Химические и структурные особенности МОК, такие как высокая кристалличность, большая поверхностная площадь, большой объем пор и большое структурное разнообразие, наделяют их огромными возмож-

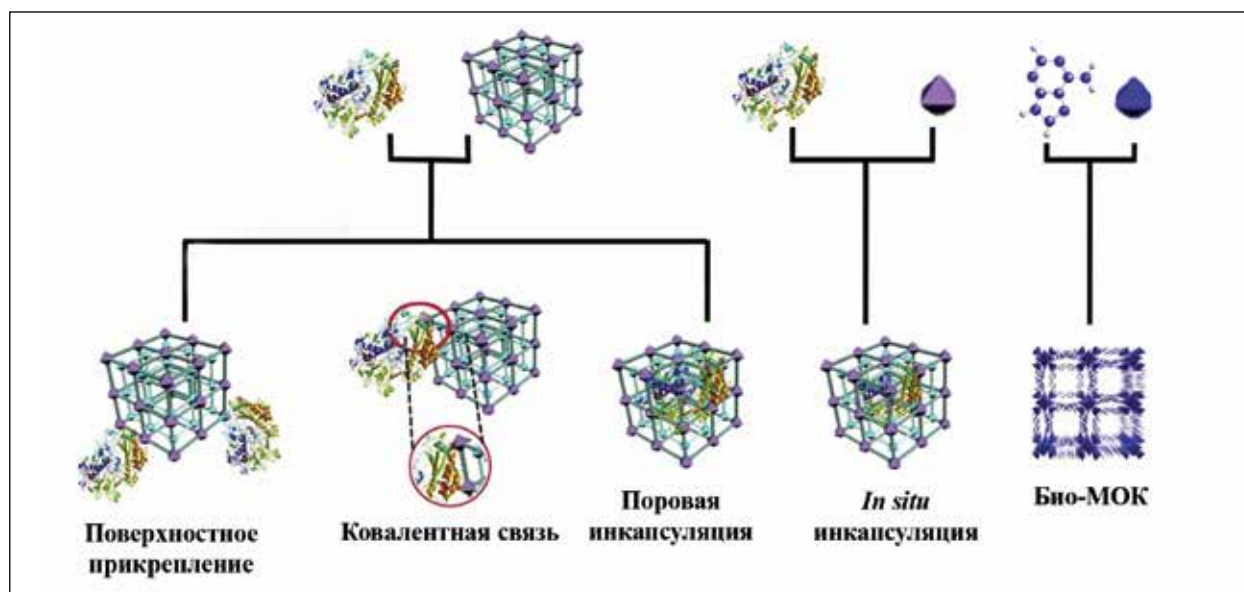


Рисунок 2 – Схемы включения биомолекул в МОК. Известны пять основных направлений включения биомолекул в МОК: поровая инкапсуляция, поверхностное прикрепление, ковалентная связь, *in situ* инкапсуляция и био-МОК [8]

ностями в процессах адсорбции или улавливания биомолекул как внутри пор, так и на их внешней поверхности [49, 58, 61–67].

Многие виды биомолекул, такие как ферменты [68–74], антитела [75–77], пептиды [78–80] и нуклеиновые кислоты [81–84], были успешно включены в МОК. На их основе были созданы новые композиты «биомолекулы-МОК», которые нашли свое применение в таких направлениях как биокатализ, биосенсоры, биотопливные клетки и биоэлектронные устройства.

В состав МОК биомолекулы могут быть включены по следующим схемам:

- сорбция (включение) биомолекул в поры МОК;
- адгезия биомолекул на внешней поверхности кристаллов МОК;
- инкапсуляция биомолекул *in situ* в кристаллы МОК, как «дефект кристалла»;
- непосредственное использование биомолекул в качестве лигандов для синтеза МОК.

На рисунке 2 приведены схемы включения биомолекул в состав МОК.

Доминирующими силами объединения для первых двух схем являются Ван-дер-Ваальсовое взаимодействие, π - π взаимодействие или водородная связь. Что касается ковалентной связи, то она основана на химических связях между биомолекулами и МОК.

В таблице 1 приведена информация, имеющаяся в литературе, о направлениях включения биомолекул в МОК и полученных композитах «биомолекулы-МОК».

Поровая инкапсуляция. Размеры пор МОК можно регулировать от ультра-микропо-

ристого до мезопористого размера (>2 нм), поэтому они могут вмещать в себя многие типы биомолекул разных размеров.

Так как поровая инкапсуляция является наиболее простым и широко используемым методом включения биомолекул в МОК [72–74, 85–95], это направление широко используется для введения биомолекул в их структуру. Поскольку синтез МОК обычно происходит в жестких условиях (например, высокая температура, органические растворители), этот метод модификации МОК может включать биомолекулы в «мягких» условиях и не влиять на их структуру и активность. Кроме того, поры МОК обеспечивают окружающую среду для биомолекул и препятствуют их агрегации и дополнительно ограничивают влияние факторов денатурации.

В последние годы, помимо микропористых МОК, были описаны и мезопористые МОК, открывающие новые возможности для иммобилизации крупных биомолекул. Некоторые МОК имеют разнообразные иерархические поры, которые способны избирательно улавливать различные виды субстратов, ферментов или кофакторов, и считаются перспективными для использования [63, 69, 74, 96].

При поровой инкапсуляции важны как МОК с хорошей водостойкостью, так и соответствующие размеры этих входных пор для биомолекул. Исследования показали, что трехмерные (3D) МОК более предпочтительны, поскольку их относительно небольшие поры способны улавливать разнообразные биомолекулы [97]. В ходе этого процесса биомоле-

Таблица 1 – Направления включения биомолекул в металлоорганические конструкции [8]

№ п/п	Направления включения биомолекул в МОК	МОК	Биомолекулы	Источник
1	Поровая инкапсуляция	Tb-мезоМОК	МП-11	72
2	Поровая инкапсуляция	Tb-мезоМОК	цитохром С	98
3	Поровая инкапсуляция	PCN-333	ПРХ, МП-11, цитохром С	73
4	Поровая инкапсуляция	PCN-128y	КОФГ	88
5	Поровая инкапсуляция	PCN-888	ГОк, ПРХ	69
6	Поровая инкапсуляция	PCN-333	Тирозиназа	70
7	Поровая инкапсуляция	PCN-333	СОД, КАТ	74
8	Поровая инкапсуляция	Cu-МОК	МП-11	90
9	Поровая инкапсуляция	Mn-МОК	цитохром С	91
10	Поровая инкапсуляция	PCN-333	ПРХ	92
11	Поровая инкапсуляция	IR-MOK-74-Y	витамин B ₁₂ , МОП-18	93
12	Поровая инкапсуляция	Tb-мезоМОК	Миоглобин	94
13	Поровая инкапсуляция	POST-66(Y)	Витамин B ₁₂ , цитохром С, миоглобин, ПРХ	95
14	Поверхностное прикреплeние	Cu-МОК	МП-11	90
15	Поверхностное прикреплeние	ZIF-70	ГДГ	102
16	Поверхностное прикреплeние	ZIF-8	Цитохром С	103
17	Поверхностное прикреплeние	MIL-101(Cr), MIL-100(Cr), UiO-66(Zr), CYCU-4(Al)	Трипсин	100
18	Поверхностное прикреплeние	Cu-BTC	<i>Bacillus subtilis</i> липаза	106
19	Поверхностное прикреплeние	ZIF-8	Лизозим	107
20	Поверхностное прикреплeние	ZIF-8	Карбоксиангидролаза	104
21	Поверхностное прикреплeние	UiO-66, UiO-66-NH ₂ (Zr), MIL-53(Al), карбонизованный MIL-53(Al)	Липаза из панкреатической железы свиньи	101
22	Ковалентная связь	MIL-100(Fe)	Лакказа	118
23	Ковалентная связь	UiO-66-NH ₂	Соевая эпоксидгидролаза	119
24	Ковалентная связь	NH ₂ -MIL-53(Al)	β-глюкозидаза	120
25	Ковалентная связь	MIL-100(Fe)	ГОк	71
26	Ковалентная связь	IRMOK-3 GFP	Липаза	111
27	Ковалентная связь	NH ₂ -MOFs, MIL53(Al), NH ₂ -MIL101(Cr)	ГОк	112

№ п/п	Направления включения биомолекул в МОК	МОК	Биомолекулы	Источник
28	Ковалентная связь	MIL-88B(Cr)-NH ₂	Трипсин	113
29	Ковалентная связь	МОК-5	анти-БСА	139
30	Ковалентная связь	UiO-66-N ₃	ДНК	81
31	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	Гемин, ГОк	123
32	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	КАТ	124
33	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	ГОк, ПРХ	125
34	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	ГОк	126
35	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-8	цитохром С	129
36	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-90	КАТ	130
37	<i>In situ</i> инкапсулирование	ZIF-90	КАТ	127
38	Био-МОК	Bio-MOK, bMOK	Аденин	138
39	Био-МОК	PCN-530	Аденин, тимин	143
40	Био-МОК	[Zn(Gly-Ala) ₂]	Пептид	145
41	Био-МОК	ZnCar	Пептид	146
Примечания. МП-11 – микропероксидаза 11; ПРХ – пероксидаза хрена; КОФГ – кислая органофосфатангидролаза; ГОк – глюкозооксидаза; СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза; ГДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; БСА – бычий сывороточный альбумин; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота.				

кулы проникают в поры МОК и изменяют свою форму, приобретая отличия от нативной или денатурированной формы [98]. Следовательно, поровую инкапсуляцию можно рассматривать как универсальный и эффективный способ включения биомолекул (например, фермента) в МОК.

В 2011 г. впервые успешно была иммобилизована микропероксидаза-11 (МП-11) в мезопористые Тб-мезоМОК, которые обладали иерархическими полостями диаметром от 3,9 до 4,7 нм. Установлено, что инкапсулированный в такие МОК фермент может сохранять свою активность или проявлять более высокую активность, чем инкапсулированный в мезопористый кремнезем [72].

Изучение механизма процесса инкапсуляции показало, что цитохром С, который имеет молекулярный размер 2,6 нм × 3,2 нм × 3,3 нм, может быть захвачен Тб-мезоМОК, размеры пор которого (1,3 нм и 1,7 нм) гораздо меньше, чем захваченный белок. Это явление было объяснено таким свойством белка, как гибкость. При исследовании транслокации молекулы цитохрома С во внутреннюю часть

МОК через относительно небольшие поры, авторы [98] предположили, что биомолекулы претерпевают значительные конформационные изменения. Это предположение было подтверждено флуоресцентным анализом [98]. Цитируемая работа заложила теоретическую основу для раскрытия и понимания сложных процессов транслокации биомолекул.

В работе D. Feng с соавт. [73] показано получение мезопористых МОК, включая PCN-333 и PCN-332, обладающих высокой водостойкостью и многогранностью. В будущем эти МОК, защищающие биомолекулы от агрегации и выщелачивания, могут быть использованы в качестве одномолекулярных ловушек (ОМЛ) для ферментов. Авторами показано, что после иммобилизации каталитическая активность ферментов сохраняется, а каталитические свойства значительно улучшаются [73].

Созданный иерархический мезопористый МОК PCN-888 содержал три типа пор с различными размерами (2 нм × 5 нм × 6,2 нм), соединял два фермента в тандеме с точным контролем распределения каждого фермента. Самая большая пора (размером 6,2 нм) может

быть использована в качестве ОМЛ глюкозо-оксидазы (ГОк), промежуточная пора (размером 5,0 нм) использовалась в качестве ОМЛ пероксидазы хрена (ПРХ), а небольшая пора (размером 2,0 нм) могла обеспечить диффузию субстратов. Полученный такой нанореактор показал высокую каталитическую эффективность, хорошую циклическую производительность и стабильность против переваривания трипсина, благодаря защитному эффекту МОК PCN-888 [69].

На основе этого исследования позже была разработана и предложена нанофабрика путем соединения супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ) в МОК PCN-333. Поскольку МОК PCN-333 был стабилен в сложной среде и имел хорошую биосовместимость, авторы далее исследовали активность SC@FNPCN-333. Полученные результаты показали, что изученный гибридный материал может защитить клетки человека от токсичных активных форм кислорода в течение одной недели. Таким образом они продемонстрировали потенциальные биотехнологические возможности применения композита «биомолекулы-МОК» [74].

В ряде работ для инкапсуляции биомолекул, помимо МОК с многогранными порами, были также использованы МОК с мезопористыми канальными структурами. При этом размер и гидрофильность пор оказывали влияние на процесс адсорбции [88, 90, 93].

В 2012 г. была получена серия аналогов МОК-74 с диаметром пор в диапазоне от 1,4 до 9,8 нм путем изменения длины лиганда. Крупные молекулы, такие как витамин B₁₂, металлоорганический многогранник-18, миоглобин и зеленый флуоресцентный белок (ЗФБ), были иммобилизованы в порах этих МОК [93]. В работе Z. Zhong с соавт. приведены данные по созданию мезопористого Cu-МОК с диаметром пор 15,2–20,7 нм, который может иммобилизовать лакказу [89].

В литературе имеются данные по инкапсулированию кислой органофосфатангидролазы (КОФГ) в МОК PCN-128y с размером пор 4,4 нм. Показано значительное повышение стабильности этого фермента после иммобилизации [88].

Мезопористый МОК NU-1000 с иерархическими порами может быть использован в качестве твердой основы для инкапсуляции, защиты и доставки фермента [96]. Используя аналогичный метод, были получены серии МОК NU-100 с мезопористыми каналами в диапазоне от 3,3 до 6,7 нм. Такая структура может быть использована для иммобилизации фермента большего размера, а также для кофермента, имеющего небольшой размер. Мезопористые каналы обеспечивают диффузию субстратов и, таким

образом, повышают реакционную активность как фермента, так и кофермента [85].

Поверхностное прикрепление. Помимо поровой инкапсуляции, другим направлением получения композитов «биомолекулы-МОК» стало поверхностное прикрепление [90, 99–108]. Этот метод не имеет строгих требований к размеру пор МОК, и процесс иммобилизации проходит обычно быстрее и проще по сравнению с другими методами объединения биомолекул с МОК. Однако проблемой такого метода получения композитов является вымывание биомолекул и ослабление защитного эффекта МОК.

В 2006 г. была исследована иммобилизация пероксидазы МП-11 в МОК, созданного на основе Si, а также пяти мезопористых кремнийорганических веществ [90]. Результаты показали, что пероксидаза сохраняла активность после иммобилизации. Аналогичным образом была разработана серия кристаллических мезопористых МОК для иммобилизации ферментов без какой-либо химической модификации поверхности МОК или ферментов. Водородная связь и π-π взаимодействие в основном способствовали притяжению по типу «хозяин-гость» между ферментами и органическими линкерами в МОК [99, 100]. Биореактор показал большой потенциал возможного его применения во многих областях, особенно в катализе и протеомике [101].

W. Ma с соавт. показали возможность получения интегрированного электрохимического биосенсора с использованием цеолитных имидазолатных каркасов (ZIF) в качестве матрицы для коиммобилизации метиленового зеленого (МЗ) и глюкозодегидрогеназы (ГДГ) [102].

C. Zhang с соавт. смогли прикрепить цитохром С на поверхность МОК ZIF-8. Активность цитохрома С при этом увеличилась на 128 %, и улучшилось видимое сродство к субстрату по сравнению с нативным цитохромом С [103].

В работе G.-H. Qiu с соавт. представлены результаты успешного синтеза и характеристики влагостойкости и водостойкости трехмерного (3D) МОК на основе цвиттерионного карбоксилатного лиганда (N-карбоксиметил-(3,5-дикарбоксил)-пиридиний бромид (H₃CmdcpBr)), который может образовывать электростатические и водородные связывающие взаимодействия с одноцепочечной ДНК [83].

Ковалентная связь. Несмотря на то что различные биомолекулы были успешно иммобилизованы в МОК путем физической адсорбции, относительно слабые взаимодействия между биомолекулами и МОК приводили к медленному их вымыванию. Чтобы избежать вымывания биомолекул, был разработан метод иммобилизации (включения) биомо-

лекул в МОК через ковалентную связь [79, 81, 109–117].

Показано существование многих нуклеофилов, таких как аминогруппа, карбоксильная группа, фенольная группа, тиольная группа, имидазольная группа, индольная группа и гидроксильная группа в биомолекулах, которые могут образовывать ковалентные взаимодействия с органическими линкерами в МОК. Установлено, что на поверхности кристаллов МОК существует большое разнообразие функциональных групп (например, свободных карбоксильных и гидроксильных групп, аминогрупп), которые способны соединяться с реактивными группами биомолекул. Установлено, что биомолекулы ковалентно связываются с МОК тремя способами:

1) биомолекулы сшиваются линкерными молекулами, такими как глутаровый альдегид, и образуют при этом самосборный монослой (ССМ) на поверхности МОК;

2) биомолекулы непосредственно связываются с активными группами МОК через ковалентные связи;

3) биомолекулы предварительно ковалентно конъюгируют с органическими лигандами и затем образуют МОК в процессе самосборки.

Перекрестное ковалентное связывание биомолекул с МОК было разработано несколькими группами исследователей, которые попытались последовательно связать биомолекулы со сшивающими агентами, такими как глутаровый альдегид [71, 118–120]. Используя этот метод, впервые были созданы МОК-пленки на SU-8 с биопрепаратом β -глюкозидазы [120]. Аналогичным образом был изготовлен биоэлектрод ГОк–MIL-100(Fe)–PtNP для обнаружения глюкозы путем иммобилизации глюкозооксидазы (ГОк) на МОК (т. е. MIL-100 (M), M = Fe, Al, Cr) и азобензентетракарбоксилат железа(III) MIL-127 (Fe).

Сравнение параметров различных биосенсоров на основе МОК показало, что МОК на основе железа проявляют лучшие свойства по сравнению с другими неорганическими матрицами для иммобилизации ферментов [71]. Была успешно проведена иммобилизация 2,20-азино-бис (3-этилбензотиазолин-6-сульфонокислоты) и фермента лакказы на MIL-100(Fe) путем воздействия на биоэлектрод насыщенными парами глутарового альдегида [118].

Y. Zhang с соавт. создали биокатализатор, основанный на иммобилизации трипсина на ДЦК-активном МОК [114]. S.-L. Сао с соавт., используя глутаровый альдегид (ГА) для сшивания соевой эпоксидгидролазы с МОК UiO-66-NH₂, получили новую нано-микро-биокаталитическую систему [119].

Способ получения композитов «биомолекулы-МОК» с помощью ковалентных связей широко представлен в литературе. До сих пор большинство исследований в этом направлении проводилось на поверхности МОК. Очень важным в этом направлении считается активация поверхности МОК до взаимодействия с биомолекулами. Активные группы, такие как аминогруппы и карбоксилатные группы, обычно использовались для осуществления процесса иммобилизации с помощью реакций основания Шиффа, реакций клик-химии или хемосорбции. Что касается пост-синтетической модификации МОК, то можно отметить ряд новаторских работ в этом направлении по включению биомолекул в МОК через ковалентные связи [115]. Был специально разработан метод, в котором использовались связывающие группы МОК. После образования МОК открытые карбоксилатные группы в органических линкерах активировали 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимидом (ЭДАП) или дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК). Активированные карбоксилаты конъюгировали со многими биомолекулами. При этом МОК далее был успешно конъюгирован с улучшенным зеленым флуоресцентным белком (EGFP), используя ЭДАП для активации свободных карбоксилатных групп МОК. Проведенные ИК-спектроскопия, флуоресцентная микроскопия, твердотельная люминесценция, а также конфокально-лазерно-сканирующая микроскопия подтвердили изменение поверхности МОК [111].

Установлено, что, используя метод пост-синтетической модификации, авторам удалось иммобилизовать глюкозооксидазы на двух амино-МОК [112]. Этот метод впоследствии был использован для иммобилизации многих видов биомолекул [114, 116].

Реакции клик-химии также могут использоваться для иммобилизации биомолекул. Впервые реакции клик-химии применили при синтезе конъюгатов наночастиц композита «нуклеиновая кислота-МОК» на основе реакции между N3 и дибензилциклооктином (ДБЦО). Для реакции функционализированной ДНК с ДБЦО использовали предварительно синтезированные наночастицы UiO-66-N3 [81]. После этой реакции структура МОК была сохранена. ДНК была иммобилизована на поверхности МОК, так как размер пор UiO-66 слишком мал, чтобы вместить ДНК. Кроме того, в этой работе была изучена коллоидная стабильность и возможность клеточной трансфекции этого композита «ДНК-МОК». Результаты показали, что такой композит обладает повышенной стабильностью и улучшенным поглощением пор по сравнению с недекорированными частицами МОК.

D. Fujita с соавт. с помощью процесса самосборки впервые сконструировали МОК вокруг ковалентно связанного белка. Небольшой белок, убиквитин, присоединили к одному бидентатному лиганду. После добавления ионов Pd (II) (М) и лигандов (L) координационные нанокластеры M12L24 самособрались вокруг белка. Результаты этого исследования стали важной вехой в проведении контроля инкапсулированных белков [117].

In situ инкапсуляция. Хотя доказано, что поверхностная адсорбция, инкапсуляция пор и ковалентная связь являются эффективными подходами к объединению биомолекул, эти направления имеют определенные ограничения в применении, особенно для объединения биомолекул, имеющих большие размеры.

В последние несколько лет *in situ* инкапсуляция стала наиболее распространенным подходом для объединения биомолекул с МОК. МОК растут вокруг биомолекул, что приводит к высокой эффективности включения биомолекул в поры и к почти полному отсутствию их вымывания. Нуклеация и иммобилизация происходят одновременно.

Такая *in situ* инкапсуляция биомолекул в МОК имеет много преимуществ перед обычной сорбцией. Одним из очевидных преимуществ является отсутствие каких-то ограничений по размеру биомолекул. Таким способом можно инкапсулировать широкий спектр и различные типы биомолекул с высокой эффективностью включения их в процессе формирования МОК. При этом биомолекулы равномерно распределяются внутри МОК без вымывания. Этот быстрый и недорогой метод значительно облегчает применение биомолекул во многих областях.

Однако стратегия *in situ* инкапсуляции проводится только в мягких условиях в водных растворах, поскольку большинство биомолекул не могут выжить в агрессивных синтетических условиях, таких как высокая температура и органические растворители, что значительно ограничивает число таких МОК для практического использования [121–130].

F. Лу с соавт., используя метод совместного осаждения, внедрили цитохром С в МОК ZIF-8. При этом определенное количество поливинилпирролидона, который использовался для поддержания дисперсии и для стабилизации белка, предварительно был смешан с ферментом перед добавлением гексагидрата нитрата цинка [129]. Эта работа, несомненно, открыла новый путь к простому и быстрому получению гибридных материалов «биомолекулы-МОК». Основываясь на этом методе, были включены мультиферменты – глюкозооксидаза (ГОк) и пероксидаза хрена (ПРХ) в МОК ZIF-8 путем одноэтапного поверхност-

ного синтеза [125]. Полученный гибридный материал показал высокую чувствительность, селективность, а также стабильность при длительном хранении.

Поскольку многокомпонентная система является перспективной для широкого использования (промышленного биокатализа, фармацевтики и биомедицинских устройств), разработанная *in situ* инкапсуляция открыла новые возможности для подготовки и применения в разных областях получаемых гибридных материалов.

Опираясь на выше изложенные результаты исследований, Т.-Т. Chen с соавт. иммобилизовали белок в наночастицы ZIF-8 для создания новой системы, которую можно использовать в качестве эффективной платформы для доставки и эндолизосомального высвобождения активных белков в живых клетках [131]. В дальнейшем Н. Cheng с соавт. выполнено инкапсулирование глюкозооксидазы в наночастицы ZIF-8 с помощью метода совместного осаждения для определения глюкозы в условиях *in vivo* [123]. Значительный вклад в процесс изучения *in situ* инкапсуляции внесли ученые, опубликовав результаты своих исследований в ряде работ [132–134].

Вдохновленные естественными процессами биоминерализации, исследователи предположили, что МОК могут выступать в качестве защитных покрытий для биомолекул путем инкапсуляции *de novo* [128]. Авторы этой работы изучили не только биомакромолекулы (белки, ДНК и ферменты), но и различные МОК (ZIF-8, HKUST-1, E-Тб-BDC и MIL-88A). Полученные результаты показали, что ферменты способны сохранять свою активность даже в неблагоприятных условиях после инкапсуляции. Кроме того, исследователи предположили, что существуют некоторые взаимодействия между прекурсорами МОК и биомакромолекулами, которые способствуют образованию МОК вокруг биомакромолекул.

S.L. Anderson и K.C. Stylianou успешно инкапсулировали вирус табачной мозаики (BTM) внутрь МОК ZIF-8 и создали бионаночастицу BTM@ZIF-8 в форме стержневидной сердцевинно-оболочки с перестраиваемой толщиной оболочки. Ими показано, что метод инкапсуляции *de novo* может быть применен для захвата достаточно больших биомолекул. Впоследствии ученые провели всестороннее исследование и выяснили механистические основы процесса биомиметической минерализации сердцевинно-оболочки с помощью ZIF-8 на BTM. Они обнаружили, что параметры кристаллизации ZIF-8 значительно влияют на окончательную морфологию BTM@ZIF-8, и что взаимодействие BTM-Zn, а не заряд играет

ключевую роль в этом процессе минерализации [58]. Было также установлено, что ZIF-8 может расти на поверхности белка, покрытого полиэтиленгликолем [135]. Эти результаты еще больше расширили возможности применения *de novo* инкапсуляции, а связанные с ней исследования механизмов стали руководством для разработки минерализации МОК на белковых материалах.

Ф.-К. Shieh с соавт. показали, что МОК ZIF-90 также является хорошим объектом для иммобилизации биомолекул с помощью этого подхода. При проведении углубленных исследований были внедрены молекулы катализаторов в МОК ZIF-90 методом *de novo* инкапсуляции и продемонстрирована универсальность этого метода [127].

До настоящего времени для инкапсуляции биомолекул *in situ* использовались МОК ZIF-8 и МОК ZIF-90 [121–130], которые подготавливались в мягких биосовместимых условиях. Ограниченные размеры пор МОК (например, ZIF-8, ZIF-90 и MIL-88A) препятствовали широкому применению этого подхода в биокатализе и зондировании, поскольку субстраты не в состоянии диффундировать в маленькие поры для контакта с инкапсулированными ферментами. Поэтому для дальнейшего продвижения *in situ* инкапсуляции необходимо было создание большего количества новых структур МОК, которые могли бы адаптироваться к мягким синтетическим условиям.

Био-МОК. Такие биомолекулы, как аминокислоты, пептиды, нуклеотидные основания и сахара обладают химически активными группами в своих структурах. Эти группы хорошо координируют с различными металлами и выступают в качестве органических линкеров для синтеза МОК [59, 136]. Использование биомолекул в качестве лигандов для координации с металлами помогло сформировать новый тип МОК, который назвали био-МОК. Био-МОК склонны к лучшей биосовместимости и обеспечивают особую функциональность [137, 138]. Из-за недостатка симметрии, а также высокой гибкости этих биомолекул трудно получить высококачественные кристаллы для био-МОК. Для того, чтобы создать био-МОК, требуется провести отбор высокосимметричных биомолекул или ввести симметричный колиганд. Установлено, что нуклеиновые азотистые основания, аминокислоты, пептиды и даже белки способны к построению био-МОК.

Наиболее широко изученными соединениями для конструирования био-МОК являются азотистые основания, так как они широко распространены в природе, имеют низкую стоимость и могут быть легко синтезированы. Кроме того, каждое азотистое основание имеет

несколько доступных одиночных пар азота и кислорода, которые склонны координироваться с ионами металла.

Как правило, в этом методе предпочтительны азотистые основания с высокосимметричной структурой [139, 140]. Аденин содержит пять атомов азота, пуриновое кольцо с четырьмя азотами и экзоциклическую аминогруппу [138, 139, 141] и может служить отличным компонентом для координации с металлами или металлическими кластерами для создания био-МОК. Применение смешанную лигандную методику путем введения бифенилдикарбоновой кислоты в реакцию между аденином и ацетатдигидратиндиметилформамидом цинка (ДМФ), был получен монокристаллический материал $Zn_8(ad)_4(BPDC)_6O \times 2Me_2NH_2 \times 8DMF \times 11H_2O$, био-МОК-1, который является самым ранним аденин-инкорпорированным МОК со значительной пористостью [141]. Используя цинк-аденин-кластеры в качестве вершин для координации с молекулами дикарбоксилатного линкера, был получен новый вид пористого материала, названный био-МОК-100 [142]. Позднее, для преодоления недостатков низкой симметрии нуклеиновых оснований, для построения нового био-МОК был внедрен высокосимметричный линкер [143].

В качестве органических лигандов для построения МОК использовались аминокислоты, что обусловлено их многочисленными координационными группами, включая карбоксилаты и аминогруппы. Был разработан комплекс под названием $[Hg_{12}(ala)_8(NO_3)_8] \times 2H_2O$ путем простого одновременного смешивания нитрата ртути с L- или D-аланином [144]. В качестве органических линкеров для построения МОК использовался дипептид [145, 146]. На основе дипептида карнозина (β -аланил-L-гистидина) и Zn^{2+} был создан пористый 3D $ZnCar$ -каркас. Этот вид каркаса показал постоянную микропористость и сильное адсорбционное сродство к CO_2 и CH_4 [146]. Исследователи экспериментально показали, что если пептид проявляет низкоэнергетические кручения и смещения, в таких случаях доступный объем пор может увеличиваться [145].

3. Применение композитов «биомолекулы-МОК»

Композиты «биомолекулы-МОК» объединяют свойства и характеристики обоих компонентов (биомолекул и материалов МОК), которые наделяют их разнообразными функциональными возможностями и отличными характеристиками, позволяющими использовать их во многих областях. Как уже отмечалось ранее, в последние несколько десятилетий

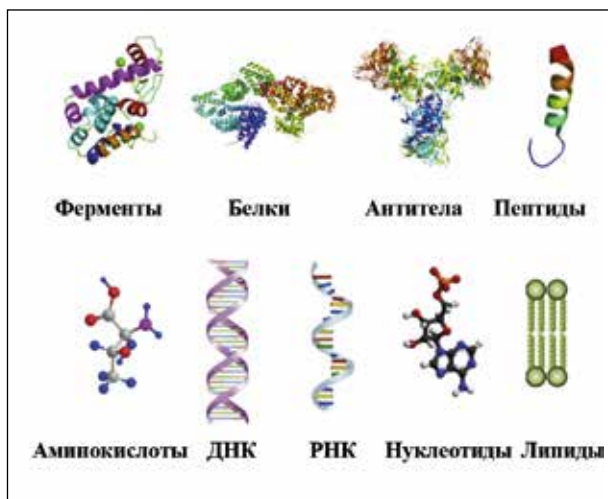


Рисунок 3 – Схема биомолекул, которые могут быть включены в МОК для дальнейшего применения композитов «биомолекулы-МОК» [8]

были зарегистрированы МОК с размерами пор от микропористых до мезопористых. Биомолекулы, от нуклеиновых кислот до ферментов, были успешно иммобилизованы в МОК с помощью различных методов [41, 42]. На рисунке 3 представлены биомолекулы, которые успешно были включены в МОК для создания на их основе композитов «биомолекулы-МОК».

Наибольшие достижения в применении композитов «биомолекул-МОК» были достигнуты в биокатализе, биосенсорике, доставке лекарств, визуализации клеток и разделении молекул. В таблице 2 представлены некоторые области применения композитов «биомолекулы-МОК».

Биокатализ. Ферменты хорошо известны как высокоэффективные природные катализаторы. Однако хрупкая природа ферментов и такие их свойства, как узкий диапазон pH-толерантности, низкая термическая стабильность и низкая устойчивость к органическим растворителям препятствовали их практическому применению. Исходя из структурных и химических свойств, МОК подходят для использования в качестве матриц-хозяев при иммобилизации (включения) в них ферментов [60, 147]. Композиты «фермент-МОК» были использованы в качестве новых платформ для гетерогенного биокатализа и показали ряд преимуществ, включая высокую стабильность и многократное использование, легкость разделения продуктов и лучшую каталитическую селективность.

Гемопротеины (пероксидаза хрена, цитохром С, микропероксидаза и миоглобин), содержащие порфириновые простетические группы, являются представителями семейства ферментов, которые наиболее широко исполь-

зовались для создания композитов с МОК для катализа, вероятно, из-за их высокой активности, подходящих размеров и темного цвета для легкого отслеживания.

В 2011 г. была проведена инкапсуляция фермента МП11 в порах Tb-мезоМОК. МП11@Tb-мезоМОК был использован для катализа окисления 3,5-ди-трет-бутилкатехина в присутствии перекиси водорода (H_2O_2). После иммобилизации показатели ферментативного катализа были выше по сравнению с его мезопористым кремнеземным аналогом. Далее успешно иммобилизовали миоглобин (Mg) в Tb-мезоМОК [72].

При использовании композита миоглобин@МОК был выявлен размер-селективный биокатализ, а также лучшая каталитическая активность в отношении окисления малых субстратов по сравнению со свободным миоглобином [94].

D. Feng с соавт. разработали серию мезопористых МОК (например, PCN-333 (Al)) для инкапсуляции ферментов (пероксидазы хрена, цитохрома С и МП11). Ферменты, иммобилизованные в PCN-333 (Al), использовали для катализа окисления о-фенилендиамина или 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиазолин-6-сульфокислоты) в присутствии H_2O_2 [73].

Установлено, что МОК с мезопористыми полостями могут не только вмещать ферменты для повышения их стабильности, но и обеспечивать размерную селективность, которая вряд ли может быть реализована в других системах. Из-за высокой кристалличности МОК пористость может быть высокоорганизованной или однородной, что имеет значение для селективного катализа композитов «фермент-МОК».

Улучшенная селективность катализаторов имеет решающее значение для промышленного их применения. Кроме мезопористых МОК, микропористые МОК ZIF, включая МОК ZIF-8 и МОК ZIF-90, также нашли широкое применение для объединения ферментов при помощи *in situ* инкапсуляции. При *in situ* инкапсуляции гостевые молекулы, размер которых больше пор МОК, были внедрены в МОК и выступили в качестве защитной оболочки.

F. Lu с соавт. впервые попытались внедрить цитохром С в МОК ZIF-8 методом совместного осаждения. Полученный композит показал 10-кратное увеличение пероксидазной активности включенного в МОК фермента по сравнению со свободным цитохромом С [129].

Метод инкапсуляции *de novo* может широко использоваться для иммобилизации различных видов биомолекул в МОК ZIF-8. Исследователи использовали широкий спектр биомолекул, таких как рибонуклеаза А, сывороточный альбумин человека, пирролохино-

Таблица 2 – Применение композитов «биомолекулы-МОК» [8]

№ п/п	Композиты «биомолекулы МОК»	Биомолекулы	Функции	Источник
1	Tb-мезоМОК	МП-11	Катализ окисления 3,5-ди-трет-бутилкатехина	72
2	PCN-333(Al)	ПРХ, цитохром С, МП-11	Катализ окисления о-фенилендиамина, 2,2'-азино-бис(3-этилбензтиазолин 6-сульфоукислота)	73
3	PCN-128y	КОФГ	Детоксикация диизопропил фторфосфата (ДФФ), зомана	88
4	CYCU-4	Трипсин	Протеолиз БСА	99
5	UiO-66-NH ₂	Соевая эпоксид-гидролаза	Гидролиз 1,2-эпоксиоктана	119
6	ZIF-90	КАТ	Катализ и деградация перекиси водорода	127
7	ZIF-8	Липаза	Катализ и окисление р-нитрофенилбутирата	154
8	ZIF-8	ГОк	Определение глюкозы	126
9	ZIF-8	Цитохром С	Определение пероксида водорода и взрывоопасных органических пероксидов	129
10	ZIF-8	Бычий гемоглобин	Обнаружение перекиси водорода и фенола	159
11	HP-DUT-5	ГОк, уриназа с ПРХ	Определение глюкозы и мочевой кислоты	160
12	Cu-МОК	Тирозиназа	Обнаружение бисфенола А	161
13	Fe-MIL-88	ГОк	Обнаружение тромбина	162
14	Cu-MOF	Нуклеиновые кислоты	Определение липополисахаридов	163
15	HKUST-1	Шпилечные ДНК	Определение ДНК	168
16	UiO-66	МикроРНК	Определение микроРНК	170
17	био-МОК-1	Аденинат	Определение Fe ³⁺	172
18	(Fe-P) _n -MOF	ДНК	Определение Pb ²⁺	174
19	UiO-66-N ₃	ДНК	Доставка лекарств к мишеням	81
20	UiO-Cis	siРНК	Доставка лекарств к мишеням	177
21	Zr-МОК	ДНК	Клеточное поглощение	182
22	ZIF-8	Гистидин	Разделение молекул аланина и глутаминовой кислоты	184
23	Cu-МОК	Трипептиды	Энантиоселективное разделения эфедрина	186
24	MIL-101	Лакказа	Удаление целевых микрозагрязнителей	187
25	CuJAST-1	Пептиды	Высвобождение пептидов микророботами	80
26	ZIF-8	β-галактозидаза	Покрывтие пленкой, экзоскелетом	192
27	ZIF-8, ZIF-90	Антитела	Защита антител	193

Примечания.

МП-11 – микропероксидаза 11; ПРХ – пероксидаза хрена; КОФГ – кислая органофосфатангидролаза; ГОк – глюкозооксидаза; СОД – супероксиддисмутаза; КАТ – каталаза; ГДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа; БСА – бычий сывороточный альбумин; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; siРНК – малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (РНК).

лин-хинон-зависимая глюкозодегидрогеназа, липаза, гемоглобин, лизоцим, пероксидаза хрена, трипсин, уреазы и олигонуклеотид. Результаты показали, что ферменты в ZIF-8 могут сохранять ферментативную активность и в жестких условиях [128].

Впоследствии пероксидаза хрена была внедрена в МОК ZIF-8 с помощью этого же способа. Сформированный композит ПРХ-МОК со средним размером около 30 нм показал повышенную каталитическую активность по сравнению с нативным ферментом [148].

Фермент каталаза впервые был введен в МОК ZIF-90 методом инкапсуляции *in situ*. Полученные композиты проявляли высокую активность в отношении деградации перекиси водорода даже в присутствии протеазы – протеиназы К [127, 128].

Для формирования более сложных комплексов МОК могут быть объединены с другими материалами и биомолекулами. Поэтому различные материалы в этом комплексе могут играть свою собственную роль для выполнения своей цели в применении. Например, Tadepalli S. с соавт. использовали МОК ZIF-8 в качестве защитной оболочки для инкапсуляции золотых наностержней-конъюгатов ПРХ. Этот композит показал повышенную биокаталитическую активность фермента по сравнению с его нативным аналогом за счет фототермического эффекта плазмонных наноструктур [149].

Имеются данные о разработке раздельной системы посредством инкапсулирования наночастиц МОК в капсулах МОК (МОК-Cs). Этот композит способен защитить иммобилизованные ферменты (каталазу, глюкозооксидазу, пероксидазу хрена и протеазу) от денатурации и поддерживать их активность [150]. С другой стороны, и различные ферменты могут быть включены в одну систему для каскадного использования.

В 2015 г. был разработан новый метод иммобилизации ферментов с использованием непрерывной капельной микрофлюидной системы MIL-88A (Fe). Образовавшиеся полые сферы MIL-88A (Fe) могли одновременно инкапсулировать три различных фермента (глицериндегидрогеназу, пероксидазу хрена и ацетилхолинэстеразу). Было установлено, что иммобилизованные ферменты проявляли большую активность и обратимость, чем свободные ферменты [151].

Другой класс ферментов, гидролазы, также широко использовались для создания композитов «фермент-МОК». Для этих целей использовал МОК ПХН-128у для иммобилизации кислой органострофангидролазы (КОФГ). КОФГ@ПХН-128у. Указанный композит «фермент-МОК» был применен для детоксикации

диизопропилфторфосфата (ДФФ) и зомана – чрезвычайно токсичного нервно-паралитического отравляющего вещества. Этот новый гибридный материал продемонстрировал высокую конверсию данных веществ в течение нескольких минут [88].

В МОК канального типа, таких как МОК PCN-128у, ферменты могут входить в МОК без изменения их конформации, благодаря чему они могут хорошо поддерживать свою активность. С другой стороны, каналы в МОК могут также действовать как субстратные каналы для облегчения взаимодействия между ферментами и их субстратом. Для создания МОК канального типа объединения должна быть тщательно обдумана и выбрана его структура, чтобы избежать возможного вымывания биомолекул. Необходимо отметить, что сами органические лиганды в стенке канала МОК могут обеспечивать относительно сильные взаимодействия, что облегчает удержания биомолекул.

Соевая эпоксидгидролаза была иммобилизована на МОК UiO-66-NH₂ посредством ковалентного связывания. Этот композит использовали для катализа гидролиза 1,2-эпоксикетана и его активность была сравнима с активностью свободного фермента [119].

W.-L. Liu с соавт. разработали композит трипсин@CYCU-4, меченного флуоресцеинизотиоцианатом. Этот биореактор показал высокую эффективность расщепления БСА [99].

S. Rafiei с соавт. путем инкапсуляции липазы в каркас микропористого цеолита имидазола МОК ZIF-67 создали новый биокатализатор. Полученный композит липаза@ZIF-67 успешно применяется для катализа переэтерификации соевого масла в биодизельное топливо [152].

МОК UiO-66 был использован Ну Y. с соавт. в качестве матрицы-хозяина для иммобилизации липазы *Aspergillus niger* посредством гидрофобных взаимодействий. Гидрофобная модификация МОК UiO-66 значительно повысила каталитическую активность липазы для получения биодизельного топлива [153].

Фермент липаза был иммобилизован в МОК ZIF-8 методом синтеза «в одном котле». Полученный композит липаза@МОК далее был использован для катализа окисления р-нитрофенилбутирата (РНФБ) [154]. Для катализа специфических реакций окисления, кроме липазы, в МОК также были иммобилизованы оксидазы.

L. Shi с соавт. получен МОК, подобный пористому углепластику ZIF-8, для инкапсуляции глюкозооксидазы (ГОК). Встроенный в этот МОК фермент ГОК показал большой объем загрузки и быструю активность пере-

носа электронов [155]. Путем инкапсуляции была создана мультиферментная система из глюкозооксидазы и уриназы, которая затем была включена в иерархически пористые МОК HP-PCN-224 (Fe). В исследовании X. Liu с соавт. HP-PCN-224 (Fe) проявил себя эффективным аналогом фермента, который мог сотрудничать с иммобилизованным ферментом для tandemного катализа [156].

За последние десятилетия ферментативный или белково-опосредованный биокатализ привлек значительное внимание исследователей в различных областях, особенно в пищевой и фармацевтической промышленности. Установлено, что разнообразные МОК успешно сочетаются с ферментами для повышения их активности, стабильности и специфичности.

Однако для расширения типов реакций, которые могут катализироваться биокатализаторами «фермент-МОК», и увеличения их практического применения необходимо проведение дополнительных исследований. Кроме того, эти новые биокатализаторы нуждаются в дополнительной оценке и эксплуатации в расширении диапазона условий проведения реакций, особенно в реальных промышленных или биологических условиях.

Биосенсоры. Рассматриваются как перспективный инструмент для быстрого, избирательного и чувствительного анализа целевых молекул. Для этих целей были разработаны и созданы композиты «биомолекулы-МОК» в качестве инновационной сенсорной платформы для широкого обнаружения экологических и биологически значимых целевых молекул, таких как глюкоза, L-цистеин, H_2O_2 , дофамин и аскорбиновая кислота [157–159].

В работе F. Lu с соавт. впервые был сконструирован композит цитохрома С и МОК ZIF-8 с использованием метода *in situ* инкапсулирования. Полученный композит использовался для флуорометрического определения пероксида водорода и взрывоопасных органических пероксидов, включая метилэтилкетонпероксид (МЭКП) и третичный бутилгидропероксид (ТБГП). Этот гибридный материал быстро и чувствительно реагирует на H_2O_2 , МЭКП и ТБГП [129].

Был создан композит бычьего гемоглобина (БНб) с МОК (БНб@ZIF-8), который быстро выводил сигналы при обнаружении H_2O_2 и фенола. Кроме того, была разработана мультиферментная миметическая система, в состав которой входили ГОк и магнитный ZIF-8 (mZIF-8) [158].

Для определения содержания глюкозы использовали композит ГОк@mZIF-8. Благодаря магнитным свойствам mZIF-8, эта система

была легко переработана. Установлено, что переработанные композиты проявляли почти такую же активность после нескольких циклов работы [126].

Датчик для *in vivo* мониторинга глюкозы путем построения электрохимической системы был разработан на основе глюкозодегидрогеназы (ГДГ)-ZIF. Результаты исследования показали, что эти биосенсоры на основе ZIF могут избирательно определять глюкозу непосредственно в мозге морских свинок в режиме, близком к реальному времени [102].

Помимо биосенсоров на основе ZIF, для построения мультиферментной системы каскадных реакций использовались также МОК с иерархическими порами. Частичные связи между этими иерархическими порами могут способствовать массопереносу субстратов и продуктов при катализе и зондировании.

X. Liu с соавт. разработали легкий и простой способ иммобилизации ферментов с использованием иерархически пористых металлоорганических каркасов (HP-МОК). Ими были сконструированы два мультиферментных биосенсора для глюкозы и мочевой кислоты путем иммобилизации ГОк и уриназы с помощью пероксидазы хрена (ПРХ) на HP-DUT-5 соответственно. Эти датчики показали хорошую чувствительность, селективность и пригодность для повторного использования для обнаружения глюкозы и мочевой кислоты [159].

Для электрохимического определения бисфенола А (БФА) был создан композит хитозана с МОК и тирозиназой, который исследован в качестве электрохимического датчика для бисфенола В (БФВ), бисфенола F (БФФ), бисфенола Е (БФЕ) и бисфенола Z (БФЗ) [160].

Еще один нанокомпозитный материал Pt-NPs-МОК-GOD был создан для электрохимического зондирования глюкозы. Этот композит проявлял исключительную селективность по отношению к глюкозе даже в присутствии других сахаров (фруктозы, галактозы и монозы), аскорбиновой кислоты и мочевой кислоты. Датчик показал хорошие результаты для точного определения глюкозы в сыворотке крови больных сахарным диабетом [71].

S. Xie с соавт. сообщили о создании многофункционального биоконъюгата Au-hemin@МОК-ТВА II (тромбин-связывающий аптамер) с ГОк (глюкозооксидаза) для электрохимического зондирования тромбина (ТБ) [161]. W.-J. Shen с соавт. создан другой композит AuNPs-МОК, который использовался для иммобилизации наночастиц и обнаружения липополисахаридов. Сенсор проявлял специфичность по отношению к липополисахариду в присутствии человеческого сывороточного

альбумина, прокальцитонина и С-реактивного белка [162]. Аналогично, использовали композит Ag-MOK(Zn-TSA) в качестве высокоэффективных матриц иммобилизации миоглобина (Mb) и глюкозооксидазы для электрохимического определения перекиси водорода, нитрита и глюкозы [163]. Впоследствии был синтезирован ряд МОК, содержащих Fe^{3+} , Zr^{4+} , La^{3+} и 2-аминотерефталат (H_2ATA), которые успешно были применены в качестве матриц иммобилизации ацетилхолинэстеразы (АХЭ) для построения биосенсоров с целью детекции метилпаратиона [164].

Композиты ГОК-МОК (GOx@ZIF-8) использовали в качестве блока трансдукции сигнала через процесс биомиметической минерализации для построения флуоресцентного иммуносенсора для галектина-4. Разработанный композит применялся для мониторинга галектина-4 в реальных раковых образцах. Эта сенсорная система была также способна обнаруживать целевые белки в клеточных лизатах [165].

В работе Gong C. с соавт. проведено инкапсулирование МП-11 в PCN-333 (Al), полученный композит нашел свое применение в качестве биосенсора для перекиси водорода [166].

В последние несколько лет биосенсоры на основе МОК продемонстрировали хорошие результаты в обнаружении ДНК и РНК. Разработанный ДНК-сенсор, основанный на миметическом катализе МОК и аллостерическом переключении шпильки ДНК, осуществляет специфическое распознавание между структурой аптамера и стрептавидином (СА). Датчик ДНК на основе МОК способен обнаруживать ДНК-мишень в линейном диапазоне обнаружения от 10 фМ до 10 нМ [167].

J. Chen с соавт. разработали электрохимический датчик ДНК, построенный на основе комбинации модифицированного биотином зонда захвата с композитом гемин-МОК-PtNPs. Этот новый биосенсор показал чувствительное обнаружение гена FGFR3 (рецептора фактора роста фибробластов 3) от 0,1 фМ до 1 нМ и низкий предел обнаружения 0,033 фМ [168].

Новая стратегия зондирования, основанная на пептидных зондах нуклеиновых кислот (ПНК), меченных флуорофорами и конъюгированных с нано-МОК-носителем (nМОК), представлена в работе Y. Wu с соавт. [169]. Данный композит использовался для мониторинга мультиплексированных микроРНК в живых раковых клетках. В присутствии микроРНК-мишени ПНК гибридизовалась и высвобождалась из nМОК, что приводило к восстановлению сигнала флуоресценции.

Известно, что ионы тяжелых металлов в сточных водах представляют большую угрозу окружающей среде и здоровью животного

мира. Существует ряд композитов «биомолекулы-МОК», которые могут эффективно обнаруживать ионы металлов в сточных водах. Так, в работах [170, 171] сообщается о серии адениннатных встроенных МОК (био-МОК-1), полученных путем инкапсуляции различных ионов лантаноидов (например, Eu^{3+} или Tb^{3+}) с помощью постсинтетического метода катионного обмена. Такие био-МОК были использованы для определения содержания Fe^{3+} в сточных водах. Таким же образом Eu^{3+} - β -дикетонат, помещенный в био-МОК-1, проявлялся изменением цвета в присутствии органических аминов (например, метиламин). Этот анионный био-МОК может выступать в качестве базового, поскольку катионные гостевые молекулы могут принимать участие в поверхностном обмене с другими катионными видами. Впоследствии исследователи разработали композит путем получения одноцепочечной ДНК, меченной КФЦ (карбоксифлуоресцеин), с Eu^{3+} @био-МОК-1. Этот гибридный материал может быть использован для обнаружения Cu^{2+} с пределом обнаружения 0,14 мкМ [172]. Далее ученые разработали электрохимический биосенсор на основе наночастиц Au на бумажном рабочем электроде для обнаружения Pb^{2+} с использованием ДНК-модифицированных железопорфириновых гибридов МОК ((Fe-P) nМОК-Au-GR) в качестве сигнальных зондов. Биосенсор был селективен для Pb^{2+} в присутствии многих других конкурирующих ионов металлов [173]. В том же направлении был создан композит, объединивший МОК с одноцепочечной зондовой ДНК (ss-ДНК, обозначаемой как Р-ДНК), меченной флуорофором КФЦ. Этот биосенсор высокоселективен и чувствителен к Hg^{2+} с пределом обнаружения 3,2 нМ [174].

В последние годы проведенные исследования были посвящены быстрому и точному обнаружению биологических молекул, нуклеиновых кислот и ионов металлов и т. д. с помощью биосенсоров.

Биосенсоры показали большие возможности в этой области, благодаря высокой чувствительности и селективности. Сочетание биомолекул с МОК не только улучшает стабильность, многократность использования и способность биораспознавания формируемых биосенсоров, но и повышает их селективность за счет специфических взаимодействий биомолекул-аналитов. Несмотря на достижения композитов на основе биомолекул и МОК в области биоаналитической химии, для оптимизации этих гибридных материалов и для обнаружения одиночных молекул и тестирования, применяемого при оказании первой медицинской помощи, необходимо проведение дополнительных исследований.

Доставка лекарств и молекулярная визуализация. Со времени выхода в свет в 2006 г. работы Р. Норсајада с соавт. [175] было доказано, что МОК являются перспективной платформой для доставки лекарств из-за их высокой степени загрузки лекарством, возможности биологического разложения и функциональности. После уменьшения размера до наноразмерного у включаемых частиц в МОК стало возможным использовать нано-МОК (пМОК) в качестве эффективных наноносителей для доставки контрастных веществ для визуализации, химиотерапии и других видов медицины. Основными исследованными молекулами, включенными в МОК, были бимолекулярные препараты – нуклеиновые кислоты и белки.

Впервые композит «нуклеиновая кислота-МОК» на основе ДНК, функционализированной дибензилциклооктином (ДБЦО), и UiO-66-N3 был синтезирован W. Morris с соавт. в 2014 г. [81]. Полученные результаты показали более высокую эффективность включения наночастиц (14 и 19 нм), композитами «ДНК-МОК», чем у нефункционализированных наночастиц МОК.

Тогда же С. Не с соавт. сообщили о совместной доставке цисплатина и малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (siРНК) с использованием частиц UiO-МОК в качестве наноносителей. Этот композит может не только стабилизировать UiO-МОК , но и защитить siРНК от деградации нуклеазами и тем самым облегчить поглощение siРНК клетками [176].

Помимо нуклеиновых кислот, другие биологически активные молекулы также могут быть доставлены в клетки, образуя комплекс с МОК. Нанокompозит по типу «ядро-оболочка» был синтезирован с использованием бычьего сывороточного альбумина (БСА) в качестве ядра и рН-чувствительного МОК в качестве оболочки. При этом в ядро БСА до образования оболочки в МОК был инкапсулирован доксорубин. Композит показал гораздо более высокую эффективность против линии клеток рака молочной железы MCF-7, чем свободный доксорубин [134].

Новый био-МОК (bioMIL-1) синтезирован S.R. Miller с соавт. из нетоксичного железа и биоактивного линкера никотиновой кислоты. Никотиновая кислота может высвободиться в результате деградации bioMIL-1 в моделируемых физиологических условиях, что обеспечивает доставку биологически активной молекулы в клетки [177].

S. Wang с соавт. в 2017 г. функционализировал наночастицы МОК олигонуклеотидами на основе стратегии координационной химии. Эта работа дала нам новую группу конъюгатов – «нуклеиновые кислоты-МОК», для манипули-

рования внутриклеточными процессами и их измерения [82].

Особый интерес представляет информация о нанореакторе «тирозидаза-МОК», который может активировать пролекарство парацетамола в раковых клетках. Регулируя концентрацию активных форм кислорода и глутатиона, X. Lian с соавт. доказали возможность получить продукт парацетамола, который будет убивать лекарственно устойчивые раковые клетки [70].

S. Wuttke с соавт. синтезировали МОК-липидные наночастицы. Молекулы красителя ими были эффективно иммобилизованы в порах МОК, в то время как липидный бислой препятствовал их высвобождению. Эффективное поглощение МОК-липидных наночастиц раковыми клетками показал перспективность этих композитов для доставки лекарственных средств и визуализации клеток [178].

В литературе имеются данные об изучении многофункциональных зондов на основе МОК для двух модальной оптической визуализации. Y. Liu с соавт. на основе Zr получили наночастицы МОК, конъюгированные с ДНК, которые являются аптамерами для мишень-индуцированного биоимиджинга и фотодинамической терапии. Результаты проведенных исследований показали, что мишень-индуцированная визуализация достигается за счет структурного изменения аптамера при связывании с молекулами-мишенями. Кроме того, композит «ДНК-МОК» может значительно усиливать эффект фотодинамической терапии [179].

Нанокompозит «ядро-оболочка», синтезированный путем объединения рН-чувствительной оболочки МОК с пептидно-функционализированной наночастицей золота, можно использовать в качестве переключателя двойного распознавания в кислой среде. Такое использование позволяет по-новому визуализовать лизосомальный катепсин.

Композит «ДНК-МОК», полученный путем внутренней координации цитозинфосфат-гуанозинового олигонуклеотидов на биосовместимых наночастицах циркония, проявляет высокое клеточное поглощение, специфичность к органеллам и пространственно-временной контроль толл-подобных рецепторов, запускающих иммунные реакции [180, 181].

С помощью биосовместимого инкапсулирования белков в МОК создан композит, который обладает высокой эффективностью (до ~ 94%) и высокой грузочной способностью. Установлено, что образовавшиеся наночастицы могут защитить гостевые белки от переваривания протеазами. Кроме того, они могут улучшить их поглощение опухолевыми клетками и автономное высвобождение молекул-гостей [182].

Разделение молекул. МОК идеально подходят для применения в процессе разделения молекул на основе определенных открытых каналов, полостей молекулярного размера, площади внутренней поверхности и простоты модификации [183].

J. Zhao с соавт. показано, что композиты «биомолекулы-МОК» обладают большим потенциалом для энантиоселективного разделения биомолекул и удаления тяжелых металлов, пестицидов и красителей. Созданный МОК имел микропористую структуру с хиральной средой. Композит синтезировали путем простого замещения лиганда 2-метил имидазолат D-гистидином. При экспериментальной проверке этот хиральный композит МОК продемонстрировал исключительную селективную способность к разделению рацемического аланина и глутаминовой кислоты [184].

J. Navarro-Sánchez с соавт. и Ren Z. с соавт. практически одновременно сообщили о создании биокаталитической мембраны с иммобилизованной лакказой для удаления микрозагрязнителей. Для этого полиэтиленимин (ПЭИ), МОК, лакказу и полидофамин (ПДА) последовательно модифицировали на разделительных и опорных слоях ультрафильтрационной мембраны из полиакрилонитрила (ПАН). Созданные биокаталитические мембраны LacPAN-MIL-101-L показали высокую проницаемость с эффективным удалением целевых микрозагрязнителей [185, 186].

В работе Mon M. С соавт. приведены данные о создании прочного и водостойкого МОК с остатками метионина. Такой МОК может избирательно захватывать из воды токсичные примеси, такие как CH_3Hg^+ и Hg^{2+} , и демонстрирует наибольшую способность поглощения Hg^{2+} среди всех зарегистрированных МОК [187].

В дополнение к вышеупомянутым сферам использования известны и другие интересные предложения по применению композитов «биомолекулы-МОК». Например, при включении пептида в МОК был создан биохимический активный сенсор. Этот композит «пептид-МОК» может определять токсичные тяжелые металлы в растворе, передвигаясь («доплывая») до них самостоятельно [80]. В дальнейшем был разработан новый дифенилаланиновый (ДФА) пептид на основе МОК HKUST-1. Этот микроробот может высвободить пептиды ДФА без разрушения HKUST-1 через водный обмен в порах [78].

J.S. Kahn с соавт. получили модифицированный композит «ДНК-МОК», реагирующий на раздражители. Ими синтезированы реагирующие на pH и K^+ ДНК-функционали-

зированные МОК, которые являются перспективными для совершенствования сенсоров, новых катализаторов и носителей для доставки лекарственных средств [188].

Y. Guo с соавт. вводили одностеppedые молекулы ДНК в мембраны ZIF-8 в ходе твердофазного синтеза. Полученная таким образом ДНК-конъюгированная мембрана ZIF-8 обладала высокой протонной проводимостью и высокой селективной проницаемостью. Результаты могут быть полезны в дальнейших исследованиях возможностей функционализированных мембран на основе МОК для использования в топливных элементах [189].

МОК могут быть также использованы для создания экзоскелетов для микроорганизмов. Например, гомогенное покрытие ZIF-8 может защитить живые клетки от противогрибковых агентов и крупных цитотоксических белков [190]. Защитная оболочка МОК создана для дрожжевых клеток. Сначала их покрывали β -галактозидазой, а далее на ферментном покрытии образовалась пленка МОК. Она позволяла клеткам выживать в моделируемых экстремальных олиготрофных средах более 7 сут [191].

Разработанная в 2019 г. Y. Feng с соавт. платформа на основе систем ZIF-8 и ZIF-90 оказалась эффективной для защиты антител и значительного повышения их термической, химической и механической устойчивости. Показано, что МОК может полностью инкапсулировать и высвобождать человеческие и козы антитела IgG или коммерческий препарат адалимумаб в очень короткие сроки с высокой эффективностью. Кроме того, защищенные антитела могут сохранять структурную целостность и биоактивность в жестких условиях, включая высокую температуру, механическую силу, органический растворитель и циклы замораживания. Защищенные антитела могут также выжить при длительном хранении в условиях изменения температуры окружающей среды [192].

Проведение таких исследований в дальнейшем будет способствовать применению МОК в биомедицинских областях и обеспечит стабильность хранения биофармацевтических препаратов.

Таким образом, в последние несколько лет большое внимание исследователей привлекало включение (внедрение) биомолекул в МОК для применения в различных областях, включая материаловедение, биохимию, неорганическую химию и медицину. Действительно, МОК демонстрируют большие преимущества в качестве платформ для иммобилизации биомолекул. Однако развитие этой области все еще находится в зачаточном состоянии. Изложенные современные направления подготовки биомолекул к объединению с МОК имеют

большое значение для применения созданных к настоящему времени композитов «биомолекул-МОК» в биокатализе, биосенсорах, сепарации и других областях.

Хотя в этой области исследований были достигнуты значительные успехи в создании и применении различных композитов «биомолекул-МОК», однако проблема включения биомолекул все еще остается. Что касается стратегий иммобилизации, несмотря на то, что было разработано несколько методов, все они имеют свои достоинства и недостатки. Например, адсорбционные методы обычно могут поддерживать высокую активность биомолекул, но этот метод значительно ограничен размерами биомолекул и размером пор МОК. Кроме того, «гостевые молекулы» имеют только слабые взаимодействия с МОК и склонны к выходу из матрицы. Ковалентная связь часто может преодолеть этот недостаток, но этот метод является сложным и дорогостоящим, а иногда влияет на активность биомолекул. Инкапсуляция *in situ* не предъявляет особых требований к размеру «гостевых молекул». Но эта стратегия может осуществляться только в мягких условиях в водных растворах, что исключает многие МОК, которые не могут быть синтезированы в этих условиях. Поэтому изучение этих подходов к объединению биомолекул в МОК или исследование новых стратегий могут еще больше продвинуть вперед эту область и расширить сферу применения создаваемых композитов. Кроме того, редко сообщается о работе композитов «биомолекул-МОК» в промышленных или биологических условиях. Поэтому существует необходимость изучения поведения таких композитов в разных средах. Также требуются углубленные исследования более практических и конкретных функций композитов «биомолекул-МОК». Кроме того, для практического применения существует необходимость крупномасштабного процесса подготовки для получения недорогих композитов.

Таким образом композиты «биомолекул-МОК» являются эффективной платформой в различных областях, таких как биокатализ, биосенсор, разделение молекул, доставка лекарств, микрореакторы и микроботы. В будущем, очевидно, будут также представлять интерес другие направления объединения биомолекул с МОК и расширение спектра МОК или МОК-гибридных материалов, которые необходимы для работы с крупными биомолекулами промышленного значения. В целом, хотя все новые композиты созданы только благодаря теоретическим исследованиям, однако можно предположить,

что разработка композитов «биомолекул-МОК» будет иметь огромный потенциал для дальнейшего развития.

4. Практическое применение теоретических знаний о металлоорганических каркасах с включенными биомолекулами

Создание металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты от токсичных химикатов и микроорганизмов является одним из наиболее перспективных направлений практического применения теоретических знаний о металлоорганических каркасах с включенными биологическими молекулами.

По нашему мнению, создание материалов и тканей со специальными свойствами на основе МОК представляет собой область исследований, которая позволяет осуществить переход от теоретических воззрений к прикладным работам по созданию средств индивидуальной и коллективной защиты нового поколения при конструировании, которых не используются уже готовые ткани и материалы, а создаются условия, способствующие самосборке материала с заданными свойствами. Для этой цели, прежде всего необходимо выбрать из известных, теоретически разработанных подходов наиболее приемлемые для создания МОК и композитов «биомолекул-МОК». Далее, создать соответствующие металлоорганические комплексы, подобрать биологические и химические молекулы, обеспечивающие проявление заданных свойств, интегрировать эти молекулы в МОК и на основе всего этого создать композиты «биомолекул-МОК», способные катализировать деградацию (гидролиз) токсичных химикатов и уничтожать болезнетворные микроорганизмы.

При создании МОК и композитов «биомолекул-МОК» наиболее приемлемыми для создания материалов и тканей со специальными защитными свойствами представляются *in situ* инкапсуляция и био-МОК способ получения металлоорганических комплексов. Как уже было отмечено ранее, *in situ* инкапсуляция – это довольно распространенный подход для объединения биомолекул с МОК. Использование этого способа инкапсуляции приводит к созданию МОК вокруг биомолекул с одновременным эффективным включением этих биомолекул в поры при отсутствии их вымывания.

Преимуществами такой *in situ* инкапсуляции являются: отсутствие каких-либо ограничений по размеру биомолекул; быстрота и небольшая стоимость способа; возможность инкапсулировать аминокислоты, белки и ферменты с высокой эффективностью включения их в процессе формирования МОК. Созданные таким образом МОК могут выступать также в качестве защитных покрытий для биоматериалов.

лекул. Из литературы известно, что инкапсулированный белок в наночастицы МОК не теряет своей активности, а полученный гибридный материал приобретает высокую чувствительность, селективность, а также стабильность при длительном хранении.

Недостаток *in situ* инкапсуляции заключается в обязательности реализации этой технологии только в мягких условиях – в водных растворах, поскольку большинство биомолекул не могут выжить в агрессивных синтетических условиях, таких как высокая температура и органические растворители.

Многокомпонентная система, используемая в *in situ* инкапсуляции, открыла новые перспективы для подготовки и применения получаемых гибридных материалов в разных областях, таких как промышленный биокатализ, фармацевтика и биомедицинские устройства.

При использовании био-МОК способа получения металлоорганических комплексов, биомолекулы-аминокислоты, пептиды, нуклеотиды и сахараиды, обладающие химически активными группами, могут хорошо координироваться с различными металлами и выступать в качестве органических линкеров для синтеза МОК. Использование этих биомолекул в качестве лигандов для координации с металлами приводит к формированию совершенно новых типов МОК. Био-МОК склонны к лучшей биосовместимости и обеспечивают особую функциональность. Недостатком данного подхода является асимметрия и высокая гибкость биомолекул. Поэтому при био-МОК способе используют высокосимметричные биомолекулы.

Согласно предложенному переходу от теоретических к прикладным работам, первоочередным является выбор специальных свойств, которыми должны обладать разрабатываемые материалы и ткани на основе МОК, которыми не обладали предыдущие поколения материалов и тканей для средств индивидуальной защиты.

В соответствии с ранее проведенными теоретическими и практическими исследованиями [1, 3], нами были выбраны свойства – бактерицидность и самоочищение (самодегазация). Данные свойства материалы и ткани могут приобретать за счет их функционализации, при использовании наноразмерных металло-содержащих частиц – кобальта, титана, цинка, серебра и др., и наноразмерных ферментных комплексов (органотрифосфатгидролазы, карбоксипептидазы А, лактоназы), которые предполагаются для каскадного использования.

Для построения МОК требуются органические лиганды. Такими лигандами могут быть аминокислоты или пептиды. В качестве органических линкеров для построения МОК можно

использовать аминокислоты, пептиды и высокоэнергетические наночастицы металлов: титана, титана, цинка, размером от 1 нм до 3 нм.

Металлоорганические композиты с введенными в них одновременно антимикробным компонентом и наноразмерными ферментными комплексами предлагаем наносить на тканевую унифицированную платформу.

Порядок и последовательность нанесения указанных металлоорганических композитов «биомолекулы-МОК» на тканевую унифицированную платформу могут быть основой для разработки технологии получения нового поколения материалов и тканей модульного типа со специальными свойствами.

Полученные таким способом композиты «биомолекулы-МОК» могут быть использованы в качестве новых платформ для гетерогенного биокатализа, так как они имеют ряд преимуществ: высокую стабильность и многократное использование, и лучшую каталитическую селективность.

Стратегия создания металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для средств, обеспечивающих защиту человека от различных поражающих факторов химической, биологической и физической природы. После выбора подходов создания металлоорганических комплексов и композитов «биомолекулы-МОК», а также определения биологических и химических молекул, обеспечивающих проявление заданных свойств, способных интегрироваться в МОК, нами была разработана стратегия создания металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты от токсичных химикатов и биологических поражающих агентов и определены направления проведения экспериментальных исследований по проверке заданных свойств.

Разработка стратегии модульности МОК при создании современных средств защиты, базируется на анализе литературных данных по направлениям получения композитов «биомолекулы-МОК», их свойствам и возможным областям применения.

Предлагаемая нами стратегия создания защитных материалов состоит в использовании единой тканевой унифицированной платформы с нанесением на ее поверхность специальных модулей, которые будут обеспечивать защиту человека от различных факторов химической, биологической и физической природы.

На наш взгляд, модульность должна состоять в комплектовании пакета материалов, используемых в защитной одежде, общими элементами защиты от различных факторов

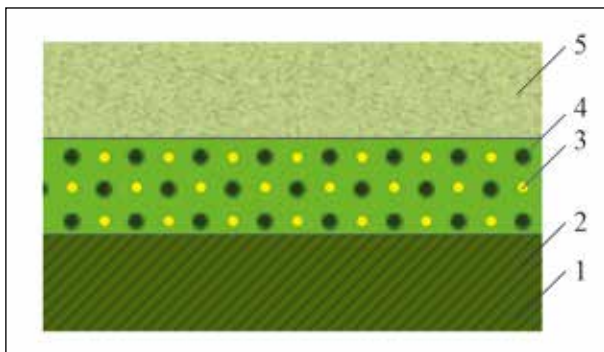


Рисунок 4 – Схема порядка формирования (нанесения компонентов) разрабатываемого универсального «МОК-универсальный».

- 1 – модуль «Абсорбционный» – подложка, ткань параарамидная (волокно «Русар»);
 2 – модуль «Адгезионный», карбоксилаты металлов (агент № 1); 3 – модуль «Антибактериальный», наночастицы металла тантала (агент № 2); 4 – модуль «Химический», капсулы алкоголятов металлов (агент № 3); 5 – модуль «Биохимический» или «Самодегазурирующий», капсулы наноразмерных ферментных комплексов (агент № 4)

воздействия на человека. Сам защитный материал классифицируется как модуль «Ткань» или модуль «Броня».

Модуль «Ткань» представляет собой унифицированную платформу, на которую наносятся другие специальные модули.

Согласно нашему представлению на модуле «Ткань» размещается модуль «Адгезионный». Основное назначение модуля «Адгезионный» состоит в обеспечении адгезии остальных модулей на тканевой унифицированной платформе.

По предлагаемой спецификации модули классифицируются по своему назначению следующим образом:

- модуль, защищающий от открытого пламени и светового излучения ядерного взрыва – «Противоогневой»;
- модуль, защищающий от бактериальных агентов – «Дезинфицирующий»;
- модуль, защищающий от сильнодействующих ядовитых веществ – «Дегазационный».

По механизму действия «Дегазационный» модуль может быть: «Биохимический»; «Химический»; «Адсорбционный»; «Абсорбционный».

Сама классификация по какому-либо признаку является дополняющей и определяющей точное назначение и защитные свойства и особенности того или иного модуля.

По продолжительности действия различаем модули «Кратковременного действия» и «Длительного действия».

По защитным свойствам модули подразделяются по классам токсичных химикатов.

Металлоорганический комплекс (МОК) может быть отнесен к «Металлоорганическому» модулю, относящемуся к модулю «Биохимический», а применяемый совместно с модулем «Дезинфицирующий» стать основой разработки технологии получения материалов и тканей со специальными свойствами модульного типа, обеспечивающими одновременную защиту от токсичных химикатов и болезнетворных патогенных микроорганизмов.

Для создания материалов и тканей со специальными свойствами модульного типа, обеспечивающими защиту от токсичных химикатов и болезнетворных микроорганизмов, на основе МОК, нами были выделены несколько направлений конструирования по структуре и проведению проверки вышеуказанных свойств.

Первое направление – разработка универсальной структуры МОК с наиболее насыщенной по количеству модулей и вводимых в них компонентов, получившей название «МОК-универсальный» (МОК-1).

В структуру «МОК-универсальный» (МОК-1) предложено ввести следующие модули, состоящие из слоев:

1. Модуль «Ткань» – слой ткани, которая является подложкой;

2. Модуль «Адгезионный» он же «Абсорбционный» – слой карбоксилатов металлов (агент № 1), в котором в качестве неполярной части молекулы используется природная карбоновая кислота с высоким гидрофобным взаимодействием, а в качестве металлов предлагается использовать: алюминий, железо, стронций, барий, медь, марганец, никель, кобальт и цинк. Выбор конкретного карбоксилата металла обусловлен его адгезионными и абсорбционными свойствами;

3. Модуль «Антибактериальный» – слой наночастиц металлов: тантала, титана, цинка, кобальта и железа (агент № 2);

4. Модуль «Химический» – слой капсул алкоголятов металлов, представляющих из себя раствор этилата калия и изопропилата калия в этиловом и изопропиловом спирте соответственно, который заключен в капсулы из поликапролактона или высокомолекулярного полиэтиленгликоля размером от 100 нм до 400 нм (агент № 3);

5. Модуль «Биохимический» или «Самодегазурирующий» (самоочищающийся) – слой капсул наноразмерных ферментных комплексов (агент № 4).

Схема порядка формирования (нанесения компонентов) предлагаемого металлоорганического комплекса «МОК-универсальный» или МОК-1 представлена на рисунке 4.

В модуле «Абсорбционный» – подложка, в качестве подложки, целесообразно использование кроме параарамидной ткани (волокно «Русар») другие виды тканей, такие как: вискоза, шелк, метаарамид (волокно «Номекс»).

Назначение модуля «Абсорбционный» – подложка заключается в абсорбции на ее поверхности всех слоев других агентов, которые обеспечивают универсальную защиту от воздействия токсичных химикатов и болезнетворных микроорганизмов.

На подложку предлагаем наносить (пропитывать) «Адгезионный» модуль, состоящий из карбоксилатов металлов, которые в модуле могут быть разными. Карбоксилаты металлов являются универсальными абсорбентами для паров летучих органических веществ, которые наряду с этим повышают адгезионное крепление на поверхности подложки других агентов. Как до нанесения карбоксилатов металлов, так и после нанесения агента № 1 предусматривается проведение микроскопии подложки. После обработки карбоксилатом металлов подложка просушивается, и на ее поверхность наносятся другие агенты, составные части других модулей, обеспечивающих анти-микробные и самодегазирующие свойства «МОК-универсальный».

Третий модуль «Антибактериальный» наносится на подложку после карбоксилатов металлов, представляет собой спиртозоли или гидрозоли металлов (тантала, титана, цинка) и обозначается как агент № 2. Данный модуль обеспечивает бактерицидные свойства «МОК-универсальный». После просушки подложки, с нанесенными агентами, также следует микроскопия подложки.

Далее наносится четвертый модуль «Химический», состоящий из капсул алкоголятов металлов, обозначенный как агент № 3, следует последующая просушка и очередная микроскопия подложки.

Жидкие дисперсные системы, содержащие капсулы алкоголятов металлов, приготавливаются заранее.

Капсулирование алкоголята металлов осуществляется путем получения наноразмерных от 100 нм до 500 нм полимерных капсул, состоящих из поликапролактама или ПЭГ-35000 в жидких средах.

Следующим этапом создания «МОК-универсальный» является нанесение пятого модуля «Биохимический» или «Самодегазирующийся», состоящего из микрокапсул наноразмерных ферментных комплексов, обозначенный как агента № 4.

Микрокапсулы ферментов гексагистидин-содержащей органофосфатгидролазы, карбоксипептидазы А и лактоназы также приготавли-

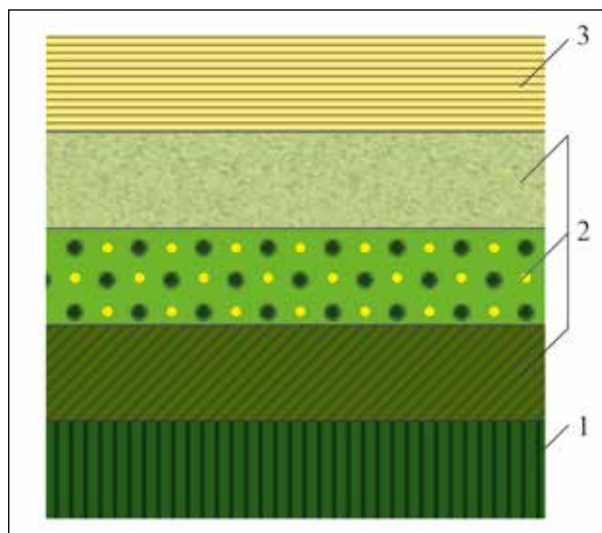


Рисунок 5 – Схема расположения слоев в композитных волокнистых материалах, содержащихся в составе «МОК-универсальный», для испытаний на наличие бактерицидных и «самоочищающихся» (самодегазирующих) свойств. 1, 3 – слои композитных волокнистых материалов; 2 – «МОК-универсальные»

ваются заранее. При этом соблюдаются все условия, необходимые для благоприятной каталитической деятельности агента № 4.

Капсулированные, таким образом, наноразмерные ферментные комплексы оказываются защищенными от агрессивных химических токсикантов. Срок работы капсулированного фермента значительно продлевается до трех лет. После обработки четвертым агентом следует очередная процедура микроскопирования подложки.

Второе направление – конструирование материалов и тканей модульного типа с последующей экспериментальной проверкой свойств структуры «МОК-универсальный» на бактерицидность с помощью тестовых культур микроорганизмов и проверкой свойств «самоочищения» (самодегазации) с использованием ФОС. Для этого «МОК-универсальный» помещается между слоями композитных волокнистых материалов, как показано на рисунке 5 и проводятся указанные выше исследования.

Третье направление – определение важности и значения отдельных модулей и их компонентов (слоев), введенных в структуру «МОК-универсальный». Для проверки работы отдельных модулей и определения их важности в структуре «МОК-универсальный» было предложено создать дополнительно три структуры МОК, получившие название: МОК-2; МОК-3; МОК-4. Схемы порядка соединения модулей и нанесения слоев в предложенных МОК-2, МОК-3, МОК-4 представлены на рисунках 6–8.

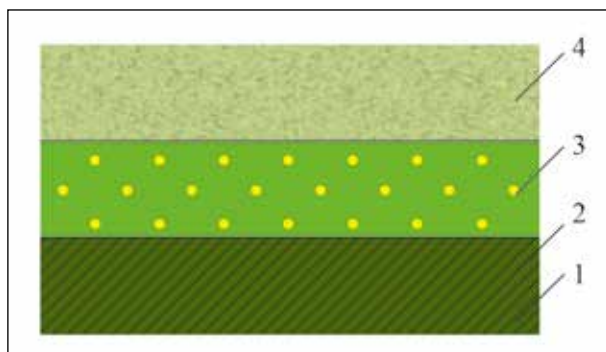


Рисунок 6 – Схема порядка формирования (нанесения компонентов) МОК-2.

1 – модуль «Абсорбционный» подложки, ткань параарамидная (волокно «Русар»); 2 – модуль «Адгезионный», карбоксилаты металлов (агент № 1); 3 – модуль «Антибактериальный», наночастицы металла титана (агент № 2); 4 – модуль «Биохимический» или «Самодегазирующий» – капсулы наноразмерных ферментных комплексов (агент № 4)

Путем исключения одного из модулей из состава МОК-2, МОК-3 и МОК-4 и сопоставления результатов, полученных при использовании этих трех структур МОК с результатами при использовании структуры «МОК-универсальный», определяем важность и значения отдельных модулей (рисунок 6).

МОК-2 не содержит в своем составе модуль «Химический», капсулы алкоголятов металлов (агент № 3). Исключение из состава модуля «Химический» позволит определить важность и значение этого модуля в составе «МОК-универсальный» при сравнении (сопоставлении) результатов экспериментальных исследований, полученных при изучении свойств МОК-1 и МОК-2.

На рисунке 7 представлена схема порядка формирования (нанесения компонентов) состава МОК-3. В состав данного МОК включены модули: «Адсорбционный», «Адгезионный», «Антибактериальный» и «Химический».

В состав МОК-3 не включен модуль «Биохимический» или «Самодегазирующий» – капсулы наноразмерных ферментных комплексов (агент № 4). Следовательно, при сравнении результатов, полученных при изучении свойств МОК-1 и МОК-3 определяем важность и значение модуля «Биохимический» или «Самодегазирующий» в предании специфических свойств структуре «МОК-универсальный». На рисунке 8 представлена схема порядка формирования (нанесения компонентов) МОК-4.

Из состава МОК-4 исключен модуль «Антибактериальный» – наночастицы металла титана (агент № 2). Следовательно, при срав-

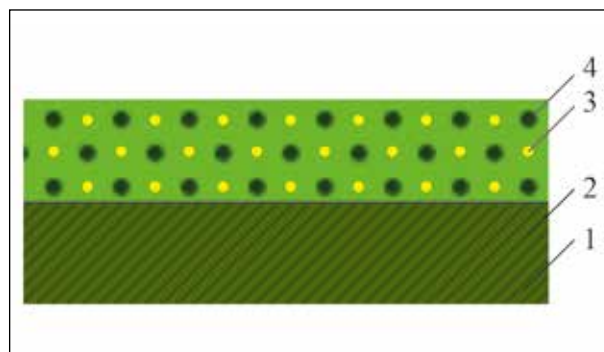


Рисунок 7 – Схема порядка формирования (нанесения компонентов) МОК-3.

1 – модуль «Абсорбционный» подложки, ткань параарамидная (волокно «Русар»); 2 – модуль «Адгезионный», карбоксилаты металлов (агент № 1); 3 – модуль «Антибактериальный», наночастицы металла титана (агент № 2); 4 – модуль «Химический», капсулы алкоголятов металлов (агент № 3)

нении результатов, полученных при изучении свойств МОК-1 и МОК-4 определяем важность и значение модуля «Антибактериальный» в предании специфических свойств структуре «МОК-универсальный».

В дальнейшем для экспериментальной проверки свойств, предлагаемых структур МОК-2, МОК-3 и МОК-4 на бактерицидность с тестовыми культурами микроорганизмов и на «самоочищение» (самодегазацию) с токсичными химикатами (ФОС) эти структуры помещаются между слоями композитных волокнистых материалов и проводятся исследования по стандартным методикам.

Заключение

Проведенный и представленный в обзоре анализ данных литературы по созданию МОК и использованию композитов «биомолекулы-МОК» показал, что все новые подходы по их разработке основываются в основном на теоретических исследованиях. Большая часть из них существует в виде теоретических схематических разработок и далека для практического применения. Однако можно предположить, что создание и использование таких композитов имеет, и будет иметь в будущем важное практическое значение, в различных областях включая материаловедение, биохимию, биокатализ, неорганическую химию и медицину.

Для осуществления перехода от теоретических исследований к практическому применению и использованию композитов «биомолекулы-МОК», например, в области создания новых материалов и тканей с заданными специфическими свойствами, нами

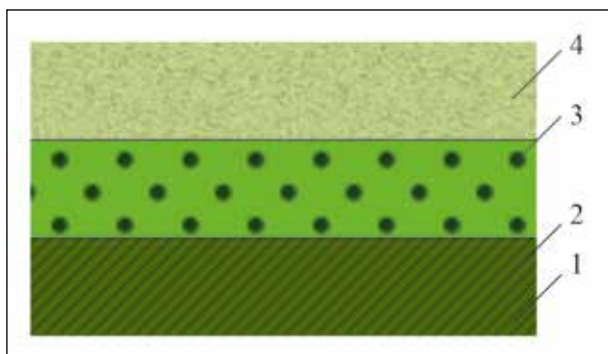


Рисунок 8 – Схема порядка формирования (нанесения компонентов) МОК-4.
 1 – модуль «Абсорбционный» подложки, ткань параарамидная (волокно «Русар»); 2 – модуль «Адгезионный», карбоксилаты металлов (агент № 1); 3 – модуль «Химический», капсулы алколюлятов металлов (агент № 3); 4 – модуль «Биохимический» или «Самодегазирующий», капсулы

была разработана стратегия создания металлоорганических комплексов с заданными свойствами из модулей для современных средств защиты от токсичных химикатов и патогенных микроорганизмов, обоснованы направления конструирования металлоорганических каркасов и композитов «биомолекулы-МОК», определены методы введения биомолекул в МОК, выбраны направления проведения проверки заданных свойств композитов.

Предлагаемая нами стратегия создания защитных материалов состоит в использовании единой тканевой унифицированной платформы с нанесением на ее поверхность специальных модулей, которые будут обеспечивать защиту человека от различных факторов химической, биологической и физической природы.

Разработанный порядок и последовательность введения биологических и химических молекул в металлоорганические комплексы, подходы создания композитов «биомолекулы-МОК», порядок и механизм нанесения композитов на защитные ткани, а также определение последовательности введения модулей и порядок нанесения агентов на подложку являются основой для разработки технологии получения нового поколения материалов и тканей со специальными свойствами модульного типа.

Проведенные исследования являются первым этапом экспериментального создания материалов и тканей со специальными заданными свойствами, на основе металлоорганических каркасов и композитов «биомолекулы-МОК».

Следующим этапом практического создания современных СИЗ на основе модульных МОК-материалов со специальными заданными свойствами будет экспериментальное определение важности и значения отдельных модулей и их компонентов (слоев), введенных в структуру МОК по разработанным схемам порядка формирования (нанесения компонентов) предлагаемых металлоорганических комплексов.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-29-17069).

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Список источников/References

1. Фосфорорганические нейротоксины: монография / под редакцией С.Д. Варфоломеева и Е.Н. Ефременко, РИОР, Москва, 2020 - 380 с. ISBN: 978-5-369-02026-5. <https://doi.org/10.29039/02026-5>.
 Organophosphorus Neurotoxins: monograph / Eds. Professor S.D. Varfolomeev & Professor E.N. Efremenko. Moscow: RIOR, 2020. 380 p. ISBN: 978-5-369-02026-5. <https://doi.org/10.29039/02026-5> (in Russian).
2. Khalil E. A technical overview on protective clothing against chemical hazards // AASCIT J. Chemistry.

2015. V. 2. № 3. P. 67–76. <https://doi.org/10.6084/M9.FIGSHARE.1435935>

3. Завьялов В.В., Кужелко С.В., Завьялова Н.В. et al. Современные направления создания новых защитных материалов и тканей для средств индивидуальной и коллективной защиты от токсичных химикатов и клеток патогенов // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. №3. С. 117–148. <https://doi.org/10.358.25/2587-5728-2019-3-3-217-254>

Zavialov V.V., Kujelko S.V., Zavialova N.V. et al. Modern directions of creating new protective materials and

tissues for means of individual and collective protection against toxic chemicals and pathogenic microorganisms // *Journal of NBC Protection Corps*. 2019. V. 3. № 3. P. 217–254. <https://doi.org/10.358.25/2587-5728-2019-3-3-217-254>

4. Soldier systems technology roadmap / Capstone report and action plan / Supporting the future soldier supporting Canadian industry. Government of Canada. URL: <https://www.defenceandsecurity.ca/UserFiles/Uploads/publication/reports/files/document-10.pdf> (дата обращения: 25.12.2018).

5. Slotter L. Overview of nanotechnology nanomanufacturing within the Department of defense. American Vacuum Society International Symposium and Exhibition Baltimore, Maryland, USA. 2014. URL: <https://avs.org/AVS/files/d3/d388692a-70b1-472d-bec6-44df3b06126e.pdf>

6. Tomar S. Nanotechnology: the emerging field for future military applications. IDSA Monograph Series No. 48. 2015. ISBN: 978-93-82169-58-1.

7. Snakes and ladders – Brazil's COBRA future soldier programme. 2014. URL: <https://www.defence-and-security.com/features/featuresnakes-and-ladders-brazils-cobra-4483929/>

8. An H., Li M., Gao J. et al. Incorporation of biomolecules in metal-organic frameworks for advanced applications // *Coord. Chem. Rev.* 2019. V. 384. P. 90–106. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.01.001>

9. Li M., Li D., O'Keeffe M., Yaghi O.M. Topological analysis of metal-organic frameworks with polytopic linkers and/or multiple building units and the minimal transitivity principle // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. № 2. P. 1343–1370. <https://doi.org/10.1021/cr400392k>

10. Lee Y.-R., Kim J., Ahn W.-S. Synthesis of metal-organic frameworks: a mini review // *Korean J. Chem. Eng.* 2013. V. 30. № 9. P. 1667–1680. <https://doi.org/10.1007/s11814-013-0140-6>

11. Bobbitt N.S., Mendonca M.L., Howarth A.J. et al. Metal-organic frameworks for removal of toxic industrial chemicals and chemical warfare agents // *Chem. Soc. Rev.* 2017. V. 46. № 11. P. 3357–3385. <https://doi.org/10.1039/C7CS00108H>

12. Gutov O.V., Bury W., Gomez-Gualdrón D.A. et al. A highly stable zirconium-based metal-organic framework material with high surface area and gas storage capacities // *Chem.-Eur. J.* 2014. V. 20. № 39. P. 12389–12393. <https://doi.org/10.1002/chem.201402895>

13. Furukawa H., Cordova K.E., O'Keeffe M., Yaghi O.M. The chemistry and applications of metal-organic frameworks // *Science*. 2013. V. 341. № 6149. e12340444. <https://doi.org/10.1126/science.1230444>

14. Project final report № 228604 Nanoporous metal-organic frameworks for production (nano MOF). FP7-NMP-2008-LARGE-2 Project's coordinator: Dr. Wulf Grählert, Fraunhofer IWS. (01/06/2009-30/05/2013). URL: <https://cordis.europa.eu/docs/results/228604/final1-nanomof-final-report-final.pdf> (дата обращения: 25.12.2018)

15. USA Patent № 8647419 B2 (2014).

16. Howarth A.J., Liu Y., Li P. et al. Chemical, thermal

and mechanical stabilities of metal-organic frameworks // *Nat. Rev. Mater.* 2016. V. 1. P. e15018. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2015.18>

17. De Coste J.B., Peterson G.W. Metal-organic frameworks for air purification of toxic chemicals // *Chem. Rev.* 2014. V. 114. № 11. P. 5695–5727. <https://doi.org/10.1021/cr4006473>

18. Planas N., Mondloch J.E., Tussupbayev S. et al. Defining the proton topology of the Zr6-based metal-organic framework NU-1000 // *J. Phys. Lett.* 2014. V. 5. № 21. P. 3716–3723. <https://doi.org/10.1021/jz501899j>

19. Lopes-Maya E., Montoro C., Rodrigues-Albelo L.M. et al. Textile/metal-organic-framework composites as self-detoxifying filters for chemical-warfare agents // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2015. V. 54. № 23. P. 6790–6794. <https://doi.org/10.1002/anie.201502094>

20. Moon S.-Y., Liu Y., Hupp J.T., Farha O.K. Instantaneous hydrolysis of nerve-agent simulants with a six-connected zirconium-based metal-organic framework // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2015. V. 54. № 23. P. 6795–6799. <https://doi.org/10.1002/anie.201502155>

21. Vemuri R.S., Armatas P.D., Bontha J.R. et al. An overview of detection and neutralization of chemical warfare agents using metal organic frameworks // *J. Bioterror. Biodef.* 2015. V. 6. № 3. P. e137. <https://doi.org/10.4172/2157-2526.1000137>

22. Ahmed T., Imdad S., Yaldrum K. et al. Emerging nanotechnology-based methods for water purification: a review // *Desal. Water Treat.* 2013. V. 52. № 22-24. P. 4089–4101. <https://doi.org/10.1080/19443994.2013.801789>

23. Alongi J., Tata J., Carosio F. et al. A comparative analysis of nanoparticle adsorption as fire-protection approach for fabrics // *Polymers*. 2015. V. 7. № 1. P. 47–68. <https://doi.org/10.3390/polym7010047>

24. Bhuiyan M.A.R., Wang L., Shaid A. et al. Advances and application of chemical protective clothing system // *J. Ind. Text.* 2019. V. 49. № 1. P. 97–138. <https://doi.org/10.1177/1528083718779426>

25. Ramaratnam K., Iyer S.K., Kinnan M.K. et al. Ultrahydrophobic textiles using nanoparticles: lotus approach // *J. Eng. Fiber. Fabr.* 2008. V. 3. № 4. <https://doi.org/10.1177/155892500800300402>

26. Qi K., Wang X., Xin J.H. Photocatalytic self-cleaning textiles based on nanocrystalline titanium dioxide // *Text. Res. J.* 2011. V. 81. № 1. P. 101–110. <https://doi.org/10.1177/0040517510383618>

27. Ugur Ş.S., Sarıışık M., Aktaş A.H. The fabrication of nanocomposite thin films with TiO₂ nanoparticles by the layer-by-layer deposition method for multifunctional cotton fabrics // *Nanotechnology*. 2010. V. 21. № 32. P. e325603. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/21/32/325603>

28. Navale G.R., Thripuranthaka M., Late D.J., Shinde S.S. Antimicrobial activity of ZnO nanoparticles against pathogenic bacteria and fungi // *JSM Nanotechnol. Nanomed.* 2015. V. 3. № 1. P. e1033. <https://www.jscimedcentral.com/Nanotechnology/nanotechnology-3-1033.pdf>

29. Pei Z., Ma X., Ding P. et al. Study of a QCM dimethyl methylphosphonate sensor based on a ZnO-

- modified nanowire-structured manganese dioxide film // *Sensors* (Basel). 2010. V. 10. № 9. P. 8275–8290. <https://dx.doi.org/10.3390/s100908275>
30. Jones N., Ray B., Ranjit K.T., Manna A.C. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad spectrum of microorganisms // *FEMS Microbiol. Lett.* 2018. V. 279. № 1. P. 71–76. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.01012.x>
31. Smiechowicz E., Niecraszewicz B., Kulpinski P., Dzitko K. Antibacterial composite cellulose fibers modified with silver nanoparticles and nanosilica // *Cellulose*. 2018. V. 25. № 6. P. 3499–3517. <https://doi.org/10.1007/s10570-018-1796-1>
32. Gold K., Slay B., Knachstedt M., Gaharwar A.K. Antimicrobial activity of metal and metal-oxide based nanoparticles // *Adv. Ther.* 2018. V. 1. № 3. P. e1700033. <https://doi.org/10.1002/adtp.201700033>
33. Xie Y., He Y., Irwin P.L. et al. Antibacterial activity and mechanism of action zinc oxide nanoparticles against *Campylobacter jejuni* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2011. V. 77. № 7. P. 2325–2331. <https://doi.org/10.1128/AEM.02149-10>
34. USA Patent № 7534453 B1 (2009).
35. Шербаков А.Б., Жолобак Н.М., Иванов В.К. с соавт. Наноматериалы на основе диоксида церия; свойства и перспективы использования в биологии и медицине // *Биотехнология*. 2011. Т 4. № 1. С. 9–28.
- Shcherbakov A.B., Zhlobak N.M., Ivanov V.K. et al. Nanomaterials based on the nanocrystalline ceria: properties and use perspectives in biology and medicine // *Biotechnology*. 2011. V 4. № 1. P. 9–28 (in Russian).
36. Ravikumar S., Gokulakrishnan R. The inhibitory effect of metal oxide nanoparticles against poultry pathogens // *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* 2012. V. 4. № 2. P. 157–159.
37. Gordon W.O. Metal oxide nanoparticles: optical properties and interaction with chemical warfare agent simulants. Dis. Ph.D. Blacksburg, Virginia, USA. 2006.
38. Doskocz N., Zaleska-Radziwill M. Effects of zirconium oxide nanoparticles on bacterial growth // *PhD Interdiscipl. J.* 2015. № 1. P. 161–166.
39. Kim S., Ying W.B., Jung H. et al. Zirconium hydroxide-coated nanofibers mats for nerve agent decontamination // *Chem. Asian J.* 2017. V. 12. № 6. P. 698–705. <https://doi.org/10.1002/asia.201601729>
40. Prasad S., Roy I. Converting Enzymes into tools of industrial importance // *Recent Pat. Biotechnol.* 2018. V. 12. № 1. P. 33–56. <https://doi.org/10.2174/1872208311666170612113303>
41. Lei Z., Gao C., Chen L. et al. Recent advances in biomolecule immobilization based on self-assembly: organic-inorganic hybrid nanoflowers and metal-organic frameworks as novel substrates // *J. Mater. Chem. B.* 2018. V. 6. № 11. P. 1581–1594. <https://doi.org/10.1039/C7TB03310A>
42. Nguyen H.H., Kim M. An overview of techniques in enzyme immobilization // *Appl. Sci. Conver. Technol.* 2017. V. 26. № 6. P. 157–163. <https://doi.org/10.5757/ASCT.2017.26.6.157>
43. Hartmann M., Kostrov X. Immobilization of enzymes on porous silicas – benefits and challenges // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. № 15. P. 6277–6289. <https://doi.org/10.1039/C3CS60021A>
44. Magner E. Immobilisation of enzymes on mesoporous silicate materials // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. № 15. P. 6213–6222. <https://doi.org/10.1039/C2CS35450K>
45. Hudson S., Cooney J., Magner E. Proteins in mesoporous silicates // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2008. V. 47. № 45. P. 8582–8594. <https://doi.org/10.1002/anie.200705238>
46. Kumar S., Kumar D., Ahirwar R., Nahar P. Exploring the flexible chemistry of 4-fluoro-3-nitrophenyl azide for biomolecule immobilization and bioconjugation // *Anal. Bioanal. Chem.* 2016. V. 408. № 25. P. 6945–6956. <https://doi.org/10.1007/s00216-016-9803-6>
47. Jiang H., Xu F.-J. Biomolecule-functionalized polymer brushes // *Chem. Soc. Rev.* 2013. V. 42. № 8. P. 3394–3426. <https://doi.org/10.1039/c2cs35453e>
48. Nelson J., Griffin E.G. Adsorption of invertase // *J. Am. Chem. Soc.* 1916. V. 38. № 5. P. 1109–1115. <https://doi.org/10.1021/ja02262a018>
49. Lian X., Fang Y., Joseph E. et al. Enzyme-MOF (metal-organic framework) composites // *Chem. Soc. Rev.* 2017. V. 46. № 11. P. 3386–3401. <https://doi.org/10.1039/c7cs00058h>
50. Torres-Salas P., del Monte-Martinez A., Cutino-Avila B. et al. Immobilized biocatalysts: novel approaches and tools for binding enzymes to supports // *Adv. Mater.* 2011. V. 23. № 44. P. 5275–5282. <https://doi.org/10.1002/adma.201101821>
51. Li B., Wen H.-M., Cui Y. et al. Emerging multifunctional metal-organic framework materials // *Adv. Mater.* 2016. V. 28. № 40. P. 8819–8860. <https://doi.org/10.1002/adma.201601133>
52. Nandasiri M.I., Jambovane S.R., McGrail B.P. et al. Adsorption, separation, and catalytic properties of densified metal-organic frameworks // *Coord. Chem. Rev.* 2016. V. 311. P. 38–52. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.12.004>
53. Cui Y., Li B., He H. et al. Metal-organic frameworks as platforms for functional materials // *Acc. Chem. Res.* 2016. V. 49. № 3. P. 483–493. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00530>
54. Zhu Q.-L., Xu Q. Metal-organic framework composites // *Chem. Soc. Rev.* 2014. V. 43. № 16. P. 5468–5512. <https://doi.org/10.1039/c3cs60472a>
55. Meek S.T., Greathouse J.A., Allendorf M.D. Metal-organic frameworks: a rapidly growing class of versatile nanoporous materials // *Adv. Mater.* 2011. V. 23. № 2. P. 249–267. <https://doi.org/10.1002/adma.2011002854>
56. Zhou H.-C., Long J.R., Yaghi O.M. Introduction to metal-organic frameworks // *Chem. Rev.* 2012. V. 112. № 2. P. 673–674. <https://doi.org/10.1021/cr300014x>
57. Xu M., Yang S.-S., Gu Z.-Y. Two-dimensional metal-organic framework nanosheets: a rapidly growing class of versatile nanomaterials for gas separation, MALDI-TOF matrix and biomimetic applications // *Chem.-Eur. J.* 2018. V. 24. № 57. P. 15131–15142. <https://doi.org/10.1002/chem.201800556>
58. Li S., Dharmawardana M., Welch R.P. et al.

Template-directed synthesis of porous and protective core-shell bionanoparticles // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2016. V. 55. № 36. P. 10691–10696. <https://doi.org/10.1002/anie.201604879>

59. Anderson S.L., Stylianou K.C. Biologically derived metal organic frameworks // *Coord. Chem. Rev.* 2017. V. 349. P. 102–128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2017.07.012>

60. Gkaniatsou E., Sicard C., Ricoux R. et al. Metal-organic frameworks: a novel host platform for enzymatic catalysis and detection // *Mater. Horiz.* 2017. V. 4. № 1. P. 55–63. <https://doi.org/10.1039/C6MH00312E>

61. Zhuang J., Young A.P., Tsung C.-K. Integration of biomolecules with metal-organic frameworks // *Small.* 2017. V. 13. № 32. P. e1700880. <https://doi.org/10.1002/smll.201700880>

62. Mehta J., Bhardwaj N., Bhardwaj S.K. et al. Recent advances in enzyme immobilization techniques: metal-organic frameworks as novel substrates // *Coord. Chem. Rev.* 2016. V. 322. P. 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2016.05.007>

63. Cui J., Ren S., Sun B., Jia S. Optimization protocols and improved strategies for metal-organic frameworks for immobilizing enzymes: current development and future challenges // *Coord. Chem. Rev.* 2018. V. 370. P. 22–41. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.05.004>

64. Zhu X., Zheng H., Wei X. et al. Metal-organic framework (MOF): a novel sensing platform for biomolecules // *Chem. Commun.* 2013. V. 49. № 13. P. 1276–1278. <https://doi.org/10.1039/c2cc36661d>

65. Wang Q., Lian X., Fang Y., Zhou H.-C. Applications of immobilized bio-catalyst in metal-organic frameworks // *Catalysts.* 2018. V. 8. № 4. P. e166. <https://doi.org/10.3390/catal8040166>

66. Wu X., Hou M., Ge J. Metal-organic frameworks and inorganic nanoflowers: a type of emerging inorganic crystal nanocarrier for enzyme immobilization // *Catal. Sci. Technol.* 2015. V. 5. № 12. P. 5077–5085. <https://doi.org/10.1039/C5CY01181G>

67. Chen L., Luque R., Li Y. Controllable design of tunable nanostructures inside metal-organic frameworks // *Chem. Soc. Rev.* 2017. V. 46. № 15. P. 4614–4630. <https://doi.org/10.1039/c6cs00537c>

68. Pang S., Wu Y., Zhang X. et al. Immobilization of laccase via adsorption onto bimodal mesoporous Zr-MOF // *Process Biochem.* 2016. V. 51. № 2. P. 229–239. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2015.11.033>

69. Lian X., Chen Y.-P., Liu T.-F., Zhou H.-C. Coupling two enzymes into a tandem nanoreactor utilizing a hierarchically structured MOF // *Chem. Sci.* 2016. V. 7. № 12. P. 6969–6973. <https://doi.org/10.1039/c6sc01438k>

70. Lian X., Huang Y., Zhu Y. et al. Enzyme-MOF Nanoreactor activates nontoxic paracetamol for cancer therapy // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2018. V. 57. № 20. P. 5725–5730. <https://doi.org/10.1002/anie.201801378>

71. Patra S., Crespo T.H., Permyakova A. et al. Design of metal organic framework-enzyme based bioelectrodes as a novel and highly sensitive biosensing platform // *J. Mater. Chem. B.* 2015. V. 3. № 46. P. 8983–8992. <https://doi.org/10.1039/c5tb01412c>

72. Lykourinou V., Chen Y., Wang X.-S. et al. Immobilization of MP-11 into a mesoporous metal-organic framework, MP-11@mesoMOF: a new platform for enzymatic catalysis // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. V. 133. № 27. P. 10382–10385. <https://doi.org/10.1021/ja2038003>

73. Feng D., Liu T.-F., Su J. et al. Stable metal-organic frameworks containing single-molecule traps for enzyme encapsulation // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. e5979. <https://doi.org/10.1038/ncomms6979>

74. Lian X., Erazo-Oliveras A., Pellois J.-P., Zhou H.-C. High efficiency and long-term intracellular activity of an enzymatic nanofactory based on metal-organic frameworks // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. e2075. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02103-0>

75. Wang C., Gao J., Tan H. Integrated antibody with catalytic metal-organic framework for colorimetric immunoassay // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2018. V. 10. № 30. P. 25113–25120. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b07225>

76. Bhardwaj S.K., Bhardwaj N., Mohanta G.C. et al. Immunosensing of atrazine with antibody-functionalized Cu-MOF conducting thin films // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2015. V. 7. № 47. P. 26124–26130. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b07692>

77. Kempahanumakkagari S., Kumar V., Samaddar P. et al. Biomolecule-embedded metal-organic frameworks as an innovative sensing platform // *Biotechnol. Adv.* 2018. V. 36. № 2. P. 467–481. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.01.014>

78. Ikezoe Y., Fang J., Wasik T.L. et al. Peptide assembly-driven metal-organic framework (MOF) motors for micro electric generators // *Adv. Mater.* 2015. V. 27. № 2. P. 288–291. <https://doi.org/10.1002/adma.201404273>

79. Hintz H., S. Wuttke S. Postsynthetic modification of an amino-tagged MOF using peptide coupling reagents: a comparative study // *Chem. Commun.* 2014. V. 50. № 78. P. 11472–11475. <https://doi.org/10.1039/c4cc02650k>

80. Ikezoe Y., Fang J., Wasik T.L. et al. Peptide-metal organic framework swimmers that direct the motion toward chemical targets // *Nano Lett.* 2015. V. 15. № 6. P. 4019–4023. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b00969>

81. Morris W., Briley W. E., Auyeung E. et al. Nucleic acid-metal organic framework (MOF) nanoparticle conjugates // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. V. 136. № 20. P. 7261–7264. <https://doi.org/10.1021/ja503215w>

82. Wang S., McGuirk C.M., Ross M.B. et al. General and direct method for preparing oligonucleotide-functionalized metal-organic framework nanoparticles // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139. № 29. P. 9827–9830. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b05633>

83. Qiu G.-H., Weng Z.-H., Hu P.-P. et al. Synchronous detection of ebolavirus conserved RNA sequences and ebolavirus-encoded miRNA-like fragment based on a zwitterionic copper(II) metal-organic framework // *Talanta.* 2018. V. 180. P. 396–402. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.12.045>

84. Zhang H.-T., Zhang J.-W., Huang G. et al. An amine-functionalized metal-organic framework as a sensing platform for DNA detection // *Chem. Commun.*

2014. V. 50. № 81. P. 12069–12072. <https://doi.org/10.1039/c4cc05571c>
85. Li P., Chen Q., Wang T.C. et al. Hierarchically engineered mesoporous metal-organic frameworks toward cell-free immobilized enzyme systems // *Chem.* 2018. V. 4. № 5. P. 1022–1034. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2018.03.001>
86. Chen Y., Li P., Modica J.A. et al. Acid-resistant mesoporous metal-organic framework toward oral insulin delivery: protein encapsulation, protection, and release // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. V. 140. № 17. P. 5678–5681. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b02089>
87. Gkaniatsou E., Sicard C., Ricoux R. et al. Enzyme encapsulation in mesoporous metal-organic frameworks for selective biodegradation of harmful dye molecules // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2018. V. 57. № 49. P. 16141–16146. <https://doi.org/10.1002/anie.201811327>
88. Li P., Moon S.-Y., Guelta M.A. et al. Encapsulation of a nerve agent detoxifying enzyme by a mesoporous zirconium metal-organic framework engenders thermal and long-term stability // *J. Am. Chem. Soc.* 2016. V. 138. № 26. P. 8052–8055. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b03673>
89. Zhong Z., Pang S., Wu Y. et al. Synthesis and characterization of mesoporous Cu-MOF for laccase immobilization // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 2017. V. 92. № 7. P. 1841–1847. <https://doi.org/10.1002/jctb.5189>
90. Pisklak T.J., Macías M., Coutinho D.H. et al. Hybrid materials for immobilization of MP-11 catalyst // *Top. Catal.* 2006. V. 38. № 4. P. 269–278. <https://doi.org/10.1007/s11244-006-0025-6>
91. Rambabu D., Pooja, Pradeep C.P., Dhir A. A cytochrome C encapsulated metal organic framework as a bio-material for sulfate ion recognition // *J. Mater. Chem. A.* 2014. V. 2. № 23. P. 8628–8631. <https://doi.org/10.1039/C4TA01599A>
92. Chen W., Yang W., Lu Y. et al. Encapsulation of enzyme into mesoporous cages of metal-organic frameworks for the development of highly stable electrochemical biosensors // *Anal. Methods.* 2017. V. 9. № 21. P. 3213–3220. <https://doi.org/10.1039/C7AY00710H>
93. Deng H., Grunder S., Cordova K.E. et al. Large-pore apertures in a series of metal-organic frameworks // *Science.* 2012. V. 336. № 6084. P. 1018–1023. <https://doi.org/10.1126/science.1220131>
94. Chen Y., Lykourinou V., Hoang T. et al. Size-selective biocatalysis of myoglobin immobilized into a mesoporous metal-organic framework with hierarchical pore sizes // *Inorg. Chem.* 2012. V. 51. № 17. P. 9156–9158. <https://doi.org/10.1021/ic301280n>
95. Kim Y., Yang T., Yun G. et al. Hydrolytic transformation of microporous metal-organic frameworks to hierarchical micro- and mesoporous MOFs // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2015. V. 54. № 45. P. 13273–13278. <https://doi.org/10.1002/anie.201506391>
96. Li P., Modica J.A., Howarth A.J. et al. Toward design rules for enzyme immobilization in hierarchical mesoporous metal-organic frameworks // *Chem.* 2016. V. 1. № 1. P. 154–169. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2016.05.001>
97. Chen Y., Han S., Li X. et al. Why does enzyme not leach from metal-organic frameworks (MOFs)? Unveiling the interactions between an enzyme molecule and a MOF // *Inorg. Chem.* 2014. V. 53. № 19. P. 10006–10008. <https://doi.org/10.1021/ic501062r>
98. Chen Y., Lykourinou V., Vetrone C. et al. How can proteins enter the interior of a MOF? Investigation of cytochrome c translocation into a MOF consisting of mesoporous cages with microporous windows // *J. Am. Chem. Soc.* 2012. V. 134. № 32. P. 13188–13191. <https://doi.org/10.1021/ja305144x>
99. Liu W.-L., Lo S.-H., Singco B. et al. Novel trypsin-FITC@MOF bioreactor efficiently catalyzes protein digestion // *J. Mater. Chem. B.* 2013. V. 1. № 7. P. 928–932. <https://doi.org/10.1039/c3tb00257h>
100. Liu W.-L., Wu C.-Y., Chen C.-Y. et al. Fast multipoint immobilized MOF bioreactor // *Chem.-Eur. J.* 2014. V. 20. № 29. P. 8923–8928. <https://doi.org/10.1002/chem.201400270>
101. Liu W.-L., Yang N.-S., Chen Y.-T. et al. Lipase-supported metal-organic framework bioreactor catalyzes warfarin synthesis // *Chem.-Eur. J.* 2015. V. 21. № 1. P. 115–119. <https://doi.org/10.1002/chem.201405252>
102. Ma W., Jiang Q., Yu P. et al. Zeolitic imidazolate framework-based electrochemical biosensor for in vivo electrochemical measurements // *Anal. Chem.* 2013. V. 85. № 15. P. 7550–7557. <https://doi.org/10.1021/ac401576u>
103. Zhang C., Wang X., Hou M. et al. Immobilization on metal-organic framework engenders high sensitivity for enzymatic electrochemical detection // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. V. 9. № 16. P. 13831–13836. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b02803>
104. Zhang Y., Wang H., Liu J. et al. Enzyme-embedded metal-organic framework membranes on polymeric substrates for efficient CO₂ capture // *J. Mater. Chem. A.* 2017. V. 5. № 37. P. 19954–19962. <https://doi.org/10.1039/C7TA03719H>
105. Qin F.-X., Jia S.-Y., Wang F.-F. et al. Hemin@metal-organic framework with peroxidase-like activity and its application to glucose detection // *Catal. Sci. Technol.* 2015. V. 3. № 10. P. 2761–2768. <https://doi.org/10.1039/C3CY00268C>
106. Cao Y., Wu Z., Wang T. et al. Immobilization of *Bacillus subtilis* lipase on a Cu-BTC based hierarchically porous metal-organic framework material: a biocatalyst for esterification // *Dalton Trans.* 2016. V. 45. № 16. P. 6998–7003. <https://doi.org/10.1039/c6dt00677a>
107. Liu G., Xu Y., Han Y. et al. Immobilization of lysozyme proteins on a hierarchical zeolitic imidazolate framework (ZIF-8) // *Dalton Trans.* 2017. V. 46. № 7. P. 2114–2121. <https://doi.org/10.1039/c6dt04582k>
108. Lu X., Wang X., Wu L. et al. Response characteristics of bisphenols on a metal-organic framework-based tyrosinase nanosensor // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016. V. 8. № 25. P. 16533–16539. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b05008>
109. Kumar P., Kim K.-H., Bansal V. et al. Practical utilization of nanocrystal metal organic framework biosensor for parathion specific recognition // *Microchem.*

- J. 2016. V. 128. P. 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2016.04.008>
110. Zare A., Bordbar A.-K., Jafarian F., Tangestaninejad S. Candida rugosa lipase immobilization on various chemically modified Chromium terephthalate MIL-101 // J. Mol. Liq. 2018. V. 254. P. 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.01.097>
111. Jung S., Kim Y., Kim S.-J. et al. Bio-functionalization of metal-organic frameworks by covalent protein conjugation // Chem. Commun. 2011. V. 47. № 10. P. 2904–2906. <https://doi.org/10.1039/c0cc03288c>
112. Tudisco C., Zolubas G., Seoane B. et al. Covalent immobilization of glucose oxidase on amino MOFs via post-synthetic modification // RSC Adv. 2016. V. 6. № 109. P. 108051–108055. <https://doi.org/10.1039/C6RA19976C>
113. Wang X., Makal T.A., Zhou H.-C. Protein immobilization in metal-organic frameworks by covalent binding // Aust. J. Chem. 2014. V. 67. № 11. P. 1629–1631. <https://doi.org/10.1071/CH14104>
114. Shih Y.-H., Lo S.-H., Yang N.-S. et al. Trypsin-immobilized metal-organic framework as a biocatalyst in proteomics analysis // ChemPlusChem. 2012. V. 77. № 11. P. 982–986. <https://doi.org/10.1002/cplu.201200186>
115. Wang Z., Cohen S.M. Postsynthetic covalent modification of a neutral metal-organic framework // J. Am. Chem. Soc. 2007. V. 129. № 41. P. 12368–12369. <https://doi.org/10.1021/ja074366o>
116. Kumar P., Deep A., Paul A.K., Bharadwaj L.M. Bioconjugation of MOF-5 for molecular sensing // J. Porous Mater. 2014. V. 21. № 1. P. 99–104. <https://doi.org/10.1007/s10934-013-9752-9>
117. Fujita D., Suzuki K., Sato S. et al. Protein encapsulation within synthetic molecular hosts // Nat. Commun. 2012. V. 3. P. e1093. <https://doi.org/10.1038/ncomms2093>
118. Patra S., Sene S., Mousty C. et al. Design of laccase-metal organic framework-based bioelectrodes for biocatalytic oxygen reduction reaction // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2016. V. 8. № 31. P. 20012–20022. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b05289>
119. Cao S.-L., Yue D.-M., Li X.-H. et al. Novel nano-/micro-biocatalyst: soybean epoxide hydrolase immobilized on UiO-66-NH₂ MOF for efficient biosynthesis of enantiopure (R)-1,2-octanediol in deep eutectic solvents // ACS Sustainable Chem. Eng. 2016. V. 4. № 6. P. 3586–3595. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.6b00777>
120. Doherty C.M., Greci G., Ricco R. et al. Combining UV lithography and an imprinting technique for patterning metal-organic frameworks // Adv. Mater. 2013. V. 25. № 34. P. 4701–4705. <https://doi.org/10.1002/adma.201301383>
121. Shieh F.-K., Wang S.-C., Leo S.-Y., Wu K.C.-W. Water-based synthesis of zeolitic imidazolate framework-90 (ZIF-90) with a controllable particle size // Chem.-Eur. J. 2013. V. 19. № 34. P. 11139–11142. <https://doi.org/10.1002/chem.201301560>
122. Jia Z., Wu G., Wu D. et al. Preparation of ultra-stable ZIF-8 dispersions in water and ethanol // J. Porous Mater. 2017. V. 24. № 6. P. 1655–1660. <https://doi.org/10.1007/s10934-017-0405-2>
123. Cheng H., Zhang L., He J. et al. Integrated nanozymes with nanoscale proximity for in vivo neurochemical monitoring in living brains // Anal. Chem. 2016. V. 88. № 10. P. 5489–5497. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b00975>
124. Cui J., Feng Y., Lin T. et al. Mesoporous metal-organic framework with well-defined cruciate flower-like morphology for enzyme immobilization // ACS Appl. Mater. Interfaces. 2017. V. 9. № 12. P. 10587–10594. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b00512>
125. Wu X., Ge J., Yang C. et al. Facile synthesis of multiple enzyme-containing metal-organic frameworks in a biomolecule-friendly environment // Chem. Commun. 2015. V. 51. № 69. P. 13408–13411. <https://doi.org/10.1039/c5cc05136c>
126. Hou C., Wang Y., Ding Q. et al. Facile synthesis of enzyme-embedded magnetic metal-organic frameworks as a reusable mimic multi-enzyme system: mimetic peroxidase properties and colorimetric sensor // Nanoscale. 2015. V. 7. № 44. P. 18770–18779. <https://doi.org/10.1039/c5nr04994f>
127. Shieh F.-K., Wang S.-C., Yen C.-I et al. Imparting functionality to biocatalysts via embedding enzymes into nanoporous materials by a de novo approach: size-selective sheltering of catalase in metal-organic framework microcrystals // J. Am. Chem. Soc. 2015. V. 137. № 13. P. 4276–4279. <https://doi.org/10.1021/ja513058h>
128. Liang K., Ricco R., Doherty C.M. et al. Biomimetic mineralization of metal-organic frameworks as protective coatings for biomacromolecules // Nat. Commun. 2015. V. 6. P. e7240. <https://doi.org/10.1038/ncomms8240>
129. Lyu F., Zhang Y., Zare R.N. et al. One-pot synthesis of protein-embedded metal-organic frameworks with enhanced biological activities // Nano Lett. 2014. V. 14. № 10. P. 5761–5765. <https://doi.org/10.1021/nl5026419>
130. Liao F.-S., Lo W.-S., Hsu Y.-S. et al. Shielding against unfolding by embedding enzymes in metal-organic frameworks via a de novo approach // J. Am. Chem. Soc. 2017. V. 139. № 19. P. 6530–6533. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b01794>
131. Chen T.-T., Yi J.-T., Zhao Y.-Y., Chu X. Biomineralized metal-organic framework nanoparticles enable intracellular delivery and endo-lysosomal release of native active proteins // J. Am. Chem. Soc. 2018. V. 140. № 31. P. 9912–9920. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b04457>
132. Liang W., Ricco R., Maddigan N.K. et al. Control of structure topology and spatial distribution of biomacromolecules in protein@ZIF-8 biocomposites // Chem. Mater. 2018. V. 30. № 3. P. 1069–1077. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.7b04977>
133. Wang C., Sun H., Luan J. et al. Metal-organic framework encapsulation for biospecimen preservation // Chem. Mater. 2018. V. 30. № 4. P. 1291–1300. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.7b04713>
134. Liang Z., Yang Z., Yuan H. et al. A protein@metal-organic framework nanocomposite for pH-triggered anticancer drug delivery // Dalton Trans. 2018. V. 47. № 30. P. 10223–10228. <https://doi.org/10.1039/c8dt01789a>

135. Li S., Dharmawardana M., Welch R.P. et al. Investigation of controlled growth of metal-organic frameworks on anisotropic virus particles // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. V. 10. № 21. P. 18161–18169. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b01369>
136. Zhang M., Gu Z.-Y., Bosch M. et al. Biomimicry in metal-organic materials // *Coord. Chem. Rev.* 2015. V. 293–294. P. 327–356. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.031>
137. Rojas S., Devic T., Horcajada P. Metal organic frameworks based on bioactive components // *J. Mater. Chem. B*. 2017. V. 5. № 14. P. 2560–2573. <https://doi.org/10.1039/c6tb03217f>
138. Oh H., Li T., An J. Drug Release Properties of a series of adenine-based metal-organic frameworks // *Chem.-Eur. J.* 2015. V. 21. № 47. P. 17010–17015. <https://doi.org/10.1002/chem.201501560>
139. An J., Farha O.K., Hupp J.T. et al. Metal-adeninate vertices for the construction of an exceptionally porous metal-organic framework // *Nat. Commun.* 2012. V. 3. P. e604. <https://doi.org/10.1038/ncomms1618>
140. Amo-Ochoa P., Zamora F. Coordination polymers with nucleobases: From structural aspects to potential applications // *Coord. Chem. Rev.* 2014. V. 276. P. 34–58. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2014.05.017>
141. An J., Geib S.J., Rosi N.L. Cation-triggered drug release from a porous zinc-adeninate metal-organic framework // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. V. 131. № 24. P. 8376–8377. <https://doi.org/10.1021/ja902972w>
142. Li T., Kozłowski M.T., Doud E.A. et al. Stepwise ligand exchange for the preparation of a family of mesoporous MOFs // *J. Am. Chem. Soc.* 2013. V. 135. № 32. P. 11688–11691. <https://doi.org/10.1021/ja403810k>
143. Zhang M., Lu W., Li J.-R. et al. Design and synthesis of nucleobase-incorporated metal-organic materials // *Inorg. Chem. Front.* 2014. V. 1. № 2. P. 159–162. <https://doi.org/10.1039/C3QI00042G>
144. Saunders C.D.L., Burford N., Werner-Zwanziger U., McDonald R. Preparation and Comprehensive Characterization of $[\text{Hg}_6(\text{Alanine})_4(\text{NO}_3)_4] \cdot \text{H}_2\text{O}$ // *Inorg. Chem.* 2008. V. 47. № 9. P. 3693–3699. <https://doi.org/10.1021/ic702321d>
145. Rabone J., Yue Y.-F., Chong S.Y. et al. An adaptable peptide-based porous material // *Science*. 2010. V. 329. № 5995. P. 1053–1057. <https://doi.org/10.1126/science.1190672>
146. Katsoulidis A.P., Park K.S., Antypov D. et al. Guest-adaptable and water-stable peptide-based porous materials by imidazolate side chain control // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2014. V. 53. № 1. P. 193–198. <https://doi.org/10.1002/anie.201307074>
147. Majewski M.B., Howarth A.J., Li P. et al. Enzyme encapsulation in metal-organic frameworks for applications in catalysis // *CrystEngComm*. 2017. V. 19. № 29. P. 4082–4091. <https://doi.org/10.1039/C7CE00022G>
148. Chulkaivalsucharit P., Wu X., Ge J. Synthesis of enzyme-embedded metal-organic framework nanocrystals in reverse micelles // *RSC Adv.* 2015. V. 5. № 123. P. 101293–101296. <https://doi.org/10.1039/C5RA21069K>
149. Tadepalli S., Yim J., Cao S. et al. Metal-Organic framework encapsulation for the preservation and photothermal enhancement of enzyme activity // *Small*. 2018. V. 14. P. e1702382. <https://doi.org/10.1002/sml.201702382>
150. Xu Z., Xiao G., Li H. et al. Compartmentalization within self-assembled metal-organic framework nanoparticles for tandem reactions // *Adv. Funct. Mater.* 2018. V. 28. № 34. P. e1802479. <https://doi.org/10.1002/adfm.201802479>
151. Jeong G.-Y., Ricco R., Liang K. et al. Bioactive MIL-88A framework hollow spheres via interfacial reaction in-droplet microfluidics for enzyme and nanoparticle encapsulation // *Chem. Mater.* 2015. V. 27. № 23. P. 7903–7909. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.5b02847>
152. Rafiei S., Tangestaninejad S., Horcajada P. et al. Efficient biodiesel production using a lipase@ZIF-67 nanobioreactor // *Chem. Eng. J.* 2018. V. 334. P. 1233–1241. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2017.10.094>
153. Hu Y., Dai L., Liu D., Du W. Rationally designing hydrophobic UiO-66 support for the enhanced enzymatic performance of immobilized lipase // *Green Chem.* 2018. V. 20. № 19. P. 4500–4506. <https://doi.org/10.1039/C8GC01284A>
154. Pitzalis F., Carucci C., Naseri M. et al. Lipase Encapsulation onto ZIF-8: a comparison between biocatalysts obtained at low and high zinc/2-methylimidazole molar ratio in aqueous medium // *ChemCatChem*. 2018. V. 10. № 7. P. 1578–1585. <https://doi.org/10.1002/cctc.201701984>
155. Shi L., Cai X., Li H. et al. ZIF-67 Derived porous carbon from calcination and acid etching process as an enzyme immobilization platform for glucose sensing // *Electroanalysis*. 2018. V. 30. № 3. P. 466–473. <https://doi.org/10.1002/elan.201700678>
156. Liu X., Qi W., Wang Y. et al. Rational design of mimic multienzyme systems in hierarchically porous biomimetic metal-organic frameworks // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. V. 10. № 39. P. 33407–33415. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b09388>
157. Chakrapani V., Ahmed K.B.A., Kumar V.V. et al. A facile route to synthesize casein capped copper nanoparticles: an effective antibacterial agent and selective colorimetric sensor for mercury and tryptophan // *RSC Adv.* 2014. V. 4. № 63. P. 33215–33221. <https://doi.org/10.1039/C4RA03086A>
158. Yin Y., Gao C., Xiao Q. et al. Protein-Metal Organic framework hybrid composites with intrinsic peroxidase-like activity as a colorimetric biosensing platform // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2016. V. 8. № 42. P. 29052–29061. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b09893>
159. Liu X., Qi W., Wang Y. et al. A facile strategy for enzyme immobilization with highly stable hierarchically porous metal-organic frameworks // *Nanoscale*. 2017. V. 9. № 44. P. 17561–17570. <https://doi.org/10.1039/c7nr06019j>
160. Wang X., Lu X., Wu L., Chen J. 3D metal-organic framework as highly efficient biosensing platform for ultrasensitive and rapid detection of bisphenol A // *Biosens. Bioelectron.* 2015. V. 65. P. 295–301. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.10.010>

161. Xie S., Ye J., Yuan Y. et al. A multifunctional hemin@metal-organic framework and its application to construct an electrochemical aptasensor for thrombin detection // *Nanoscale*. 2015. V. 7. № 43. P. 18232–18238. <https://doi.org/10.1039/C5NR04532K>.
162. Shen W.-J., Zhuo Y., Chai Y.-Q., Yuan R. Cu-based metal-organic frameworks as a catalyst to construct a ratiometric electrochemical aptasensor for sensitive lipopolysaccharide detection // *Anal. Chem.* 2015. V. 87. № 22. P. 11345–11352. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b02694>
163. Dong S., Zhang D., Suo G. et al. Exploiting multi-function metal-organic framework nanocomposite Ag@Zn-TSA as highly efficient immobilization matrixes for sensitive electrochemical biosensing // *Anal. Chim. Acta*. 2016. V. 934. P. 203–211. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.05.040>
164. Dong S., Peng L., Wei W., Huang T. Three MOF-Templated carbon nanocomposites for potential platforms of enzyme immobilization with improved electrochemical performance // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. V. 10. № 17. P. 14665–14672. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b00702>
165. Zhang X., Zeng Y., Zheng A. et al. A fluorescence based immunoassay for galectin-4 using gold nanoclusters and a composite consisting of glucose oxidase and a metal-organic framework // *Microchim. Acta*. 2017. V. 184. № 7. P. 1933–1940. <https://doi.org/10.1007/s00604-017-2204-5>
166. Gong C., Shen Y., Chen J. et al. Microperoxidase-11@PCN-333 (Al)/three-dimensional macroporous carbon electrode for sensing hydrogen peroxide // *Sensor. Actuat. B-Chem.* 2017. V. 239. P. 890–897. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.08.108>
167. Ling P., Lei J., Zhang L., Ju H. Porphyrin-encapsulated metal-organic frameworks as mimetic catalysts for electrochemical DNA sensing via allosteric switch of hairpin DNA // *Anal. Chem.* 2015. V. 87. № 7. P. 3957–3963. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b00001>
168. Chen J., Yu C., Zhao Y. et al. A novel non-invasive detection method for the FGFR3 gene mutation in maternal plasma for a fetal achondroplasia diagnosis based on signal amplification by hemin-MOFs/PtNPs // *Biosens. Bioelectron.* 2017. V. 91. P. 892–899. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.10.067>
169. Wu Y., Han J., Xue P. et al. Nano metal-organic framework (NMOF)-based strategies for multiplexed microRNA detection in solution and living cancer cells // *Nanoscale*. 2015. V. 7. № 5. P. 1753–1759. <https://doi.org/10.1039/c4nr05447d>
170. Shen X., Yan B. A novel fluorescence probe for sensing organic amine vapors from a Eu³⁺ β -diketonate functionalized bio-MOF-1 hybrid system // *J. Mater. Chem. C*. 2015. V. 3. № 27. P. 7038–7044. <https://doi.org/10.1039/C5TC01287B>
171. Shen X., Yan B. Photofunctional hybrids of lanthanide functionalized bio-MOF-1 for fluorescence tuning and sensing // *J. Colloid Interf. Sci.* 2015. V. 451. P. 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.03.039>
172. Weng H., Yan B. A Eu(III) doped metal-organic framework conjugated with fluorescein-labeled single-stranded DNA for detection of Cu(II) and sulfide // *Anal. Chim. Acta*. 2017. V. 988. P. 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.07.061>
173. Wang X., Yang C., Zhu S. et al. 3D origami electrochemical device for sensitive Pb²⁺ testing based on DNA functionalized iron-porphyrinic metal-organic framework // *Biosens. Bioelectron.* 2017. V. 87. P. 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.08.016>
174. Hu P.-P., Liu N., Wu K.-Y. et al. Successive and specific detection of Hg²⁺ and I⁻ by a DNA@MOF biosensor: experimental and simulation studies // *Inorg. Chem.* 2018. V. 57. № 14. P. 8382–8389. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b01051>
175. Horcajada P., Serre C., Vallet-Regí M. et al. Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery // *Angew. Chem. Int. Edit.* 2006. V. 45. № 36. P. 5974–5978. <https://doi.org/10.1002/anie.200601878>
176. He C., Lu K., Liu D., Lin W. Nanoscale metal-organic frameworks for the co-delivery of cisplatin and pooled siRNAs to enhance therapeutic efficacy in drug-resistant ovarian cancer cells // *J. Am. Chem. Soc.* 2014. V. 136. № 14. P. 5181–5184. <https://doi.org/10.1021/ja4098862>
177. Miller S.R., Heurtaux D., Baati T. et al. Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules // *Chem. Commun.* 2010. V. 46. № 25. P. 4526–4528. <https://doi.org/10.1039/C001181A>
178. Wuttke S., Braig S., Preiß T. et al. MOF nanoparticles coated by lipid bilayers and their uptake by cancer cells // *Chem. Commun.* 2015. V. 51. № 87. P. 15752–15755. <https://doi.org/10.1039/c5cc06767g>
179. Liu Y., Hou W., Xia L. et al. ZrMOF nanoparticles as quenchers to conjugate DNA aptamers for target-induced bioimaging and photodynamic therapy // *Chem. Sci.* 2018. V. 9. № 38. P. 7505–7509. <https://doi.org/10.1039/c8sc02210k>
180. Shen H., Liu J., Lei J., Ju H. A core-shell nanoparticle-peptide@metal-organic framework as pH and enzyme dual-recognition switch for stepwise-responsive imaging in living cells // *Chem. Commun.* 2018. V. 54. № 66. P. 9155–9158. <https://doi.org/10.1039/c8cc04621b>
181. Wang Z., Fu Y., Kang Z. et al. Organelle-specific triggered release of immunostimulatory oligonucleotides from intrinsically coordinated DNA-metal-organic frameworks with soluble exoskeleton // *J. Am. Chem. Soc.* 2017. V. 139. № 44. P. 15784–15791. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b07895>
182. Cheng G., Li W., Ha L. et al. Self-assembly of extracellular vesicle-like metal-organic framework nanoparticles for protection and intracellular delivery of biofunctional proteins // *J. Am. Chem. Soc.* 2018. V. 140. № 23. P. 7282–7291. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b03584>
183. Uemura T., Yanai N., Kitagawa S. Polymerization reactions in porous coordination polymers // *Chem. Soc. Rev.* 2009. V. 38. № 5. P. 1228–1236. <https://doi.org/10.1039/b802583p>
184. Zhao J., Li H., Han Y. et al. Chirality from substitution: enantiomer separation via a modified metal-organic framework // *J. Mater. Chem. A*. 2015. V. 3. № 23. P. 12145–12148

185. Navarro-Sánchez J., Argente-García A.I., Moliner-Martínez Y. et al. Peptide metal-organic frameworks for enantioselective separation of chiral drugs // J. Am. Chem. Soc. 2017. V. 139. № 12. P. 4294–4297. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b00280>
186. Ren Z., Luo J., Wan Y. Highly permeable biocatalytic membrane prepared by 3D modification: Metal-organic frameworks ameliorate its stability for micropollutants removal // Chem. Eng. J. 2018. V. 348. P. 389–398. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.04.203>
187. Mon M., Lloret F., Ferrando-Soria J. et al. Selective and efficient removal of mercury from aqueous media with the highly flexible arms of a bioMOF // Angew. Chem. Int. Edit. 2016. V. 55. № 37. P. 11167–11172. <https://doi.org/10.1002/anie.201606015>
188. Kahn J.S., Freage L., Enkin N. et al. Stimuli-responsive DNA-functionalized metal-organic frameworks (MOFs) // Adv. Mater. 2017. V. 29. № 6. P. e1602782. <https://doi.org/10.1002/adma.201602782>
189. Guo Y., Jiang Z., Ying W. et al. A DNA-Threaded ZIF-8 membrane with high proton conductivity and low methanol permeability // Adv. Mater. 2018. V. 30. № 2. P. e1705155. <https://doi.org/10.1002/adma.201705155>
190. Liang K., Richardson J.J., Cui J. et al. Metal-organic framework coatings as cytoprotective exoskeletons for living cells // Adv. Mater. 2016. V. 28. № 36. P. 7910–7914. <https://doi.org/10.1002/adma.201602335>
191. Liang K., Richardson J.J., Doonan C.J. et al. An enzyme-coated metal-organic framework shell for synthetically adaptive cell survival // Angew. Chem. Int. Edit. 2017. V. 56. № 29. P. 8510–8515. <https://doi.org/10.1002/anie.201704120>
192. Feng Y., Wang H., Zhang S. et al. Antibodies@MOFs: an In Vitro protective coating for preparation and storage of biopharmaceuticals // Adv. Mater. 2019. V. 31. № 2. e1805148. <https://doi.org/10.1002/adma.201805148>

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации – Организация, представляющая условия для реализации Проекта, 105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский пер., д. 13.

Завьялов Василий Владимирович. Старший научный сотрудник, канд. хим. наук, проф. АВН, член научного коллектива, выполняющего грант.

Завьялова Наталья Васильевна. Главный научный сотрудник, д-р. биол. наук, проф., академик АВН, руководитель научного коллектива, выполняющего грант.

Холстов Виктор Иванович. Член дис. совета на базе 27 НЦ МО РФ, д-р хим. наук, проф., почетный химик РФ, акад. РАЕН и АВН, член-корр. РАН и АН.

ООО «Научно-исследовательский институт эластомерных материалов и изделий», Российская Федерация, 111024, г. Москва, Перовский проезд, д. 2, стр. 1.

Гореленков Валентин Константинович. Ведущий научный сотрудник, д-р хим. наук, проф., член научного коллектива, выполняющего грант.

Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», 119049, Российская Федерация, г. Москва, Ленинский проспект, д. 4.

Фролов Георгий Александрович. Доцент кафедры, канд. хим. наук, доцент, член научного коллектива, выполняющего грант.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Российская Федерация, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3.

Лягин Илья Владимирович. Старший научный сотрудник, канд. хим. наук, член научного коллектива, выполняющего грант.

Ефременко Елена Николаевна. Зав. лабораторией, д-р. биол. наук, проф., член научного коллектива, выполняющего грант.

Контактная информация для всех авторов: 27nc_1@mil.ru
Контактное лицо: Завьялова Наталья Васильевна; 27nc_1@mil.ru

Strategy for Development of Modern Protective Equipment Based on Organometallic Complexes with Desired Properties

V.V. Zavyalov¹, N.V. Zavyalova¹, V.I. Kholstov¹, V.K. Gorelenkov²,
G.A. Frolov³, I.V. Lyagin⁴, E.N. Efremenko⁴

¹*Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation*

²*Limited Liability Company «Scientific Research Institute of Elastomer Materials and Products». Perovsky Passage 2, Moscow 111024, Russian Federation*

³*National University of Science and Technology MISIS. Leninsky Avenue 4, Moscow 119049, Russian Federation*

⁴*Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry. Lenin Hills 1-3, Moscow 119991, Russian Federation*

The aim of this review is to analyze the existing approaches to the creation and the improvement of materials and fabrics based on metal-organic frameworks (MOFs), which can be the basis for developing a strategy for creating modular MOF materials for modern personal protective equipment (PPE) against toxic chemicals and pathogenic microorganisms. The review provides the details of the use of biomolecules for integration with MOF by pore encapsulation, surface attachment, covalent binding, in situ encapsulation of biomolecules in MOF, and the creation of bio-MOFs. The characteristics of biomolecules that can be included in MOFs are presented. Certain schemes for the inclusion of some biomolecules in MOFs are given. The main properties of MOFs, the main trends of their creation, as well as the most promising directions of application of biomolecules/MOF composites are discussed. The strategy of the creation of modular MOF materials with desired properties for modern PPE, that provide protection against various hazards of chemical, biological and physical nature, is presented. The main trends of the development of modern PPE based on modular MOF materials with desired properties are given. Particular schemes of the creation of separate modules in MOF structures, as well as the determination of their importance and significance for imparting universal protective properties to MOF materials are proposed.

Keywords: *biomolecules in metal-organic frameworks; protective materials and fabrics; biomolecules/MOF composites; organometallic complexes with desired properties; organometallic complexes; modular MOF materials; specific properties – self-degassing and bactericidal action.*

For citation: Zavyalov V.V., Zavyalova N.V., Kholstov V.I., Gorelenkov V.K., Frolov G.A., Lyagin I.V., Efremenko E.N. Strategy for Development of Modern Protective Equipment Based on Organometallic Complexes with Desired Properties // *Journal of NBC Protection Corps*. 2020. V. 4. № 3. P. 305–337. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-305-337>

This work was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) (Grant № 18-29-17069).

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

References

See P. 327–335

Authors

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation.

Vasily Vladimirovich Zavyalov. Senior Researcher. Candidate of Chemical Sciences. Professor of the Academy of Military Sciences.

Natalya Vasilyevna Zavyalova. Leading Researcher. Doctor of Biological Sciences, Professor. Academician of the Academy of Military Sciences.

Viktor Ivanovich Kholstov. Member of the Dissertation Council of the 27 Scientific Centre of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Doctor of Chemical Sciences, Professor. Honored Chemist of the Russian Federation. Academician of the Russian Academy of Natural Sciences and the Academy of Military Sciences. Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences and the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences.

Limited Liability Company «Scientific Research Institute of Elastomer Materials and Products». Perovsky Passage 2, Moscow 111024, Russian Federation.

Valentin Konstantinovich Gorelenkov. Leading Researcher. Doctor of Chemical Sciences, Professor.

National University of Science and Technology MISIS. Leninsky Avenue 4, Moscow 119049, Russian Federation.

George Alexandrovich Frolov. Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor.

Lomonosov Moscow State University, Faculty of Chemistry. Lenin Hills 1-3, Moscow 119991, Russian Federation.

Ilya Vladimirovich Lyagin. Senior Researcher. Candidate of Chemical Sciences.

Elena Nikolayevna Efremenko. Laboratory Chief. Doctor of Biological Sciences, Professor.

Contact information for all authors: 27nc_1@mil.ru

Contact person: Natalya Vasilyevna Zavyalova; 27nc_1@mil.ru

Пандемия COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии

© АВТОР, 2020

УДК 614.446

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-338-373>

М.В. Супотницкий

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации,
105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский переулок, д. 13

Поступила 30.08.2020 г. Принята к публикации 26.09.2020 г.

Пандемия COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) выявила множество «белых пятен» в эпидемиологической науке как раз тогда, когда у человечества появилась уверенность в том, что эпидемические катастрофы остались в далеком прошлом. *Цель работы* – рассмотреть пандемию COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии. В статье обосновывается, что эпидемия COVID-19 началась гораздо раньше, чем ее распознали в Китае. Неудачи установления первичного природного резервуара SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) среди позвоночных организмов предполагают расширение круга поисков на беспозвоночные организмы. Причинами глобального распространения SARS-CoV-2 могут быть наличие еще не установленных многочисленных первичных и вторичных природных очагов вируса среди животных в ближайшем окружении человека, высокая трансмиссивность вируса, а также его пресимптоматическая передача. Высокая трансмиссивность SARS-CoV-2 стала возможной благодаря: большей, чем у вирусов близкородственных видов, величине энергии связывания S1-белка вируса с его рецептором ACE2; более эффективному проникновению вируса в эндосомы клетки; работе репликационно-транскрипционного комплекса, противодействующего врожденному защитному ответу клетки. Пресимптоматическая передача SARS-CoV-2, ставшая ключевой в пандемическом распространении SARS-CoV-2 – следствие позднего обнаружения вируса врожденной иммунной системой. Заболевший человек сначала становится заразным для окружающих, а потом у него появляются симптомы болезни. Высказано предположение, что пандемия COVID-19 – не самостоятельное событие, вызванное появлением «нового вируса» (вроде очередной пандемии гриппа), а проявление более сложного и опасного явления – смены фазы многовекового глобального пандемического цикла, когда из-за роста плотности иммунодефицитных и ослабленных различной патологией популяций (хронические болезни, накопление генетических дефектов, старение и др.) и обострившихся социальных проблем на смену нециклическим пандемиям и циклическим малоконтагиозным эпидемиям приходят циклические, вызываемые высококонтагиозными патогенами. SARS-CoV-2 – не последний в этих событиях. К тяжелому клиническому течению COVID-19 приводят такие еще малоизученные процессы, как «разбалансировка» ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, цитокиновый шторм, септическое течение болезни, генетические факторы пациента и развившаяся в ходе инфекционного процесса иммунопатология (антитело-зависимое усиление инфекции, антигенный импринтинг, антифосфолипидный синдром, наличие антиинтерфероновых антител и др. факторы). Заполнение этих «белых пятен» станет катализатором исследовательской революции в эпидемиологии и инфекционной патологии.

Ключевые слова: атипичная пневмония; коронавирус; межвидовая передача; патогенез; пресимптоматическая передача; ренин-ангиотензин-альдостероновая система; сепсис; COVID-19; SARS-CoV-2.

Библиографическое описание: Супотницкий М.В. Пандемия COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии // Вестник войск РХБ защиты. 2020. Т. 4. № 3. С. 338–373. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-338-373>

Неизвестный ранее вирусологам и неизвестно когда начавший собирать свою смертельную жатву среди людей коронавирус, названный SARS-CoV-2¹, в научном информационном пространстве появился внезапно, на фоне убежденности в том, что глобальные эпидемические катастрофы – это явления далекого прошлого человечества. Поэтому его пандемический потенциал не был оценен сразу. Ожидалось, что он не выйдет за пределы Китая. Однако в Китае SARS-CoV-2 был только идентифицирован, его распространение началось на юге Европы как минимум на год раньше, а где он появился еще раньше – установить только предстоит. SARS-CoV-2 – не единственный возбудитель опасной инфекции, способный к пандемическому распространению. Но в отличие от катастрофических пандемий прошлого, вызванная им пандемия пришлось на совершенно иной, более высокий уровень эпидемиологии и смежных наук. Взрывной рост научного интереса к различным аспектам этой пандемии² позволяет создать научный задел для борьбы с инфекционными болезнями будущего. Цель работы – рассмотреть пандемию COVID-19 как индикатор «белых пятен» в эпидемиологии и инфекционной патологии. Для ее достижения мы провели системный анализ доступных источников на русском и английском языках, структурировав их по принципу «от общего к частному». В эпидемиологии COVID-19 объектом такого анализа стали природный резервуар SARS-CoV-2 и причины его глобального распространения. Патология, вызванная SARS-CoV-2, анализировалась с точки зрения ее значения для передачи вируса. Использовалось сравнение с аналогичной патологией, вызванной SARS-CoV и вирусом гриппа. Также предпринята попытка понять причины, по которым COVID-19 различается по клиническому течению у разных пациентов. Поиск источников информации проводился с использованием поисковых систем PubMed, Google Scholar, Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, фондов Центральной научной медицинской

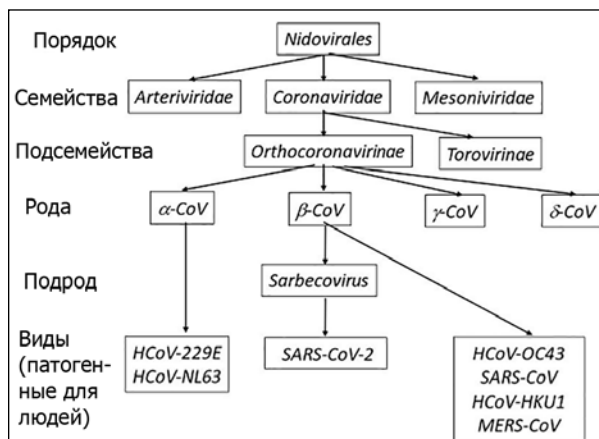


Рисунок 1 – Таксономия и классификация патогенных для людей коронавирусов. Легко протекающие заболевания вызывают 229E, OC43, NL63 и HKU1; тяжелые – SARS-CoV (обнаружен в 2002 г., 10 % летальных исходов), MERS-CoV (обнаружен в 2012 г., 35 % летальных исходов) и SARS-CoV-2 (обнаружен в 2019 г., 0,25–5 % летальных исходов) [5]. Случаев SARS среди людей не регистрировалось с 2004 г., а число случаев заболевания MERS у людей неуклонно снижалось с 2016 г. по июль 2019 г. [6]

библиотеки Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, научных специализированных изданий (Emerging Microbes & Infections, Emerging Infectious Diseases, Journal of Medical Virology, Nature, Viruses, Virus Genes и др.) и серверов препринтов (например, BioRxiv и MedRxiv). Статья является продолжением работы, опубликованной в марте 2020 г. [1]. В предыдущей статье рассмотрены таксономия и происхождение коронавирусов, строение их генома, молекулярная патология коронавирусных инфекций, особенности иммунного ответа на вызванную ими инфекцию, эпидемиология и клиника COVID-19 по первым работам китайских исследователей, посвященным данной проблеме.

1. SARS-CoV-2

Молекулярное моделирование рецептор-связывающих доменов SARS-CoV-2 позво-

¹ Название нового вируса и вызванной им болезни определено ВОЗ 11.02.2020 г. следующим образом: возбудитель болезни – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). Болезнь – коронавирусное заболевание 2019 (Coronavirus Disease 2019, COVID-19). Распространение SARS-CoV-2 с указанием количества заболевших (с подтвержденным диагнозом), выздоровевших, находящихся на лечении и погибших по странам отражается в реальном времени на ресурсе Университета Джонса Хопкинса (США) – Coronavirus COVID-19 Global Cases by Johns Hopkins CSSE. URL: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6> (дата обращения: 29.02.2020).

² Согласно англоязычной текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций «PubMed», только за март–июнь было опубликовано 47762 научные статьи, которые прямо или косвенно имеют отношение к нынешней пандемии COVID-19. Ничего подобного в научном и медицинском сообществах никогда ранее не наблюдалось (Богин В. Неразгаданные загадки COVID-19: чего ученые по-прежнему не знают о коронавирусе // Forbes. 15.07.2020. URL: <https://yandex.ru/turbo/s/forbes.ru/tehnologii/404811-nerazgadannye-zagadki-covid-19-chego-uchenye-po-prezhnemu-ne-znayut-o-koronaviruse>; дата обращения: 20.07.2020).

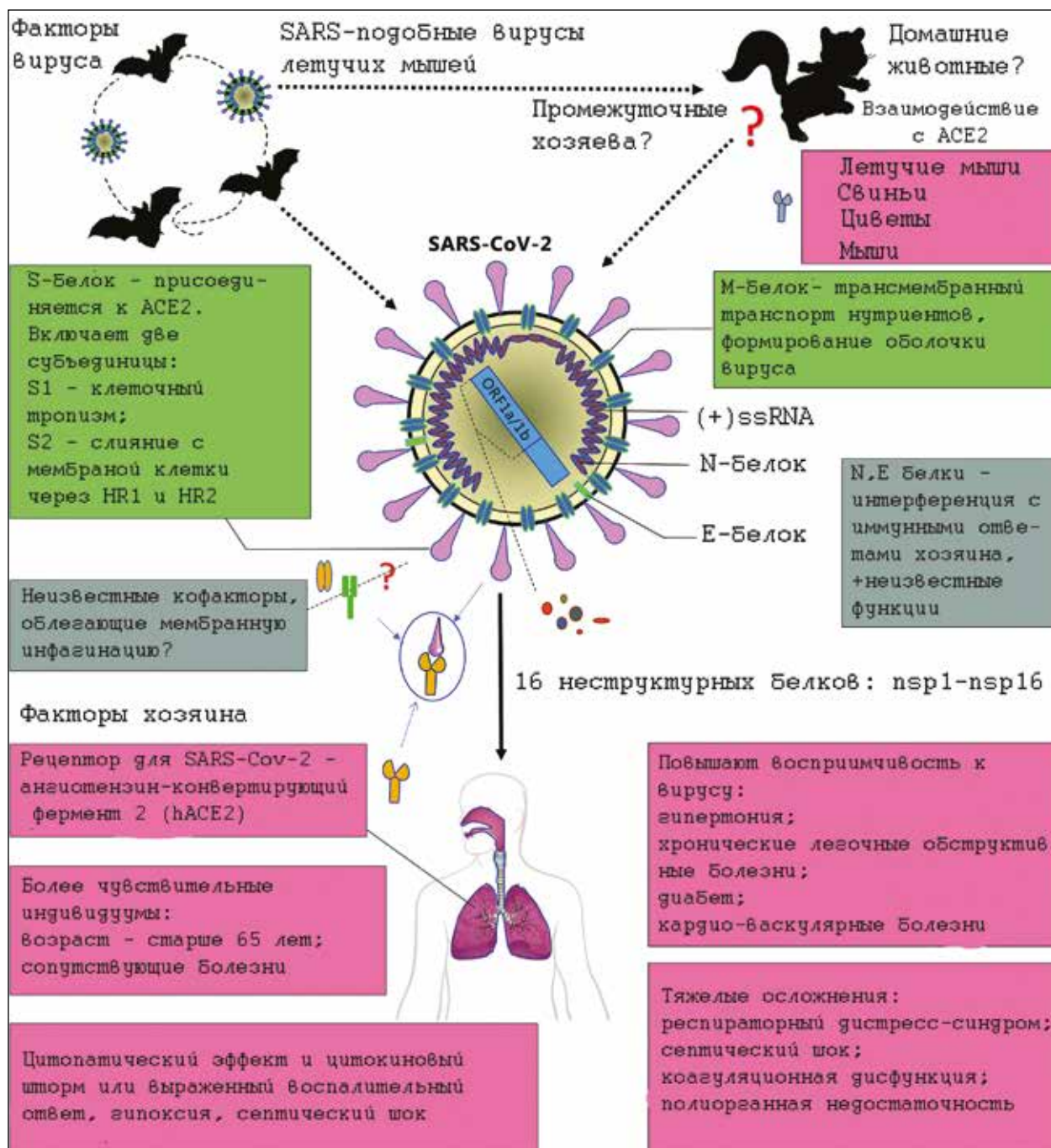


Рисунок 2 – Общие сведения о SARS-CoV-2, его геноме, установленных природных резервуарах, патогенезе и клинике вызываемой болезни. Летучие мыши считаются основным резервуаром многих видов коронавирусов, включая SARS-подобные (SARS-CoV), в их числе и SARS-CoV-2. Верхняя панель: SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный вирус с несегментированной одноцепочечной плюс-цепью РНК (positive single-stranded RNA, ssRNA), благодаря чему вирус реплицируется в цитоплазме (а не в ядре клетки, как вирус гриппа с минус-цепью РНК), образовав органеллу репликации, чтобы скрыть свой вирусный репликационный аппарат от врожденных цитозольных сенсоров клетки. Две трети вирусной РНК, расположенной, в основном, в первой открытой рамке считывания (open reading frame, ORF 1a/b), кодирует 16 неструктурных белков (non-structure proteins, NSP). Остальная часть генома вируса кодирует четыре основных структурных белка: гомотримерный гликопротеин оболочки вируса (обычно его называют S-белком или спайком, spike, S) – шиповидный отросток оболочки, предназначенный для взаимодействия с трансмембранными рецепторами клеток-мишеней (1273 аминокислот); белок малой оболочки (small envelope, E) – группа относительно небольших высококонсервативных белков

(75 аминокислот), помогающих клетке в сборке и высвобождении вирионов, играет важную роль в морфогенезе и сборке вируса, действуя как виропорины, которые собираются в мембрану хозяина, образуя белково-липидные поры, участвующие в переносе ионов; белки матрикса (matrix, M) – структурные белки с общей архитектурой (222 аминокислоты), функционируют совместно с белками E, N и S и играют важную роль в упаковке РНК; белки нуклеокапсида (nucleocapsid, N) – играют важную роль в упаковке вирусной РНК в рибонуклеокапсид через свой РНК-связывающий домен, опосредуют сборку вируса, взаимодействуя с вирусным геномом и М-белком; несколько вспомогательных белков.

Неструктурные белки этого вируса играют решающую роль в репликации вируса; структурные и вспомогательные белки участвуют в морфогенезе и влияют на иммунный ответ хозяина. S-гликопротеин (S glycoprotein) SARS-CoV-2 связывается с родственным рецептором на поверхности клетки-мишени – ангиотензинпревращающим ферментом 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2), что является критической стадией для запуска инфекционного процесса. Факторы хозяина (нижняя панель) также могут влиять на восприимчивость к SARS-CoV-2 и прогрессирование болезни. Пожилые люди и люди с хроническими болезнями более подвержены инфицированию SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19. RBD (receptor-binding domain) – рецептор-связывающий домен (область шипа, физически контактирующая с ACE2, 197 аминокислот), наиболее изменчивая часть SARS-CoV-2. Гидрофобные области, способствующие слиянию субъединицы S2 с клеточной мембраной:

HR1 – гептадный повтор 1; HR2 – гептадный повтор 2 [7]

лило ученым отнести его к SARS-подобным вирусам летучих мышей, использующим в качестве рецептора для связывания с клетками-мишенями экзопептидазу – ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), имеющийся на поверхности эндотелиальных клеток капилляров легких у летучих мышей и у людей³ [2]. В отличие от них, бетакоронавирусы из рода Merbecovirus, к которому принадлежит вирус ближневосточного респираторного синдрома (Middle East respiratory syndrome, MERS-CoV), вызвавший вспышку атипичной пневмонии на Ближнем Востоке в 2012 г., используют мембранные протеолитические ферменты клеточной поверхности в качестве рецепторов, такие как дипептидилпептидаза 4 (DPP4) [4]. Общие сведения о SARS-CoV-2, его таксономии и геноме, предполагаемых природных резервуарах, из которых он проникает в популяции людей, патогенезе и клинике вызываемой болезни, возможные пути передачи в популяциях людей и целевые сайты для различных лекарств⁴ приведены на рисунках 1 [5], 2 [7], 3 [8] и 4 [9] соответственно.

Пропуски в хронологии COVID-19. Коронавирусные инфекции не считались достойными внимания эпидемиологической науки в XX веке в такой же степени, как эпи-

демии, вызванные возбудителями гриппа, кори, геморрагических лихорадок и др. Только в КНР, накопившей в 2000–2003 гг. трагический опыт борьбы со вспышками тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome, SARS) в южно-китайской провинции Гуандун, вызванными коронавирусом SARS-CoV, таксономически близким к SARS-CoV-2, систематически отслеживались возбудители коронавирусных инфекций в их природных резервуарах среди диких животных (летучие мыши, ежи, циветты, панголины, змеи, черепахи и др.) [10–14]. Многолетняя эпидемическая настороженность в отношении возбудителей таких инфекций позволила китайским исследователям в течение двух месяцев обнаружить появление нового, уже седьмого патогена людей из этого таксона. Поэтому считается, что эпидемия COVID-19 началась в ноябре 2019 г. в китайском городе Ухань, т.е. там, где в конце декабря 2019 г. она приобрела массовый характер и была распознана, как вызванная ранее не известным бетакоронавирусом (β-CoV)⁵.

Генетический материал SARS-CoV-2 обнаружен в образцах сточных вод испанского города Барселоны, отобранных в марте 2019 г.⁶ [17]. Это обстоятельство противоречит перво-

³ Подробно об истории изучения коронавирусов и их таксономии можно прочитать в работе М.Ю. Щелканова с соавт [3].

⁴ Временные рекомендации Минздрава России по профилактике и лечению COVID-19 приведены на сайте ведомства и постоянно обновляются. См. URL: <https://minzdrav.gov.ru/news/2020/10/26/15277-minzdravom-rossii-utverzhdenny-obnovlennyye-vremennyye-metodicheskie-rekomendatsii-profilaktika-dagnostika-i-lechenie-novoy-koronavirusnoy-infektsii-covid-19-devyataya-versiya-dokumenta-soderzhit-ryad-vaznykh-izmeneniy-v-tom-chisle-kasayuschiesya-dagnostiki-marshrutizatsii-patsientov-s-covid-19-i-organizatsii-ambulatornogo-lecheniya>. (дата обращения: 10.08.2020).

⁵ Более подробно об обнаружении SARS-CoV-2 можно прочитать в работах китайских ученых, открывших вирус [15, 16]. Эти ученые дали ему первоначальные названия WH-Human 1 и 2019-nCoV соответственно.

⁶ См. Detectan el SARS-CoV-2 en aguas residuales recogidas en Barcelona el 12 marzo de 2019. URL: https://www.ub.edu/web/ub/es/menu_eines/noticies/2020/06/042.html (дата обращения: 10.08.2020).

начальным оценкам, относящим появление этого вируса на конец января 2020 г. [18]⁷. В Италии генетический материал SARS-CoV-2 в сточных водах Милана и Турина обнаружен в образцах, отобранных в декабре 2019 г.⁸ Но первые два случая COVID-19 у китайских туристов в Италии установлены 31.01.2020 г.⁹

В Российской Федерации со вспышками «сезонного гриппа» совпали вспышки тяжелой легочной инфекции в Уральском регионе и на юге России в ноябре 2019 г.¹⁰, когда о SARS-CoV-2 еще не было известно и, соответственно, не существовало тест-систем, позволяющих его обнаружить. Вспышка тяжело протекающей коронавирусной пневмонии имела место летом 2019 г. и в США, что подтверждает выступление главы американского Центра по предупреждению и контролю заболеваний Роберта Редфилда (Robert R. Redfield, 1951 г.р.) в Палате представителей Конгресса. Редфилд сообщил конгрессменам, что у нескольких умерших американцев, которым диагностировали грипп, при посмертном обследовании обнаружен коронавирус¹¹.

Таким образом, ретроспективный анализ образцов сточной воды, выполненный в Италии и Испании, а также собранные косвенные данные о вспышках атипичной пневмонии в США и России показали, что ноябрь-

ская вспышка COVID-19 в Ухани была только одной из многих в 2019 г. SARS-CoV-2 распространялся среди европейского населения единичными случаями и локальными вспышками, и принимался врачами за грипп или тяжелую «внебольничную пневмонию»¹².

Поиск возможных природных резервуаров SARS-CoV-2. Пропуски в хронологии пандемии COVID-19 при широком географическом распространении вспышек болезни – это сигнал о наличии многочисленных неизвестных природных очагов возбудителей коронавирусной инфекции. Упоминание SARS-подобных вирусов в связке с летучими мышами условно, так как они в силу своей многочисленности и распространенности более доступны для исследователей, чем, например, циветты, панголины или даже ежи. При эпидемическом мониторинге потенциальных природных резервуаров на наличие опасных для людей вирусов обнаруживаются ранее не известные как SARS-подобные, так и MERS-подобные вирусы. Среди них встречаются опасные для людей. Например, при обследовании в 2012–2013 гг. заброшенной шахты в округе Мудзян китайской провинции Юньнань на юге Китая отловлены подковообразные летучие мыши (*Rhinolophus sinicus*), инфицированные двумя ранее не известными видами бетакоронавирусов, оказав-

⁷ См. Nieves J.N. Un científico británico afirma que el coronavirus no vino de China, sino que «ha estado aquí siempre» // ABC ciencia. 2020. 07.07. URL: https://www.abc.es/ciencia/abci-cientifico-britanico-afirma-coronavirus-no-vino-china-sino-estado-aqui-siempre-202007062051_noticia.html?ref=https:%2F%2Fnosmi.ru%2Fsocial%2F200710%2F247734996.html (дата обращения: 10.08.2020).

⁸ Kelland K. Italy sewage study suggests COVID-19 was there in December 2019. Reuters. Health News. June 19, 2020. URL: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-italy-sewage/italy-sewage-study-suggests-covid-19-was-there-in-december-2019-idUSKBN23Q1J9> (дата обращения: 10.08.2020).

⁹ Coronavirus, primi due casi in Italia «Sono due cinesi in vacanza a Roma» Sono arrivati a Milano il 23 gennaio. URL: https://www.corriere.it/cronache/20_gennaio_30/coronavirus-italia-corona-9d6dc436-4343-11ea-bdc8-faf1f56f19b7.shtml (дата обращения: 10.08.2020).

¹⁰ «Первый канал» российского телевидения в ноябре 2019 г. сообщил о вспышках тяжелой пневмонии сразу во Владимирской, Самарской и Оренбургской областях, в Ростове-на-Дону, Ульяновске и Красноярске, из-за которых были закрыты школы на карантин. В представленном сюжете, по крайней мере, один пациент подключен к аппарату экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). URL: https://www.1tv.ru/news/2019-11-19/375932-vspyshka_pnevmonii_zafiksirovana_v_orenburgskoy_oblasti (дата обращения: 12.08.2020). Почти в каждой российской семье известны случаи быстро развивающихся и не поддающихся лечению смертельных пневмоний у родственников или знакомых, произошедших в этот период. Их тогда невозможно было объяснить иначе, как в рамках диагноза «внебольничная пневмония».

¹¹ Ситуация была очень серьезной, если Редфилда «вызвали на ковер» в Конгресс. Редфилд не углублялся в детали, что понятно, тогда SARS-CoV-2 еще не был идентифицирован. Но после его идентификации в КНР в эту историю вмешалась антикитайская политика. В США возникла конспирологическая теория, что якобы SARS-CoV-2 создан китайскими учеными и распространился по миру, «вырвавшись» из лаборатории в Китае. Первый англоязычный твит, в котором она изложена, опубликован в американских социальных сетях 20.01.2020 г. См. URL: <https://www.washingtonpost.com/outlook/2020/04/02/yes-russia-spreadscoronavirus-lies-they-were-made-america/> (дата обращения: 02.04.2020). Позже эти обвинения были предъявлены КНР официально. См. Walcott J. How the Trump-China Rivalry Has Hampered U.S. Intelligence on COVID-19 // Time. 2020. May 1. URL: <https://time.com/5830420/trump-china-rivalry-coronavirus-intelligence/> (дата обращения 10.05.2020). В самих же США постарались о летней вспышке не вспоминать. Но в глобальной сети сохранилась видеозапись выступления Редфилда перед конгрессменами: URL: <https://twitter.com/zlj517/status/1238111898828066823?fbclid=IwAR1-J9ndyOxnzYer-RfnnLLqZbNUdzjd9qKLhd1cxMwBf9k3CmNzcsCN8A> (дата обращения: 20.03.2020).

¹² Внебольничная (внегоспитальная) пневмония (ВП) – собирательный термин, означающий пневмонию, развившуюся вне лечебного учреждения или в течение 48 ч после госпитализации.

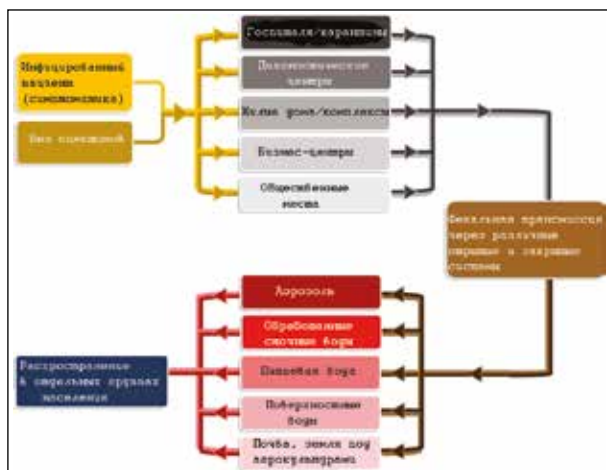


Рисунок 3 – Возможные пути передачи SARS-CoV-2. По [8]

шихся SARS-подобными. Они получили обозначение RaTG13 и BtCoV/4991. Позже было установлено, что это один и тот же вирус, сейчас он известен как RaTG13. При удалении фекалий летучих мышей шесть рабочих этой шахты заболели тяжелой пневмонией, трое из них умерли [19, 20]. Обнаружено близкое сходство между шипами SARS-CoV-2 и RaTG13 и в механизме связывания с человеческим рецептором ACE2. В настоящее время этот вирус наиболее близок (из известных) по нуклеотидным последовательностям к SARS-CoV-2 – общая идентичность последовательности генома 96,2% [21, 22]. Однако эволюция RaTG13 в SARS-CoV-2 маловероятна, поскольку его геном примерно на 1,2 тыс. нуклеотидов (т.е. 3,8%) отличается от генома SARS-CoV-2, а шип RaTG13 не имеет сайта для расщепления фурином. Последняя особенность RaTG13 сдвигает его положение на эволюционном древе в сторону SARS-CoV, а не SARS-CoV-2. И хотя J. Latham [20] настаивает на том, что RaTG13 «доведен» в китайской лаборатории до SARS-CoV-2 и вызвал эпидемию, случайно попав за ее пределы в ноябре 2019 г.¹³, с этой версией не согласуется обнаружение нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в пробах воды, отобранных в Испании в марте 2019 г. Кроме

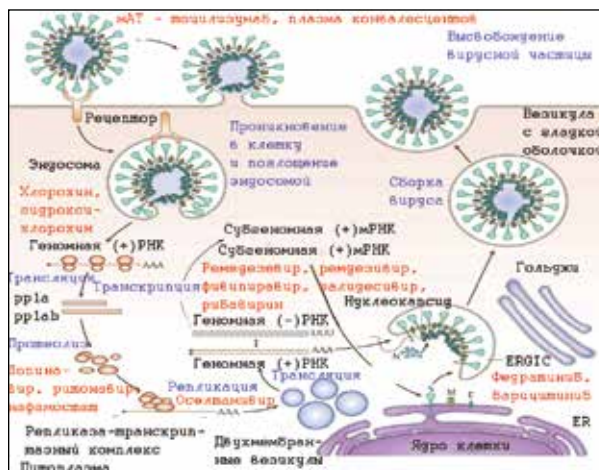


Рисунок 4 – Целевые сайты для лекарств в жизненном цикле коронавирусов. Белок S вируса связывается с рецептором ACE2 с последующим проникновением генома вирусной РНК в клетку-хозяина. После вхождения генома в клетку следует трансляция структурных и неструктурных белков (NSP). ORF1a и ORF1ab транскрибируются с образованием полипротеинов pp1a и pp1ab, которые далее расщепляются протеазами, кодируемыми ORF1a, с образованием 16 неструктурных белков (nsr1–nsr16). Затем следует сборка и погружение в просвет ERGIC (промежуточный отсек эндоплазматической сети Гольджи). Наконец, вирионы высвобождаются из инфицированной клетки посредством экзоцитоза. В этом жизненном цикле коронавируса несколько стадий рассматриваются как потенциальные мишени для лекарств: ингибиторы S-белка (мАТ, плазма конвалесцента); препараты, изменяющие эндосомный pH (хлорохин, гидроксихлорохин); ингибиторы РНК-зависимой РНК-полимеразы (ремдесивир, фивипиравир, галидесивир, рибавирин); ингибиторы протеазы (лопинавир, ритонавир, нафамостат); ингибиторы сигнального пути JAK-STAT – передает информацию от химических сигналов вне клетки к ядру клетки, что приводит к активации генов посредством транскрипции (федратиниб, барицитиниб) [9]

того, J. Latham [20] не привел убедительного

¹³ В западной эпидемиологии широко распространено представление, что эпидемии начинаются с «нулевого пациента». Оно основывается на популярном в позднем средневековье учении о контагии, изложенном в 1546 г. Джироламо Фракасторо (1483–1553) в книге «О контагии, контагиозных болезнях и лечении». Фракасторо считал, что единственная причина чумы – «специфический яд (контагий), который выходит вроде испарины из тела больных, распространяется в воздухе только на самых малых расстояниях; но взамен того, прилипает ко всем вещам и предметам; что некоторые из них могут сохранять в себе чумной яд до тридцати и больше лет и, следовательно, такие вещи и предметы могут быть переносимы на безграничные пространства, и послужить к заражению целых городов» [23]. Открытые в XIX в. и в начале XX в. патогенные бактерии и вирусы прекрасно «состыковывались» с учением о контагии. Психологически они воспринимались учеными как тот же контагий, но теперь стало ясно, что это живой организм («contagium vivum»), а не «яд», и что его можно получать в большом количестве и изучать в лабораторных условиях. По этой причине учение о природной очаговости возбудителей инфекционных болезней, развиваемое в России, а потом и в СССР Д.К. Заболотным (1866–1929), Е.Н. Павловским (1884–1965) и другими русскими учеными, на Западе долгое время не воспринималось серьезно, «contagium vivum» объяснял все или почти все в эпидемиологии.

объяснения того, каким образом SARS-CoV-2 «приобрел» идеальный сайт для расщепления фурином, необходимый для эффективной передачи вируса через контакты между людьми¹⁴.

В Италии, особенно в ее северной части и в Сардинии, несколько лет назад были обнаружены инфицированные коронавирусами летучие мыши *Rhinolophus ferrumequinum*, *Plecotus auritus* и *Tadarida teniotis*. Филогенетический анализ показал их сходство с SARS-подобными коронавирусами [24], т.е. в этих регионах существуют экосистемы, вмещающие SARS-подобные вирусы. Не случайно в марте-апреле 2020 г. именно там пандемия COVID-19 достигла катастрофических размеров¹⁵. В центральной Италии и на юге страны эпидемии практически не было [25].

MERS-подобные вирусы выделены из фекалий европейских ежей (*Erinaceus europaeus*) в Германии [26], Франции [27], на Британских островах [28], а также амурских ежей на китайском Дальнем Востоке [29].

Для установления географии природных очагов опасных для людей коронавирусов нужно понять, в каких организмах может находиться их первичный резервуар, т.е. тот, без которого существование SARS-CoV-2 и других коронавирусов в природе невозможно, и откуда они проникают в популяции диких животных.

Постепенно накапливается информация, позволяющая поставить под сомнение способность SARS-CoV-2 длительно поддерживаться среди позвоночных животных. Результаты нового исследования коронавирусной инфекции у панголинов также предполагают, что они не являются естественным резервуаром коронавирусов [30]. Кроме того, было обнаружено, что SARS-CoV-2 не реплицируется в клетках почек или легких летучих мышей (*Rhinolophus sinicus*) [32], что означает отсутствие у SARS-CoV-2 адаптации к летучим мышам.

Общая энергия связывания (англ. overall binding energy) с SARS-CoV-2 для человеческого ACE2 имеет большую величину (ккал/моль), чем у ACE2 с вирусами других протестированных видов. Это открытие особенно удивительно, поскольку обычно ожидается, что вирус будет иметь самое высокое сродство

к рецептору в своем исходном виде-хозяине, например, как предполагали на начальном этапе пандемии – летучей мыши; и меньшую аффинность связывания с рецептором любого нового хозяина, например, у человека. Однако оказалось наоборот [33]. Если считать такую энергию связывания результатом «преадаптации» SARS-CoV-2 к человеку, как считают авторы процитированной работы, то надо найти ответ на вопрос, где и когда эта адаптация произошла.

SARS-CoV-2 не имеет «ближайших родственников» среди известных коронавирусов. В отличие от него, ACE, ACE2 и их аналоги – относительно неспецифические металл-зависимые пептидазы¹⁶, наоборот, широко распространены в природе. Ген ACE у человека расположен на хромосоме 17, фермент состоит из двух гомологичных и независимых каталитических доменов, образовавшихся в результате дупликации 700 млн лет назад (поздний протерозой) древнего гена¹⁷ пептидазы у общего предка Arthropoda (членистоногих), Cnidaria (стрекающих) и Chordata (хордовых). Два каталитических домена ACE вносят вклад в широкое разнообразие субстратов ACE и, соответственно, в физиологическое воздействие и эволюционную устойчивость фермента¹⁸. У млекопитающих ACE отвечает, по крайней мере, за 90 % превращения ангиотензина I в ангиотензин II в крови, почках, сердце, легких и головном мозге и является центральным компонентом системы ренин-ангиотензин-альдостерон, регулирующей артериальное давление [34]. Однако поддержание сердечно-сосудистой функции не является критическим эволюционным признаком для самих ACE и его аналогов. Дублицированные белки, связанные с ACE, биохимически охарактеризованы у насекомых (дрозофилы, домашние мухи, моль и комары), беспозвоночных (устрицы, мидии и раки), простейших (*Leishmania*) и бактерий [36].

Ген-гомолг ACE (с 40% идентичностью аминокислот), кодирующий ACE2, идентифицирован в 2000 г. на половой X-хромосоме (Xp22) человека. Его геномная последовательность имеет много общего со структурой гена

¹⁴ Подробно критика искусственного происхождения SARS-CoV-2 представлена в работе K.G. Andersen et al. [31].

¹⁵ См. карту. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_pandemic_in_Italy (дата обращения: 01.09.2020).

¹⁶ Пептидаза – протеолитический фермент, катализирующий гидролитическое отщепление концевых аминокислот от молекул белков; по механизму действия различают дипептидазу, карбоксипептидазу, аминоксипептидазу и т.п. ACE2 – это карбоксипептидаза, аналог ACE, случайно выполняющий роль рецептора для SARS-CoV-2.

¹⁷ С помощью удвоения генов появляется новая информация в геноме вида и меняется его эволюционная траектория. Удвоение генов сыграло ключевую роль в развитии позвоночных на Земле [35].

¹⁸ И ACE, и ACE2 действуют как цинковые металлопептидазы, но обладают различной субстратной специфичностью, определяя их различные и уравнивающие роли в работе ренин-ангиотензиновой системы.

ACE. Из 18 экзонов¹⁹ первые 17 сходны по размеру с экзонами человеческого ACE. Имеет большое подобие с ACEr и AnCE – цинковыми металлопептидазами, экспрессирующимися в куколках дрозофил. Неожиданно оказалось, что ACE2 действует специфически как карбоксипептидаза, а не как пептидилдипептидаза (ACE), поскольку он способен отщеплять исключительно С-концевые остатки как от ангиотензина I, так и от ангиотензина II [37]. То есть ACE, ACE2 и подобные ферменты (ACEr и AnCE) возникли задолго до того, как артериальное давление стало физиологически значимым у первых позвоночных. Такая хронология означает:

1) летучие мыши стали источником высокопатогенных для человека SARS-подобных коронавирусов не из-за их биологических особенностей (например, наличия у эндотелия капилляров легких летучих мышей рецептора ACE2 с высоким сродством к S1-белку SARS-CoV-2 или повышенной выработки интерферонов), а случайно, из-за нахождения источника заражения в экосистемах обитания их отдельных сообществ, и они не единственные позвоночные животные, которые могут стать вторичным резервуаром коронавирусов;

2) коронавирусы в процессе конвергентной эволюции²⁰ в их природных экосистемах за 700 млн лет накопили множество молекулярных решений, необходимых для связывания с ACE2 (с большей или с меньшей энергией) в разных организмах, и прошли вместе с ними «преадаптации», которые случайно оказались оптимальными для связывания SARS-CoV и SARS-CoV-2 с человеческим ACE2, и пока не известно, какие еще вирусы поддерживаются в природных резервуарах, которые способны связываться с человеческими ACE, ACE2, их аналогами или ортологами, но они могут дать о себе знать вспышками среди людей при разрушении включающих их экосистем.

Обнаружение нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в сточных водах населенных пунктов не всегда можно связать с развитием вспышки COVID-19 среди их жителей. На наличие такой связи эпидемиологи обратили внимание только в разгар пандемии. Но первые положительные тесты получены с пробами, отобранными в Испании и Италии тогда, когда

о COVID-19 еще не слышали. Следовательно, могут быть и другие причины нахождения нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в сточных водах, одна из которых – древние симбиотические отношения коронавирусов с почвенными и водными простейшими и беспозвоночными.

Protozoa – эволюционные предшественники макрофагов и других фагоцитирующих клеток позвоночных организмов, включая человека [38]. Благодаря сходству поверхностных рецепторов макрофаги и простейшие реагируют с хемокинами и цитокинами сходным образом, воспринимая их как аттрактанты. Ответные реакции амёб на фактор некроза опухолей, отдельные интерлейкины и циклооксигеназу 2 аналогичны таковым у нейтрофилов и макрофагов позвоночных организмов [39]. Резервуарная роль простейших хорошо изучена для возбудителей туляремии, легионеллеза, сибирской язвы, лихорадки Ку, чумы [40, 42] и отдельных вирусов. Например, исследования А. Mattana с соавт. [43] показали, что вирус Коксаки b3 (*Coxsackie virus b3*) способен выживать и сохранять инфекционность внутри трофозоитов²¹ амёбы *Acanthamoeba castellanii* в течение 6 мес. *Acanthamoeba spp.* выполняют резервуарную роль и в отношении аденовирусов 2 типа. Их обнаруживают в 14,4 % культур амёб, выделенных из окружающей среды [44]. Свободноживущие амёбы (англ. free-living amoebae, FLA) в качестве природного резервуара и переносчика аденовирусов человека рассмотрены в работе P. Scheid и R. Schwarzenberger [45], норовирусов – в работе T.-Y. Hsueh и K.E. Gibson [46]. Для гигантских ДНК-вирусов «*Acanthamoeba polyphaga Mimivirus*»²², обитающих в *Acanthamoeba*, еще 15 лет назад установлена способность вызывать тяжелые пневмонии у людей [47]. Простейшие – резервуар патогенов в системах водоснабжения больниц. Простейшие обеспечивают им защиту от неблагоприятных условий и средство распространения, что позволяет им подготовиться к последующему выживанию в макрофагах человека [48].

В задачу данной статьи не входит рассмотрение взаимоотношений простейших с вирусами, литература по этой проблеме огромна. По аналогии с другими патогенами, экология которых хорошо изучена, можно в качестве

¹⁹ Экзоны (от англ. ex(pressi)on – выражение) – первичные генетические единицы, рекомбинация которых приводит к возникновению в ходе эволюции новых генов и, соответственно, новых белков.

²⁰ Конвергентная эволюция – появление в ответ на сходно направленное селективное давление одинаковых специализаций в независимых друг от друга эволюционных линиях. В качестве примера можно привести положение глаз у полуводных животных разных таксонов: бегемотов, крокодилов и лягушек.

²¹ Трофозоит (англ. Trophozoite) – вегетативная метаболически активная форма амёбы.

²² См. Морозов А. Последняя ниша для смертельных вирусов // Независимая газета. 2015. № 221 (6552), 14 октября. URL: http://www.ng.ru/science/2015-10-14/9_nisha.html (дата обращения: 10.09.2020).

рабочей гипотезы принять, что именно простейшие являются первичным резервуаром SARS-CoV-2 и других коронавирусов. Тогда станет более понятно направление дальнейшего поиска источников инфицирования отдельных видов диких животных, от которых вирус проникает в популяции людей, а не загонять исследования «в тупик» после того, как выяснится, что эти животные «не являются естественным резервуаром коронавирусов»²³. Разрушение экосистем, вмещающих первичные резервуары коронавирусов, через их проникновение в фагоцитирующие клетки позвоночных животных, привело к формированию многочисленных вторичных полигостальных очагов и к закреплению коронавирусов в новых экологических нишах. Один из них, SARS-CoV-2, инфицируя ACE2 на поверхности пневмоцитов и эндотелия капилляров человека, получил возможность пандемического распространения. В сточных водах, т.е. в среде, насыщенной органикой, условия для размножения простейших более оптимальны, чем в реках, и, соответственно, более благоприятны для размножения вирусов в клетках простейших. В свою очередь это привело к попаданию в водную среду нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 в количествах, доступных для определения имеющимися методами анализа.

2. Причины пандемического распространения SARS-CoV-2

Число заболевших и погибших от COVID-19 оказалось ошеломляющим даже при низком уровне летальности заболевших (0,25–5%). Наличие многочисленных вторичных полигостальных очагов способствует распространению SARS-CoV-2, но не объясняет, почему этот вирус распространяется пандемически, тогда как природноочаговые SARS-CoV и MERS-CoV вызывали только отдельные вспышки атипичной пневмонии. Необходимо приблизиться к пониманию, почему такое стало возможным.

Влияние взаимодействия «вирус–клетка» на распространение COVID-19. Инфекционный процесс начинается после распознавания S-белком SARS-CoV-2 мембраносвязанной формы ACE2 на поверхности клеток-мишеней – пневмоциты второго типа легочных альвеол, клуб-клетки (club cells, Clara cells, клетки Клара) в ресничном эпителии бронхиол легких и др. Экспериментальные доказательства того, что

повышенная аффинность связывания между S-белком коронавирусов и его рецептором коррелирует с повышенной трансмиссивностью вируса и тяжестью заболевания у людей, получены еще 15 лет назад при изучении динамики распространения первой вспышки опасной для людей коронавирусной инфекции – SARS [50].

Человеческий ACE2 представляет собой трансмембранную карбоксипептидазу, содержащую сильно гликозилированный N-концевой эктодомен, содержащий ферментативный активный сайт, гидрофобный трансмембранный домен и короткий внутриклеточный C-концевой хвост (рисунок 5).

Рассмотрим, чем отличается взаимодействие SARS-CoV-2 от SARS-CoV с ACE2. По сравнению с RBM S-белка SARS-CoV, аналогичный белок SARS-CoV-2 содержит структурные изменения в складке, связывающей S1-субъединицу с ACE2 (остатки 482–485: Gly-Val-Glu-Gly), позволяющие ей стать более компактной и лучше контактировать с N-концевым эктодоменом (спиралью) ACE2. Остаток Phe486 RBM SARS-CoV-2 из-за более протяженной боковой цепи более гидрофобен, чем лейцин RBM SARS-CoV, и образует более сильный контакт с гидрофобным карманом данного участка ACE2 [21]. S-белок SARS-CoV-2 обладает в 10–20 раз большей тропностью к ACE2, чем S-белок у SARS-CoV [33]. Благодаря этим особенностям его молекулярной структуры формируется более стабильный и термостойчивый комплекс «S1–ACE2», чем у SARS-CoV.

Ген ACE2 экспрессируется в сосудистой системе (эндотелиальные клетки, мигрирующие ангиогенные клетки и клетки гладких мышц сосудов), сердце (кардиофибробласты, кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, перикардиоциты и эпикардиальные жировые клетки), в почках (гломерулярные эндотелиальные клетки, подоциты и эпителиальные клетки канальцев), в локальных отделах печени (холангиоциты и гепатоциты), сетчатке глаза (пигментированные эпителиальные клетки, клетки фоторецепторов палочек и колбочек и глиальные клетки Мюллера), энтероцитах кишечника, органах желудочков центральной нервной системы, верхних отделах дыхательных путей (бокаловидные и реснитчатые эпителиальные клетки), в альвеолярных (тип II) и эпителиальных клетках легких и легочной сосудистой системы [51].

²³ Неконструктивно отрицать как «умозрительную идею» возможность поддержания и распространения коронавирусов простейшими организмами только на основании того, что «в литературе это не описано». Целесообразно самим смоделировать эти процессы в лабораторных условиях по аналогии с экспериментами с реовирусом человека, опубликованными М. Folkins с соавт. [48], а не ожидать, когда такие эксперименты проведут и опишут в США, как это получилось с возбудителем чумы [см. 40 и 41]. О том, какие фундаментальные открытия обещает данное направление в эпидемиологии, можно узнать из работы G. Yoshikawa с соавт. [49].

Такая особенность связывания с клетками-мишенями при столь широком распространении экспрессирующегося гена ACE2 в органах и тканях снижает инфицирующую дозу SARS-CoV-2 по сравнению с другими коронавирусами и, соответственно, повышает его трансмиссивность при передаче от больного к здоровому человеку.

Результаты экспериментов, полученные в условиях *in vitro* и *in vivo*, демонстрируют, что ACE2 служит основным рецептором инфекции SARS-CoV. Но ACE2 – не единственные «ворота» для проникновения SARS-CoV-2 в организм человека. Накоплены экспериментальные доказательства его проникновения через рецептор CD147 (англ. Basigin; extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN)²⁴ [52].

Весьма вероятно, что SARS-CoV-2 распознает другие рецепторы/коррецепторы, помимо ACE2 и CD147, что также способствует его трансмиссивности. N-терминальный домен S1-субъединицы S-белка (N-terminal domain of the S1 subunit, S1-NTD) содержит рецептор-связывающий мотив, отличный от такового у SARS-CoV, с некоторыми вставками, которые могут придавать SARS-CoV-2 новые рецепторные способности. В частности, мотивы, подобные вставке 72GTNGTKR78, были обнаружены в структурных белках других вирусов (вирус Менго, коронавирус инфекционного бронхита, вирус мышинного гепатита и др.); и эти мотивы были расположены в предполагаемых регионах, участвующих в распознавании рецепторов белков и сахаров, что позволяет предположить, что подобные связывающие способности могут проявляться и у SARS-CoV-2²⁵ [54].

Еще одно преимущество SARS-CoV-2, повышающее его инфекционность – сайт для расщепления фурином белка S на S1/S2-субъединицы, участвующие в процессе проникновения вируса в клетку уже после его взаимодействия с ACE2, что делает возможным слияние вирусной и клеточной мембран и последующее проникновение вируса в клетку [55] (рисунок 6).

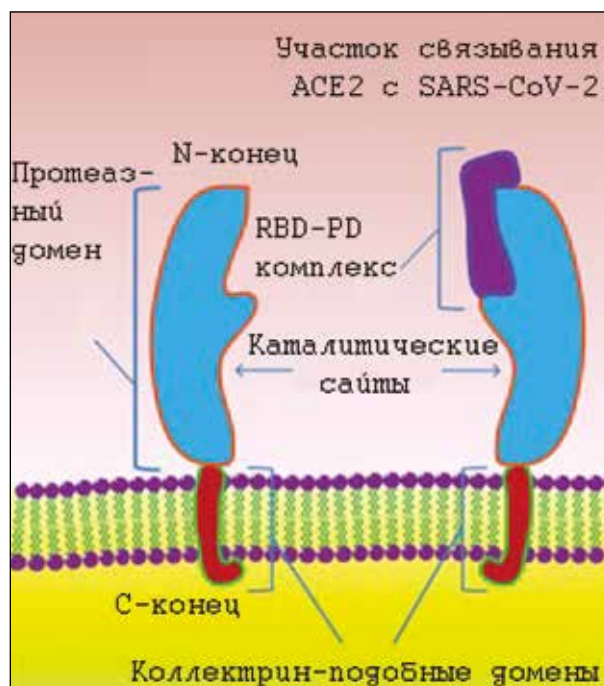


Рисунок 5 – Схематическое изображение рецептора ACE2 на поверхности клетки. Ген ACE2 охватывает 3998 т.п.н. геномной ДНК и содержит 18 экзонов. Он кодирует гликопротеин клеточной поверхности типа I (т.е. содержащий связь Ser (или Thr)-GalNAc) размером около 100 кДа, состоящий из 805 аминокислот. ACE2 имеет внеклеточный N-концевой домен и C-концевой трансмембранный домен с цитозольным хвостом. N-концевая часть белка содержит когтеобразный протеазный домен (claw-like protease domain, PD). C-концевой домен ACE2 называется коллектрино-подобным доменом (collectrin-like domain), так как является гомологом почечного белка коллектрина, регулирующего перенос аминокислот в почечных канальцах и наделяющий ACE2 множеством физиологических функций, кроме поддержания давления крови в сосудистой системе. Рецептор-связывающий домен (RBD) SARS-CoV-2 взаимодействует с PD ACE2, образуя комплекс RBD-PD, каталитический сайт ACE2 инактивируется [51]

²⁴ CD147 –внеклеточная металлопротеиназа матрикса, продукт гена человека BSG. Представляет собой белок плазматической мембраны, экспрессируемый во многих типах клеток, включая гематопоэтические, эпителиальные, эндотелиальные клетки и лейкоциты. Входит в суперсемейство иммуноглобулинов, члены которого играют важную роль в межклеточном распознавании, которое принимает участие в активации и функциональном истощении Т-клеток при COVID-19 [53].

²⁵ Более вероятно, что у SARS-CoV-2 они проявятся под действием направленного отбора (например, применения лекарственных препаратов, нацеленных на взаимодействие ACE2 с S-белком вируса). В генетике растений такое явление называется фенологическим полиморфизмом. Применительно к пандемии COVID-19 оно может проявиться снижением доминирования в эпидемических цепочках штаммов SARS-CoV-2, взаимодействующих с ACE2, и ростом эпидемической значимости штаммов вируса, предпочитающих другие рецепторы.

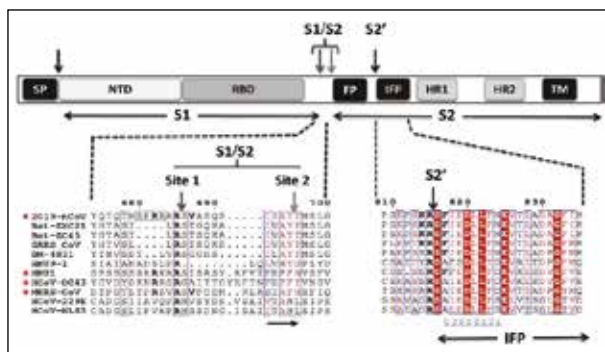


Рисунок 6 – Схематическое изображение S-белка SARS-CoV-2 с указанием предполагаемых сайтов созревания. После связывания S-белка с рецептором он подвергается дальнейшим конформационным изменениям, позволяя протеазам клетки последовательно расщеплять его на двух сайтах: сначала на границе S1/S2 (т.е. на сайте S1/S2), затем внутри субъединицы S2 (т.е. на сайте S2'). Домены S-белка ранее были охарактеризованы в SARS-CoV и MERS-CoV: сигнальный пептид (signal peptide, SP), N-концевой домен (N-terminal domain, NTD), рецептор-связывающий домен (receptor-binding domain, RBD), белок слияния (fusion peptide, FP), внутренний пептид слияния (internal fusion peptide, IFP), гептадный повтор 1/2 (heptad repeat 1/2, HR1/2) и трансмембранный домен (transmembrane domain, TM). Сайты расщепления SP, S1/S2 и S2' указаны стрелками. Фуриноподобный сайт расщепления окружен черной рамкой (левая табличка). Красные звездочки указывают на присутствие канонического фуриноподобного мотива расщепления в сайте S1/S2. Однобуквенные обозначения аминокислот (1L code) см. URL: <http://humbio.ru/humbio/moldiag/00023f88.htm> (дата обращения: 10.09.2020) [55]

Фурин относится к конвертазам пропротеина (proprotein convertases, PCs)²⁶, секреторным сериновым протеазам²⁷, родственным бактериальному субтилину. Фурин специфически расщепляет гликопротеины S-белка SARS-CoV-2 по сайту из четырех аминокислот (PRRA) между S1 и S2, S2'. Последовательность

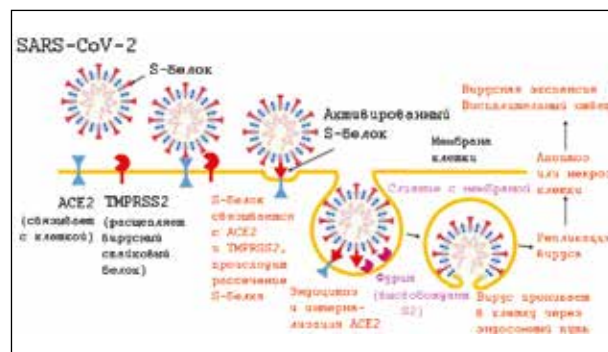


Рисунок 7 – Схематическое изображение взаимодействия SARS-CoV-2 с клеткой-мишенью. После связывания вируса с ACE2 протеазы TMPRSS2 и фурин расщепляют S-белок. Затем вирус проникает в клетку-хозяина по эндосомному пути [57]

является консервативной у всех изолятов SARS-CoV-2, т.е. она не имеет вариантов, которые говорили бы о ее эволюции в ходе смены хозяев перед проникновением вируса в популяции людей или во время его пандемического распространения. Сайт для расщепления фурином отсутствует у S-белка RaTG13 и других близкородственных для SARS-CoV-2 коронавирусов. Но он есть у S-белка MERS-CoV (PRSV), однако фурин расщепляет его S-белок менее эффективно, чем у SARS-CoV-2. Как следствие, эпидемический потенциал этого вируса ограничен. Хотя фурин обычно связан с мембраной клетки, была описана его растворимая изоформа²⁸, секретирующаяся в кровь и межклеточное пространство, способствуя активации S-белка SARS-CoV-2 в тканях, не экспрессирующих связанный фурин, но с мембраносвязанной формой ACE2, тем самым увеличивая заразность больного COVID-19 для окружающих [56].

Для эффективного проникновения вируса в клетку S-белку, кроме фурина, необходима активация трансмембранной сериновой протеазой TMPRSS2²⁹. Активация S-белка с помощью TMPRSS2 возможна только в том случае, если он активирован фурином. В легочной ткани обнаружена коэкспрессия генов ACE2, TMPRSS2

²⁶ Конвертазы пропротеина – это семейство белков, активирующих другие белки. Многие белки неактивны, когда они впервые синтезируются, потому что они содержат цепочки аминокислот, блокирующих их активность. Конвертазы пропротеина удаляют эти цепи и активируют белок. Типичной конвертазой пропротеина является фурин.

²⁷ Сериновые протеазы (сериновые эндопептидазы, КФ 3.4.21) – группа ферментов, катализирующих процесс деградации (протеолиз) белков на составляющие их молекулы α-аминокислот посредством гидролиза пептидной связи. Основное отличие от других протеаз – наличие в своем активном центре аминокислоты серина.

²⁸ Связанный с мембраной фурин подвергается посттрансляционному процессингу с образованием растворимой формы фермента.

²⁹ TMPRSS2 экспрессируется в легочной ткани и субсегментарных ветвях бронхов. Снижение синтеза TMPRSS2 в дыхательных путях снижает тяжесть патологии легких после инфицирования SARS-CoV и MERS-CoV. TMPRSS2 более широко экспрессируется в тканях человека, чем ACE2 [58].

и/или фурина, в любой комбинации. Выраженная одновременная экспрессия этих генов облегчает инвазию SARS-CoV-2 и приводит к тяжелой легочной патологии [56] (рисунки 7 и 8).

Экспрессия гена фурина и генов фуриноподобных протеаз обнаружена в других тканях организма (например, сердце, желудочно-кишечный тракт, дыхательные пути, семенники, почки, нейроны), что увеличивает тропизм клеток и тканей к SARS-CoV-2 по сравнению с SARS-CoV и объясняет не только контагиозность SARS-CoV-2, его летальность, разнообразие осложнений у выздоровевших пациентов³⁰ [60, 61], но и токсичность ингибиторов фуриновых протеаз (тенофовир, производные хлорметилкетонов, стрептамина и др.) [55].

Однако S-белок, высокоспецифичный к ACE2, и участок активации фурином – это еще не все, что облегчает SARS-CoV-2 инфицировать человека.

Внутриклеточная продукция SARS-CoV-2.

Для коронавирусов, известных до 2019 г., механизмы внутриклеточного размножения изучены обстоятельно, см., например, обзорную работу М. Ромапо с соавт. [62]. Но исследования, объясняющие более высокую контагиозность больных COVID-19, чем больных с атипичной пневмонией, только начаты. Сравнивая эффективное количество кодонов (effective number of codons, ENc)³¹, М. Kandeel с соавт. обнаружили более высокую экспрессию структурных генов, кодирующих белки S, E и M у SARS-CoV-2, чем у SARS-CoV и MERS-CoV [63]. S. Angeletti с соавт. [64] установлена роль двух неструктурных белков в повышении эффективности репликации вируса. Неструктурный белок 2 (Nsp2) SARS-CoV-2³² отличается от такового у коронавируса летучих мышей SARS-Bat (QHR63299) на 11 остатков, тогда как Nsp3 – на 64 остатка, из которых 44 – консервативные³³. Ими установлено, что внутри областей nsp2 и nsp3 имеется негомологичный ORF1ab-сегмент, идентифицированный ими как соответствующий такому же участку из вируса птичьего бронхита (*avian infectious bronchitis virus*, PDB

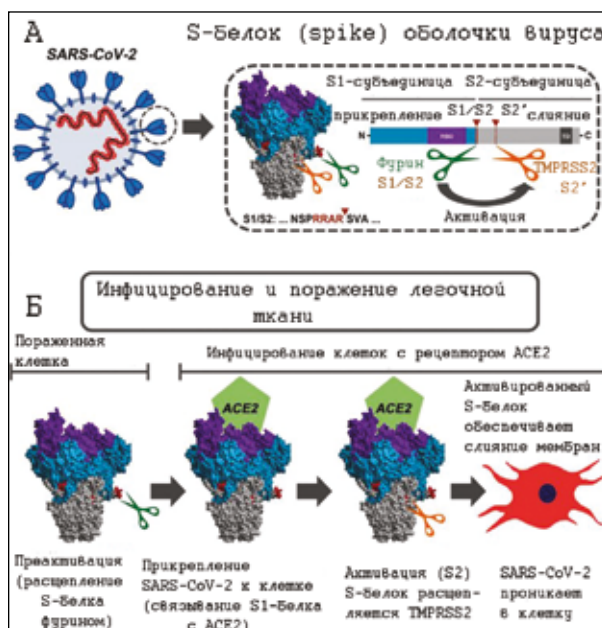


Рисунок 8 – Механизм инфицирования и поражения легочной ткани SARS-CoV-2.

(А. Схематическое изображение SARS-CoV-2, S-белка его оболочки и сайтов расщепления для фурина (зеленый, положение S1/S2; последовательность расщепления показана под структурой белка) и протеазы TMPRSS2 (оранжевый цвет, положение S2'). Б. Чтобы эффективно проникнуть в клетку, белок S должен быть активирован протеазой TMPRSS2. Активация с помощью TMPRSS2 возможна только в том случае, если белок S ранее был расщеплен фурином. Протеаза фурин разрезает S-белок по сайту S1/S2 в инфицированных клетках. Затем субъединица S2 обеспечивает прикрепление вируса к клетке-хозяину [59])

3ld1). В положении 501 (положение 321 белка Nsp2), в соответствующем сайте SARS-подобного коронавируса летучих мышей, находится неполярная аминокислота треонин у SARS-CoV – полярная аминокислота аланин; у SARS-CoV-2 – полярная аминокислота глутамин (Gly). Благодаря большей, чем у аланина,

³⁰ В активации S-белка предполагаются участие еще не установленных протеаз, так как блокирование известных полностью блокирует проникновение в клетку SARS-CoV, но не SARS-CoV-2 [56].

³¹ Величина ENc у структурных генов SARS-CoV-2 была ниже, чем у таких же генов SARS-CoV и MERS-CoV. Более подробно о данном методе см.: Codon usage bias. https://en.wikipedia.org/wiki/Codon_usage_bias (дата обращения: 10.09.2020).

³² Nsp2 – белок с ММ 65 кДа, имеет минимальную идентичность или сходство последовательностей среди различных групп коронавирусов. Функция не понятна, но варианты SARS-CoV с нефункционирующим мутантным геном nsp2 демонстрируют снижение пикового титра на 90 % и снижение синтеза вирусной РНК на 50 % [65].

³³ Nsp 3 – самый крупный белок, кодируемый геном CoV. Средняя ММ ~200 кД, состоит из 1922 аминокислот, формирует восемь независимых доменов. Организация доменов различна для разных родов CoV [66]. Nsp3 является ключевым компонентом репликационно-транскрипционного комплекса. Из мембран эндоплазматического ретикулума он формирует двухмембранные везикулы, противодействующие врожденному защитному ответу хозяина, высвобождает Nsp1, Nsp2 и др. Более подробно см. в работе J. Lei с соавт. [67].

длине боковой цепи, полярности и способности образовывать водородные связи, аминокислота глутамин повышает стабильность белка и эффективность проникновения вируса в эндосомы клетки и, соответственно, ее инфицирование³⁴. Что касается положения 723 (543 в белке Nsp3), то у SARS-CoV-2 имеется сериновый остаток (Ser), а у коронавирусов SARS-like и SARS Bat – глициновый. Благодаря этому усилена локальная жесткость полипептидной цепи как для стерического эффекта, так и для способности образовывать водородные связи. Более того, Ser может действовать как нуклеофил в определенных структурных средах, таких как среды активных сайтов фермента. Аминокислота в положении 1010 (соответствующей положению 192 белка Nsp3) у SARS-CoV-2 представлена пролином; в гомологичной области Bat SARS-подобного коронавируса находится гистидин; у SARS-CoV – изолейцин. Из-за стерической выпуклости (steric bulge) и жесткости (stiffness) пролина молекулярная структура Nsp3 SARS-CoV-2 может подвергаться большему локальному конформационному изменению по сравнению с аналогичными белками двух других вирусов. В Nsp3 мутация находится рядом с фосфатазаподобным белком (similar to a phosphatase), характерным для SARS-CoV и играющим ключевую роль в процессе размножения (репликации) вируса. Таким образом, большая заразность SARS-CoV-2 для людей, чем отмечена у SARS-CoV, может быть объяснена и более стабильной структурой Nsp2, обеспечивающей эффективное проникновение вируса в эндосомы клетки; и более эффективной работой репликационно-транскрипционного комплекса и системы противодействия врожденному защитному ответу клетки, обеспечиваемым неструктурным белком Nsp3. Оба белка обеспечивают высокое воспроизводство вируса клеткой. Но высокое воспроизводство клетка обеспечивает и SARS-CoV, и MERS-CoV. Надо понять, почему инфекционный процесс, вызванный SARS-CoV-2 у от-

дельного человека, становится причиной эпидемической вспышки.

Продукция SARS-CoV-2 в легких человека. В отличие от тяжелого острого респираторного синдрома и ближневосточного респираторного синдрома, у которых пик вирусной нагрузки приходится на 7–10 сутки после появления первых симптомов болезни [68], пациенты с COVID-19 имели самую высокую вирусную нагрузку перед началом болезни, что объясняет быстро распространяющийся характер этой эпидемии [69]. Н. Chu с соавт. [70], используя *ex vivo* эксплантаты ткани легких человека, экспериментально выяснили различия в инфекционных процессах в легких, вызванных SARS-CoV-2 и SARS-CoV. Они показали, что SARS-CoV-2 более способен инфицировать и реплицироваться в тканях легких человека, чем SARS-CoV. Оба вируса проникали в пневмоциты типа I и типа II, в альвеолярные макрофаги, но уровень экспрессии вирусного антигена N в тканях легких, зараженных SARS-CoV-2, был значительно выше и антиген накапливался интенсивнее, чем в тканях, инфицированных SARS-CoV. SARS-CoV-2 продуцировал в 3,2 раза больше инфекционных вирусных частиц, чем SARS-CoV в течение 48 ч (время наблюдения). В инкубационном периоде болезни размножение SARS-CoV-2 в легочной ткани человека не вызывает реакции врожденной системы иммунитета человека³⁵. Уровни интерферонов (IFN) и большинства исследованных провоспалительных цитокинов/хемокинов, несмотря на то, что в легких накапливается большое количество вируса, остаются низкими, в отличие от пациентов с атипичной пневмонией, вызванной SARS-CoV. Низкая степень активации врожденного иммунитета объясняет легкие симптомы или даже отсутствие симптомов у многих пациентов с COVID-19³⁶, неосознанно распространяющих вирус в семьях, коллективах и больницах, что делает контроль над пандемией гораздо более сложным делом, чем над гриппом и даже SARS или MERS. Более того, большинство провоспа-

³⁴ Аминокислоты, содержащие полярные группы, сильно взаимодействующие с водой, называют гидрофильными аминокислотами (Asp, Gly, Lis, His, Arg, Gly, Ser, Thr). Такие аминокислотные звенья обычно располагаются на поверхности частиц белка. Аминокислоты, имеющие неполярные боковые заместители, не несут парциальных зарядов и не сольватируются заметно водой (проявление гидрофобности) – глицин и аланин. Они преимущественно располагаются внутри белковой молекулы, сводя тем самым к минимуму их соприкосновение с водой. То есть замена полярной (гидрофильной) аминокислоты на неполярную (гидрофобную) серьезно сказывается на конформации белковой молекулы.

³⁵ Врожденный иммунитет – способность организма обезвреживать чужеродный и потенциально опасный биоматериал (микроорганизмы, трансплантат, токсины, опухолевые клетки, клетки, инфицированные вирусом), существующая изначально, до первого попадания чужеродного биоматериала в организм. Система врожденного иммунитета намного более эволюционно древняя, чем система приобретенного иммунитета, и присутствует у всех видов растений и животных.

³⁶ Вернее, правильное понимание этих симптомов, например, чувство усталости в конце рабочего дня, боли в мышцах и др.

лительных цитокинов и хемокинов, за исключением IP10, хемоаттрактанта для моноцитов/макрофагов, Т-клеток и естественных киллеров (NK), индуцировались SARS-CoV в большей степени, чем SARS-CoV-2. Это наблюдение объясняет более тяжелое течение болезни и более высокую летальность среди заболевших SARS, чем COVID-19.

К.Р.У. Hui с соавт. [71] получили сходные результаты. Они изолировали SARS-CoV-2 от пациента с подтвержденным COVID-19 и сравнили тропизм и его репликационную способность с SARS-CoV, MERS-CoV и пандемическим гриппом H1N1 2009 г. (H1N1pdm) в *ex vivo* полученных культурах бронхов, легких человека и эпителии конъюнктивы глаза. SARS-CoV-2 инфицировал пневмоциты 1 типа, реснитчатые, секретирующие слизь и булавовидные клетки бронхиального эпителия (клетки Клара). В бронхе репликационная способность SARS-CoV-2 была аналогична MERS-CoV и выше, чем SARS-CoV, но ниже, чем H1N1pdm. И это при том, что экспрессия ACE2 в бронхах человека относительно низкая по сравнению с таковой в паренхиме легких. В отличие от SARS-CoV, титры SARS-CoV-2 увеличились в сто раз при инкубировании до 96 ч как в бронхах человека, так и в тканях легких. В легких репликация SARS-CoV-2 была ниже, чем MERS-CoV. В эпителии конъюнктивы глаза репликация SARS-CoV-2 проходила более интенсивно, чем SARS-CoV. SARS-CoV-2 оказался менее мощным индуктором провоспалительных цитокинов, чем MERS-CoV и вирусы гриппа H5N1 и H1N1pdm.

Таким образом, результаты обеих групп исследователей, полученные в условиях *ex vivo* на культурах бронхов, легких человека и эпителии конъюнктивы глаза, подтверждают ранее сделанные наблюдения, что SARS-CoV-2 может передаваться от человека к человеку через капли, попадающие в дыхательные пути или глаза, а также через зараженные руки. Эффективную передачу SARS-CoV-2 между людьми объясняет его высокая репликационная способность в клетках легких (пневмоциты типа I и типа II, а также альвеолярные макрофаги) и бронхов (реснитчатые, секретирующие слизь клетки и булавовидные клетки бронхиального эпителия) человека, происходящая при слабой активации системы врожденного иммунитета.

Эти данные объясняют высокую вирусную нагрузку в респираторных секретах пациентов с COVID-19 в первые сутки после обращения к врачу или даже во время инкубационного периода болезни и, следовательно, высокую способность вируса передаваться от человека к человеку.

Пресимптоматическая передача. То, что больницы станут очагами распространения COVID-19, китайским эпидемиологам было ясно еще по опыту ликвидации вспышек SARS и MERS. Многие методы лечения тяжелобольных пациентов с поражением дыхательных путей считаются факторами высокого риска нозокомиальной передачи. Среди них интубация, ручная вентиляция с помощью реаниматолога, неинвазивная вентиляция, назальная канюля с высоким потоком, бронхоскопическое обследование, аспирация и транспортировка пациентов. Неожиданно выяснилось, что большая часть нозокомиальных передач произошла через контакты между клиницистами и посетителями без симптомов COVID-19 [72]. Передача SARS-CoV-2 здоровому человеку от бессимптомного пациента происходила за 1–3 суток до появления у него симптомов [73]. Врачи стали первой жертвой незнания реальной эпидемиологии COVID-19, отличающейся от таковой респираторных инфекционных болезней, изучаемых в медицинских ВУЗах³⁷.

Опыт противодействия респираторным инфекциям накапливался сотни лет в ходе борьбы с гриппом. Грипп до появления COVID-19 считался одним из самых заразных острых респираторных заболеваний (ОРЗ) человека. По оценке ВОЗ, сделанной в 2018 г., ежегодные эпидемии гриппа приводят к 3–5 млн случаев тяжелой болезни и к 290 тыс. – 650 тыс. случаев смерти³⁸. Симптомы гриппа просты и понятны. У заболевшего внезапно появляются недомогание и высокая температура, за которыми следуют респираторные проявления (насморк и кашель), часто сопровождающиеся головной болью, миалгией и/или артралгией. Температура тела и симптомы со стороны верхних дыхательных путей, а также уровни назальных цитокинов при гриппе коррелируют с титрами вируса, а уровни IL-6 в плазме показали самую сильную корреляцию с общими симптомами. Реакция гуморальной иммунной системы на гриппозную инфекцию

³⁷ Процент заразившихся SARS-CoV-2 медицинских работников с самого начала пандемии был необычно высок: от 5,2% в Китае, до 13,5% в Испании (данные на середину марта 2020 г.) [74]. В России, по официальным данным на 23.09.2020 г., заразилось более 71 тыс. российских медицинских работников, погибли 258 медработников, болевших COVID-19 (URL: <https://vademec.ru/news/2020/09/23/minzdrav-ot-covid-19-umerli-258-medrabotnikov/>; дата обращения: 24.09.2020). По неофициальным – погибло 733 медработника (URL: <https://www.sites.google.com/view/covid-memory/home>; дата обращения: 15.10.2020).

³⁸ Грипп // ВОЗ. Информационный бюллетень от 31 марта 2018 г. См. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-seasonal> (дата обращения: 25.08.2020).

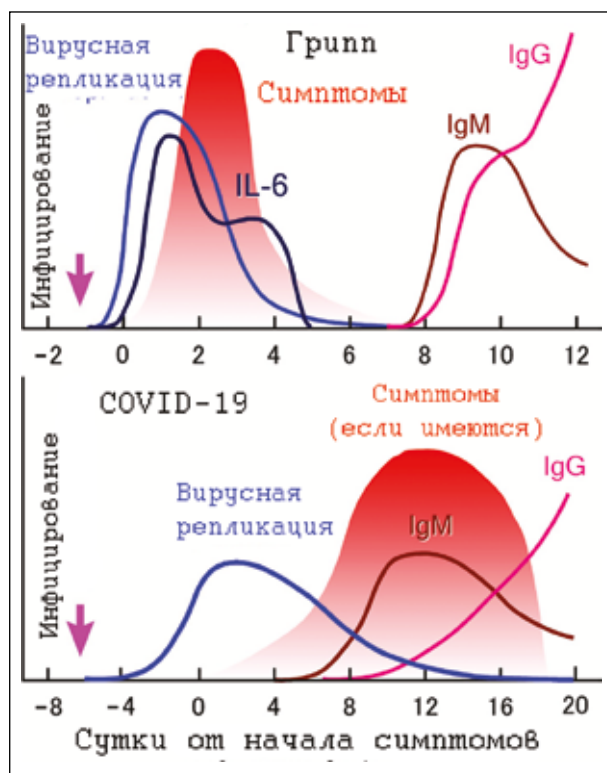


Рисунок 9 – Схематическое изображение кинетики инфекционных процессов, вызванных вирусом гриппа типа А (верхняя схема) и SARS-CoV-2 (нижняя схема) [75]

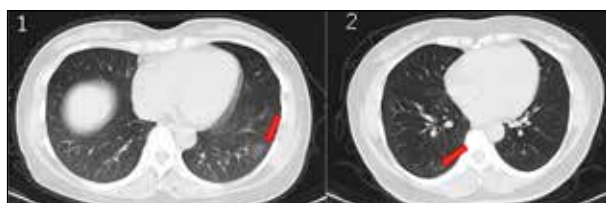


Рисунок 10 – Компьютерная томография грудной клетки двух бессимптомных пациентов.

1 – КТ 45-летней женщины, показывающая очаговые помутнения типа «матовое стекло» в нижней доле левого легкого (стрелка). 2 – КТ 50-летней женщины, показывающая помутнения типа «матовое стекло» и полосы, сосуществующие в нижней доле правого легкого (стрелки) [77]

вошла в учебники для врачей как единственно возможная – болезнь угасает с ростом титров

антител, IgM сменяются на IgG, что обычно означает выздоровление. В отличие от гриппа, COVID-19 не проявляет себя острыми симптомами вскоре после заражения, инфекция прогрессирует медленнее, чем гриппозная, и на начальной стадии вызывает довольно легкие или даже незаметные местные и системные симптомы. Титры вирусов в мазках из зева – наивысшие в день появления симптомов и впоследствии быстро снижаются в течение 7 сут. Инфекционный процесс начинается за 2,3 сут до появления первых симптомов болезни, появление IgG говорит не о полном выздоровлении пациента, а о растаятости во времени инфекционного процесса (рисунок 9).

Разумеется, сведения о ключевой роли бессимптомных носителей SARS-CoV-2 в распространении COVID-19 были немедленно поставлены под сомнение учеными, «сидящими на литературе»³⁹. Однако они продолжали накапливаться в практическом здравоохранении КНР, так что в феврале 2020 г. их уже невозможно было игнорировать [76]. В работе Long Q.-X. [77] обобщены результаты наблюдения над 37 пациентами, которым поставили диагноз COVID-19, подтвержденный ОТ-ПЦР⁴⁰, но без каких-либо соответствующих клинических симптомов в течение предшествующих 14 сут и во время госпитализации. Они хорошо согласуются с данными, полученными группами H. Chu с соавт. [70] и K.P.Y. Hui с соавт. [71] в условиях *ex vivo*.

Отсутствие симптомов не говорит об отсутствии у пациентов самой болезни, т.е. прогрессирующего повреждения органов или тканей, связанного с размножением патогена. При поступлении в стационар компьютерная томография (КТ) грудной клетки показала очаговые помутнения типа «матовое стекло» у 11 бессимптомных пациентов (11/37, 29,7%), полосатые тени (stripe shadow) и/или диффузную консолидацию у 10 человек (10/37, 27,0%). У пяти человек на КТ грудной клетки в течение пяти суток после поступления в больницу развились очаговые помутнения типа «матовое стекло» или полосатые тени. Рентгенологически патология, относящаяся к одному легкому, была выявлена у 66,7% (14/21) лиц без симптомов, тогда как у 33,3%

³⁹ См. Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed // Science. 2020. Feb. 3, 5:30 PM. URL: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/paper-non-symptomatic-patient-transmitting-coronavirus-wrong> (дата обращения: 09.10.2020). Однако в Китае решили не полагаться на западных авторитетов и уже 6 февраля 2020 г. Национальная комиссия здравоохранения Китая обновила План профилактики и контроля COVID-19 (4-е издание) для управления близкими контактами, сделав упор на выявление и карантин бессимптомных лиц (COVID-19 Prevention and Control Plan, 4th edition (National Health Commission of the People's Republic of China, 2020). URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (дата обращения: 09.10.2020).

⁴⁰ Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (англ. reverse transcription polymerase chain reaction) – представляет собой метод амплификации специфического фрагмента РНК.

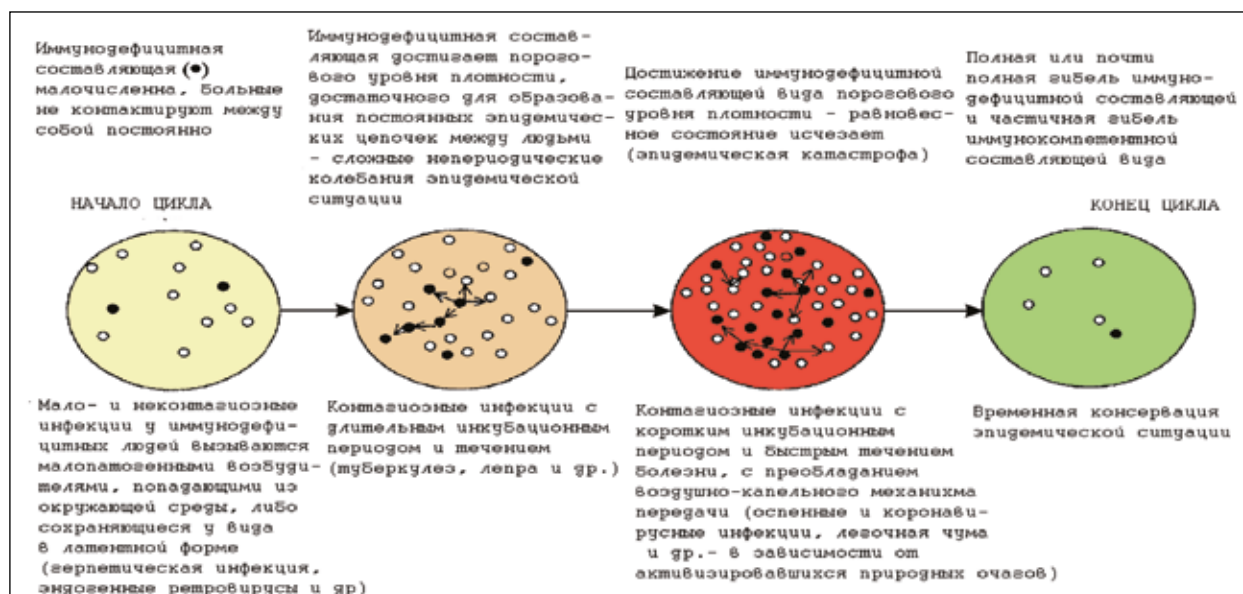


Рисунок 11 – Схема многовекового пандемического цикла циклических и нециклических инфекций. По мере совершенствования средств борьбы с эпидемиями и другими болезнями, сокращающими продолжительность жизни людей, такой цикл становится все более растянутым во времени, но последствия пандемий становятся все более губительными. ● – иммунодефицитная составляющая вида (люди, инфицированные возбудителями нециклических инфекций, пожилые и престарелые, с избыточным весом, гипертонией, сахарным диабетом, врожденными нарушениями системы иммунитета, онкологией и др.) [81, 82]

(7/21) обнаружены аномалии в обоих легких (рисунок 10).

Средняя продолжительность обнаружения вируса в носоглотке в бессимптомной группе составила 19 сут (15–26 сут), что больше, чем у группы с легкими симптомами – 14 сут (9–22 сут). О том, что «бессимптомность» болезни является результатом слабой активации SARS-CoV-2 системы врожденного иммунитета, говорили низкие уровни 18 про- и противовоспалительных цитокинов. Антителная реакция на вирус формировалась медленно, уровни вирус-специфических IgG в этой группе были значительно ниже по сравнению с группой с симптомами в острой фазе [77].

Высокая вирусная нагрузка в верхних дыхательных путях пациента до развития явных клинических симптомов болезни, вызванная, с одной стороны, высокой способностью SARS-CoV-2 к размножению, с другой – замедленной реакцией врожденной иммунной системы человека на вирус, обеспечивает эффективную передачу вируса между людьми, о чем свидетельствует индекс репродукции вируса

(R_0)⁴¹. В разгар эпидемии в Китае (февраль) его оценивали как 3,28 [78], что было выше, чем R_0 SARS (1,7–1,9), и значительно выше, чем у MERS (<1) [78]⁴². Но уже в июне, на основании более полных данных, для этого периода эпидемии была вычислена $R_0 = 5,7$ [79].

Бессимптомный период, длящийся несколько суток, является ключевым в эпидемическом распространении COVID-19 [80]. С получением новых знаний эпидемиология стала дополняться новыми понятиями. W.E. Weiss авт. [73] ввели в научный оборот понятие «пресимптоматическая передача» (англ. presymptomatic transmission) – передача возбудителя инфекционной болезни (в их работе SARS-CoV-2) от инфицированного человека (исходного пациента) вторичному пациенту до того, как у исходного пациента развились симптомы, что подтверждается датами заражения и появлением симптомов, без каких-либо доказательств того, что вторичный пациент был в контакте с кем-либо еще из больных (в их случае – COVID-19).

Глобальный пандемический цикл. Пандемия COVID-19 может и не быть самостоя-

⁴¹ R_0 – показатель передаваемости вируса, представляющий собой среднее количество новых случаев передачи инфекции, вызванных инфицированным человеком в неиммунной популяции. При $R_0 > 1$ число инфицированных, вероятно, увеличится, а при $R_0 < 1$ передача, вероятно, прекратится. Индекс репродукции – это центральное понятие в эпидемиологии инфекционных заболеваний, указывающее на риск инфекционного агента в отношении распространения эпидемии.

⁴² Petrosillo N., Viceconte G., Ergonul O. et al. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? // Clin. Microbiol. Infect. 2020. V. 26(6). P. 729–734. См. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234451/> (дата обращения: 10.09.2020).

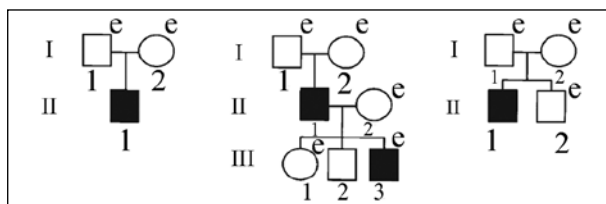


Рисунок 12 – Процесс популяционного накопления людей с недостаточностью иммунной системы. Исследовались родословные трех японских семей. Поколения обозначены римскими цифрами, индивидуумы – арабскими цифрами. Пациенты с доминирующей частичной недостаточностью IFN-гаммаR1, страдающие тяжелым BCG-остеомиелитом или подверженные тяжёлым микобактериальным инфекциям, показаны черными квадратами. e (examined) – проведено генетическое исследование на наличие мутации в гене IFN-гаммаR1. Только у одного родственника обнаружено аутомно-доминантное наследование мутации, у остальных они возникали спонтанно. Накопление мутаций в гене IFN-гаммаR1 далеко не случайно. Ген располагается в участке хромосомы, участвующем в ее репликации, где высока вероятность возникновения спонтанных мутаций вследствие ошибок в спаривании нуклеотидов [83]

тельным событием, вызванным появлением «нового вируса» (вроде очередной пандемии гриппа), а проявлением более сложного явления – сменой фаз глобального пандемического цикла (рисунок 11).

Предпосылки к такому развитию событий складывались на протяжении всего XX в. с появлением эффективных методов борьбы с циклически протекающими инфекциями. К ним можно отнести следующие:

- достижения современной цивилизации в борьбе с циклическими контагиозными инфекциями (чума, натуральная оспа, корь и др.), приведшие к их вытеснению из человеческого общества, привели к расширению его иммунодефицитной составляющей (распространение возбудителей нециклических инфекций – ВИЧ, Т-клеточного лейкоза, сывороточных гепатитов, герпетических инфекций и др.);

- из-за отсутствия селективного давления со стороны циклически протекающих контагиозных инфекций на генофонд вида запущена полиморфизация генов, отвечающих за эффективную работу иммунной системы (на рисунке 12 на примере накопления людей с

недостаточностью системы интерферона, вызванной мутациями гена IFN-гаммаR1⁴³, показан процесс популяционной полиморфизации генов таких генов);

- население большинства развитых стран состарилось, в результате сформировались обширные популяции людей с хроническими болезнями, снижающими популяционную устойчивость к инфекционным болезням (онкология, атеросклероз, сахарный диабет, гипертония, массовое ожирение, деменция и др.);

- были исчерпаны возможности по созданию новых эффективных антибактериальных, противовирусных лекарственных средств и иммунобиологических препаратов (вакцин, специфических иммуноглобулинов, МАТ).

- «затачивание» медицины на извлечение прибыли из оказания медицинской помощи привело к исключению из противоэпидемической практики знаний, мешающих фармбизнесу (возврат к контагионистическим представлениям Фракасторы, подмена функциональной классификации антител физико-химической, замалчивание таких иммунологических феноменов как антитело-зависимое усиление инфекции, антигенный импринтинг, суперантигенный эффект и др.) и сужению доступного населению государственного сектора медицинских услуг (оптимизация здравоохранения, страховая медицина и пр.);

- глобальный рост бедности, нищеты, расовой и этнической дискриминации, глобализация, исключающие раннее прерывание эпидемических цепочек опасных инфекций (фавелы и трущобы больших городов, лагеря беженцев, неконтролируемая миграция населения из эпидемически неблагополучных регионов и др.).

В таких условиях пандемия, подобная нынешней COVID-19, не только не могла не появиться при активизации каких-то природных очагов инфекций, но она оказалась даже «востребована» отдельными популяциями людей. То, что ее вызывал SARS-CoV-2 – закономерная случайность. Так распространиться могла и другая циклически протекающая высококонтагиозная инфекция, вошедшая в иммунодефицитные и иммуноослабленные популяции, как «ключ в замок». Эта пандемия (либо та, которая придет ей на смену), будет носить упорный характер, десятилетиями разгораться и затухать, пока не прогорят все «сухие дрова»,

⁴³ Ген IFN-гаммаR1 кодирует рецептор гамма-интерферона 1. Ген расположен в регионе хромосомы 6q22q23. Мутантный ген IFN-гаммаR1 обычно обнаруживают у родственников в семьях больных туберкулезом [84]. В зависимости от типа наследования (рецессивного и доминантного) и этнической принадлежности человека, носителя мутации, меняется клиника инфекционной болезни и уменьшаются шансы на возможность эффективной терапии. Установлено, что полная инактивация гена IFN-гаммаR1 приводит к развитию летальной лепроматозидной BCG-инфекции после вакцинации вакциной BCG [85].

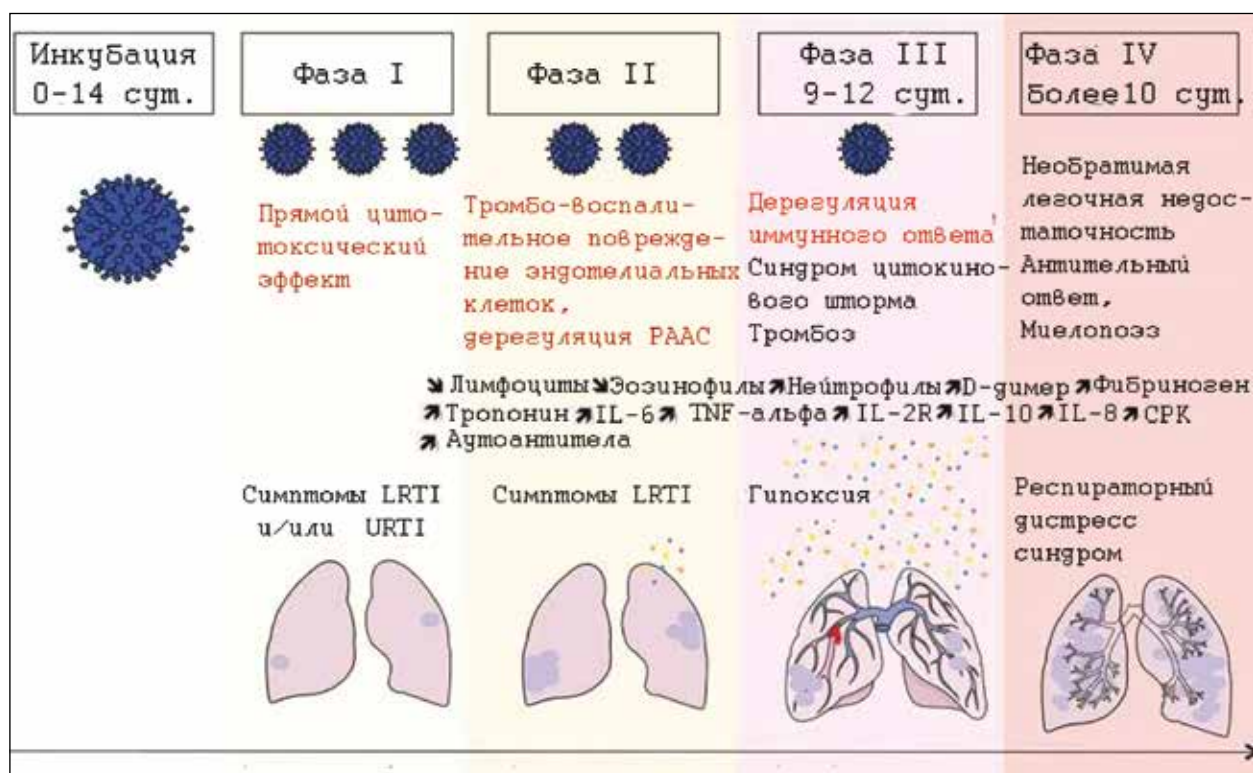


Рисунок 13 – Фазы течения COVID-19. Инкубационный период варьируется от 0 до 14 сут., затем 3–5 сут. – первые клинические симптомы, инфекция верхних дыхательных путей (upper respiratory tract infection, URTI) (ринит, потеря ощущения запаха и вкуса) и/или инфекция нижних дыхательных путей (lower respiratory tract infection, LRTI) (кашель, лихорадка, боли в грудной клетке, «счастливая гипоксия», т.е. при кислородном голодании больной чувствует себя нормально). Вторая фаза характеризуется стойкими LRTI и требует консультации с врачом и/или госпитализации. Во второй фазе болезни могут наблюдаться аномальные параметры крови, влияющие на тяжесть болезни. Затем с 9 по 12 сут. после появления симптомов (фаза III) – внезапное ухудшение, вызванное синдромом цитокинового шторма и легочной (макро- и микро) эмболией, острый респираторный дистресс-синдром (фаза IV) и смерть [87]

обеспечивающие цепочки передачи или не будут найдены эффективные подходы к их разрыванию.

3. Причины тяжелого течения COVID-19

Анализ более чем 15 тыс. полнотеломных сборок (англ. whole genome assemblies) SARS-CoV-2, взятых из 75 различных стран и основных континентальных регионов во время первой волны пандемии, обнаружил только линию вируса, не обладающего способностью к адаптивной эволюции к новому хозяину – человеку. У SARS-CoV-2 найдено 7 тыс. мутаций, но все они являются либо нейтральными, либо даже умеренно вредными (англ. weakly deleterious) для него. Ни одна из 273 повторяющихся мутаций, идентифицированных у циркулирующих на май 2020 г. вариантов SARS-CoV-2 (т.е. не менее 6 мес., если придерживаться первоначальной точки

зрения на его появление в ноябре-декабре 2019 г. в Китае), не связана с его повышенной передачей среди людей. Такая модель геномного разнообразия говорит о том, что SARS-CoV-2 во время первой волны представлял собой единственную, по сути, клональную линию [86], однако клиническое течение болезни у людей различалось – от бессимптомного течения до летального исхода [87]. Наблюдались четкие возрастные, гендерные [88] и даже расовые различия в тяжести течения болезни [89–91]. К тому же COVID-19 проявил себя клиникой, о которой ранее не сообщалось при SARS и MERS. Это инсульт и кардиомиопатии, связанные с коагулопатией и васкулопатией, вызывающие внезапную смерть по разным патогенетическим механизмам [92], нарушения сердечного ритма, приводящие к внезапной остановке сердца⁴⁴ [93].

⁴⁴ Когда эта статья готовилась к печати, появились сообщения, что пациенты, заболевшие COVID-19 во время второй волны, умирают быстрее: с начала пандемии и до августа смерть пациента в среднем наступала через 13 сут после появления первых симптомов коронавируса. Сейчас этот срок сократился до одной неде-

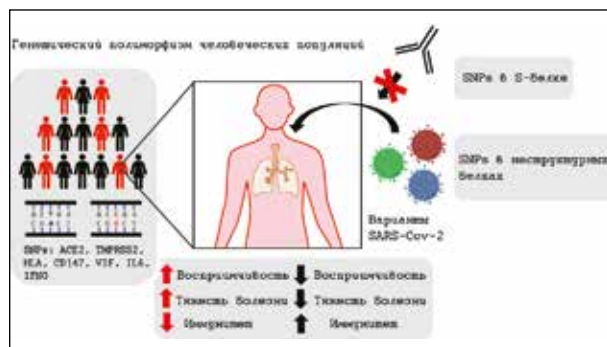


Рисунок 14 – Влияние генетического полиморфизма хозяина и вирусной изменчивости на инфицирование SARS-CoV-2 и тяжесть COVID-19. Люди в любой популяции имеют однонуклеотидные полиморфизмы (SNP, снупы) по множеству генов (например, ACE2, TMPRSS2, HLA, CD147, MIF, IFNG, IL6), участвующих в иммунопатологии SARS-CoV-2. Эти и другие генетические варианты могут модулировать восприимчивость к вирусу, увеличивать или уменьшать тяжесть болезни, изменять ряд симптомов и влиять на выраженность и/или качество иммунных ответов против SARS-CoV-2. Помимо генетической изменчивости хозяина, свою роль в тяжести эпидемического процесса могут сыграть генетические варианты SARS-CoV-2 (и других патогенных коронавирусов). Мутации одной аминокислоты в белке S могут модулировать связывание SARS-CoV-2 с ACE2 или способствовать его уклонению от иммунной системы, делая моноклональные антитела неэффективными, в то время как мутации в неструктурных/дополнительных белках могут способствовать развитию устойчивости к противовирусным препаратам [94]

Ход болезни можно разделить на четыре фазы – от инкубационного периода до критического состояния пациента, в котором прямые цитотоксические эффекты SARS CoV-2, коагулопатия и обострение иммунных реакций

играют решающую роль, а генетические варианты вируса и хозяина определяют тяжесть течения болезни и ее исход (рисунки 13 и 14).

Ниже рассмотрим основные патогенетические механизмы развития COVID-19. Причины, по которым прогрессирование часто легкой или бессимптомной инфекции тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2, переходит в опасную для жизни человека пневмонию, проще понять, если сопоставить иммунопатологию COVID-19 и гриппа (таблица 1)⁴⁵.

«Разбалансировка» ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, PAAC) – гормональная система человека и млекопитающих, посредством вазоактивных пептидов регулирующая кровяное давление, объем жидкости, баланс натрия и калия, свертываемость крови, играющая важную роль как в стимулировании и поддержании воспаления, так его подавления [95]. В настоящее время считается, что именно ее «разбалансировка», запускаемая инактивацией вирусом ACE2, лежит в основе патогенеза COVID-19 [88, 96, 97].

В самых общих чертах функционирование PAAC выглядит следующим образом. От постоянно синтезируемого печенью ангиотензиногена⁴⁶ под действием ренина плазмы⁴⁷ отщепляется не обладающий биологической активностью декапептид ангиотензин I (Ang I), под действием экзопептидазы – АПФ на поверхности эндотелиальных клеток сосудов легких он превращается в октапептид ангиотензин II (Ang II). Ангиотензин II действует на ангиотензиновый рецептор AT1 (angiotensin II receptor type 1, AT1R)⁴⁸ в почках и сосудистой сети – начинается активация PAAC, что приводит к сужению сосудов и стимуляции секреции гормона альдостерона, который, в

ли. См. Chalmers V. The SAGE files: Papers presented to Government claim Covid-19 is mutating, London ISN'T seeing a spike in cases but patients are dying FASTER in the second wave than they did in the first. URL: <https://www.dailymail.co.uk/news/article-8873281/SAGE-files-Covid-19-mutating-London-ISNT-seeing-spike-cases-like-cities.html> (дата обращения: 24.10.2020).

⁴⁵ Вначале пандемии многие врачи считали, что COVID-19 – просто очередная разновидность ОРЗ и сравнивали его с гриппом по симптомам и летальности, но, как оказалось, это совсем не одно и то же.

⁴⁶ Ангиотензиноген – α-2-глобулин, состоит из 453 аминокислот, постоянно присутствует в крови, субстрат PAAC, но сам в этой системе физиологически неактивен. Имеются экспериментальные доказательства его участия в регулировании ожирения и стеатоза печени [98].

⁴⁷ Ренин (от лат. ren – почка) – эндопептидаза (протеолитический фермент, расщепляющий пептидную связь внутри пептидной цепи). Вырабатывается юктагломерулярными клетками в стенках артериол почечных клубочков, откуда поступает в кровь и лимфу. Расщепляет пептидную связь «-Лейцин-|-X- (где X – любая другая аминокислота)». Ангиотензин расщепляется ренином на N-конце молекулы.

⁴⁸ Рецептор AT1 участвует в реализации наибольшего числа установленных физиологических и патофизиологических функций Ang II (вазоконстрикция, повышение давления крови, повышение сократимости сердца, сосудистая и сердечная гипертензия, реабсорбция Na⁺, ингибирование выделения ренина, стимуляция синтеза альдостерона, клеточный рост, пролиферация, воспалительные реакции и оксидативный стресс).

Таблица 1 – Сравнительная иммунопатология гриппа и COVID-19*

Признак	Грипп	COVID-19
Геном вируса	Отрицательно-смысловая РНК – реплицируется и транскрибируется в ядре инфицированных клеток, куда проникает по эндосомному пути и обнаруживается цитозольными сенсорами, что приводит к быстрому системным ответам на вирус со стороны системы врожденного иммунитета	Положительно-смысловая РНК – реплицируются и транскрибируются в цитоплазме клетки-хозяина через образование органелл репликации, скрывает свой вирусный репликационный аппарат от многих врожденных цитозольных сенсоров и подавляет факторы защиты клетки
Локализация инфекции	Верхние дыхательные пути	Нижние дыхательные пути с переходом в сепсис
Основные клетки-мишени	В основном – эпителий слизистой оболочки носа, реснитчатые эпителиальные клетки трахеи и бронхов и в меньшей степени – бронхиоларный эпителий. Патологические изменения бронхиального эпителия непродолжительны, процесс его восстановления начинается через двое суток после появления симптомов гриппа	Вирус напрямую инфицирует альвеолярные эпителиальные клетки и макрофаги, формирует очаги поражения в легких, воспалительные поражения эндотелия сосудов
Развитие симптоматики	Вирус распознается клеткой практически сразу после ее инфицирования. Серьезные системные симптомы появляются вскоре после заражения и совпадают по времени с местными и системными ответами цитокинов. Также они соответствуют изменениям титров вирусов в верхних дыхательных путях	Из-за того, что вирус клеткой распознается медленно, на начальной стадии инфекции воспалительный цитокиновый ответ может отсутствовать или быть не выраженным. Появляются (или могут вообще отсутствовать!) легкие местные и системные симптомы, не соответствующие титрам вируса в верхних дыхательных путях
Рецептор	Вирус связывается с $\alpha 2-6$ сиалированными гликанами, которые в основном экспрессируются на эпителиальных клетках верхних дыхательных путей человека. Инфекция в большинстве случаев носит локальный характер	Вирус связывается с рецептором ACE2, экспрессирующимся в пневмоцитах I и II типов, в щеточных краях эпителиальных клеток тонкого кишечника, в эндотелиальных и гладкомышечных клетках артериол и крупных артерий, что придает инфекции характер сепсиса
Т-система иммунитета	Ранние Т-клеточные ответы связаны с окончательным очищением от вируса и способствуют предотвращению распространения инфекции в нижние дыхательные пути	Т-клетки могут участвовать в индукции повреждения эндотелиальных клеток, что является уникальной характеристикой патологии COVID-19
В-система иммунитета	Защита легких от инфекции, по крайней мере, частично обеспечивается IgG-антителами, специфичными для поверхностных гликопротеинов вируса	Антитела в основном образуются в отношении S-белка вируса. Их функция точно не установлена. Есть информация об обнаружении IgG-антител, усиливающих инфекционный процесс и аутоантител

* Составлена с использованием работы Masaaki Miyazawa [75]

свою очередь, увеличивает реабсорбцию натрия, тем самым повышая кровяное давление. Поскольку ангиотензин II действует еще и как воспалительный цитокин, а также опосредует пролиферацию клеток, стимулируя различные цитокины (повышенная продукция ангиотензина II и активация AT1R сопровождаются провоспалительным ответом за счет активации каскада комплемента, включая C5a, C5b-9), его повышенный синтез увеличивает повреждение легких и сердца через

развитие воспалительных и, соответственно, профибротических процессов⁴⁹. Но в норме срабатывает «предохранитель», регулирующий синтез ангиотензина II, его количество в крови и, соответственно, артериальное давление – карбоксипептидаза ACE2. Ангиотензины I и II расщепляются ACE2 на два пептида: нонапептид с неизвестной функцией – ангиотензин (1–9) – от Ang I; и гептапептид – ангиотензин (1–7) (Ang-(1–7))⁵⁰ от обоих. Гептапептид Ang-(1–7) действует на рецептор Mas

⁴⁹ Фиброз – патологический процесс, характеризующийся ускоренным процессом выработки коллагена и разрастанием соединительных тканей в любых органах тела вследствие воспалительного процесса.

⁵⁰ ACE2 гидролизует только Ang II. Каталитическая эффективность ACE2 в 400 раз выше в отношении ангиотензина II в качестве субстрата, чем в отношении ангиотензина I. Другие пептиды – Ang I, Ang 1–9, Ang 1–7 и Ang 1–5 – плохо гидролизуются или вообще не гидролизуются ACE2. MM Ang-(1–7) = 899,02 г/моль; H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-OH [99]. Но есть еще один гептапептид, образующийся из Ang II под действием ами-

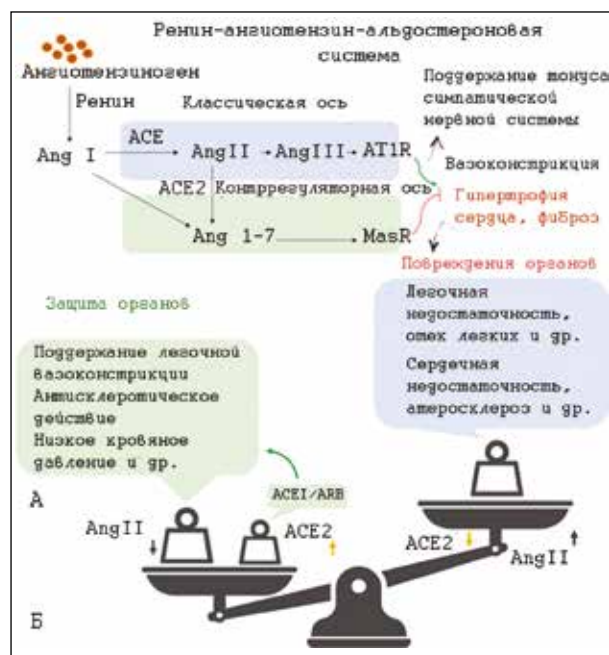


Рисунок 15 – «Чаша весов» РААС.

А. Путь ACE-AngII-AT1R называется классической осью РААС, которая играет решающую роль в регуляции, в то время как путь, основанный на ACE2-Ang 1-7-MasR, называется контррегуляторной осью РААС, играющей отрицательную роль в регулировании. Основная роль положительной оси РААС заключается в повышении напряжения симпатической нервной системы, сужении сосудов, повышении артериального давления, развитии воспаления, фиброза и гипертрофии миокарда. Отрицательная регуляторная ось, опосредованная ACE2, противодействует этим эффектам. В системе РААС один и тот же компонент может вызывать противоположные физиологические эффекты разными путями.

Б. Инфекция SARS-CoV-2 снижает активность ACE2, усугубляя состояние больного через дисбаланс регуляции Ang II/ACE2 [101]

(MasR)⁵¹, вызывая расширение сосудов, тем самым противодействуя эффектам ангиотензина II. Гептапептид также обладает антипролиферативной, антитромботической и противовоспалительной активностью. SARS-CoV-2, связываясь с ACE2, выключает этот «предохранитель» и тонко сбалансированная РААС переходит в неравновесное состояние, проявляющееся развитием цитокинового шторма [88] (рисунки 15 и 16).

Цитокиновый шторм. Опосредованное вирусом высвобождение воспалительных цитокинов приводит к цитокиновому шторму по четырем осям – за счет нарушения РААС (ось ACE/ангиотензин II/AT1R), ослабления рецептора Mas (ось ACE2/MasR), повышенной активации [дез-Arg9]-брадикинина (ось ACE2/брадикинин B1R/DABK) и активации системы комплемента, включая компоненты C5a и C5b-9. Подобно другим сложным сетям, элементы сложной сети цитокинового шторма COVID-19 могут испытывать много перекрестных взаимодействий с элементами из известных и неизвестных путей и сетей, что затрудняет лечение пациента в этом состоянии. Более подробно см. в работе [97].

Генетические факторы пациента, predisposing к заражению SARS-CoV-2 и тяжелому течению COVID-19. В настоящее время такие исследования только начались, но они уже приобрели международный размах, способный очень быстро выявить ключевые генетические уязвимости человечества, причем не только к SARS-CoV-2⁵². С. Anastassopoulou с соавт. [102] считают, что степени тяжести COVID-19 зависят в основном от генов, определяющих факторы иммунного ответа хозяина на вирус, в то время как разная восприимчивость людей к SARS-CoV-2, в основном, связана с вариантами генов, кодирующих поверхностные

нопеptидазы A – Ang III. Он образуется путем отщепления от Ang II N-концевого аспарагилового остатка: H-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-OH (ММ 931 г/моль). Ang III обладает меньшим сосудосуживающим эффектом, чем Ang II, не более 40% от его активности, но сохраняет 100%-ю активность в отношении альдостерона. Под действием фермента аминопептидазы Ang III расщепляется до 6 аминокислот и образует Ang IV. Он менее активен, чем Ang III как сосудодепрессор, но имеет широкий спектр активности в ЦНС.

⁵¹ Рецептор Mas экспрессируется в эпителии и гладких мышцах бронхов, в коре головного мозга, базальных ганглиях, в дофаминергических нейронах и глиальных клетках и др. Более подробно о его роли в РААС можно прочитать в работе A. Povlsen с соавт. [100].

⁵² Для прозрачного обмена данными между странами и научными коллективами (так декларируется) о роли генома человека в развитии клинических проявлений COVID-19 и распространении самой эпидемии, в США начаты несколько программ сбора генетической информации:

«COVID-19 Платформа генетической инициативы» (англ. «COVID-19 Host Genetics Initiative») – объединяет генетическое сообщество для генерирования, обмена и анализа данных для изучения генетических детерминант восприимчивости, тяжести и исхода COVID-19. Более подробно см. [102];

«COVID Генетические усилия человека» (англ. «COVID Human Genetic Effort») – должна выявить критические цепи, вовлеченные в патогенез тяжелой формы COVID-19 и искать, регистрировать и изучать людей, которые не были инфицированы SARS-CoV-2, несмотря на неоднократное воздействие (например, в семье пациента с тяжелым пневмонитом), что подтверждается отсутствием как заболевания, так и специфических титров антител против вируса. Более подробно см. <https://www.covidhge.com/about> (дата обращения: 20.09.2020).

рецепторы и имеющих отношение к начальной стадии инфекции.

Для SARS-CoV-2 рецептор ACE2 – первая мишень. На индивидуальном уровне полиморфизм гена ACE2 (вне инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2) проявляется патологическими вариациями артериального давления [104], нарушением сердечной деятельности [105], дислипидемией⁵³ и/или сердечной недостаточностью [106]. Комбинации отдельных полиморфизмов ACE2 имеют отношение к высокой частоте гипертонической болезни среди бразильцев и афроамериканцев [107, 108].

Соответственно, количество рецепторов ACE2 в различных органах, полиморфизмы гена ACE2, различия в экспрессии мРНК ACE2, влияют на восприимчивость к SARS-CoV-2, преобладающие клинические проявления болезни и ее исход. Всесторонний анализ нескольких больших наборов геномных данных, включающих более 290 тыс. образцов, представляющих >400 популяционных групп, проведенный E.W. Stawiski с соавт. [109], обнаружил природные варианты ACE2, которые, как предполагается, изменяют взаимодействие вируса с хозяином и тем самым потенциально изменяют восприимчивость хозяина. В частности, предполагается, что варианты ACE2 человека S19P, I21V, E23K, K26R, T27A, N64K, T92I, Q102P и H378R увеличивают восприимчивость к вирусу через более высокую тропность к участку RBD S-белка (шипа) SARS-CoV-2. Варианты ACE2 K31R, N33I, H34R, E35K, E37K, D38V, Y50F, N51S, M62V, K68E, F72V, Y83H, G326E, G352V, D355N, Q388L и D509Y, наоборот, снижают ее (рисунок 17).

Два примера того, как влияют мутации ACE2 на развитие инфекции. Мутант T27A – замена в положении 27 нейтральной гидрофильной аминокислоты треонин на неполярную аланин, увеличивает локальную динамику спирали $\alpha 1$ ACE2 и способствует увеличению сродства связывания с вирусом за счет более тесного гидрофобного взаимодействия с RBD SARS-CoV-2 и, следовательно, инфицированию клетки. Наоборот, мутации H34R и D38V (замена гистидина на аргинин и аспарагиновой кислоты на валин, соответственно), приводят к потере интерфейсных полярных контактов, которые, как предполагается, уменьшают сродство ACE2 к домену RBD вируса и обеспечивают селективную защиту

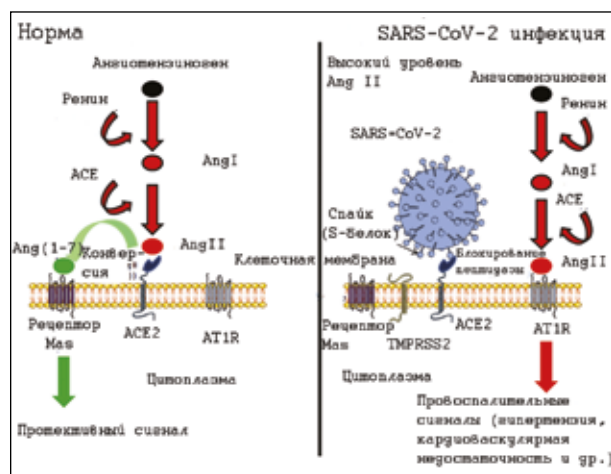


Рисунок 16 – Упрощенная схема ренин-ангиотензиновой-альдостероновой системы в норме и в патологии, вызванной SARS-CoV-2. На левой панели показано преобразование пептидазой ACE2 Ang II в Ang (1–7). Он действует на рецептор Mas, вызывая расширение сосудов, тем самым противодействуя эффектам ангиотензина II, что приводит к защитному сигналу. Правая панель иллюстрирует возможную дисфункцию сигналов, когда SARS-CoV-2 присоединяется к его рецептору ACE2. В этом состоянии пептидазная активность ACE2 утрачивается и Ang (1–7) не синтезируется, Ang II накапливается и связывается AT1R, что приводит к провоспалительным сигналам, запускающим цитокиновый шторм и повреждение как тканей (в частности, легких и сердца), так и гипертонию [88]

от SARS-CoV-2. Более подробно см. в работе E.W. Stawiski с соавт. [109].

Более выраженной экспрессией ACE2 в легких мужчин объясняются клинические наблюдения, показывающие, что на мужчин приходится от 66% до 75% наиболее тяжелых случаев COVID-19. Это согласуется с данными о том, что преобразование Ang II в Ang (1-7) под действием ACE2 выше у мужчин, чем у женщин. Сверхэкспрессия ACE2 в легких у мужчин объясняется тем, что у них ген ACE2 расположен на одной X-хромосоме, у женщин – на двух.

В уровне экспрессии гена ACE2 существуют этнические и даже расовые различия, влияющие на исход болезни. В самом начале эпидемии в Китае Y. Zhao с соавт. [110], пытаясь понять, что лежит в основе тяжелого течения COVID-19 у местных жителей, проанализировали экспрессию ACE2 в 43 тыс. клеток

⁵³ Дислипидемия – патологическое состояние, обусловленное нарушением обмена жиров в организме и приводящее к развитию атеросклероза. Сосудистые стенки уплотняются, просвет сосудов сужается, нарушается кровообращение во внутренних органах, что заканчивается ишемией сердечной мышцы или мозга, гипертонией, инсультом или инфарктом.

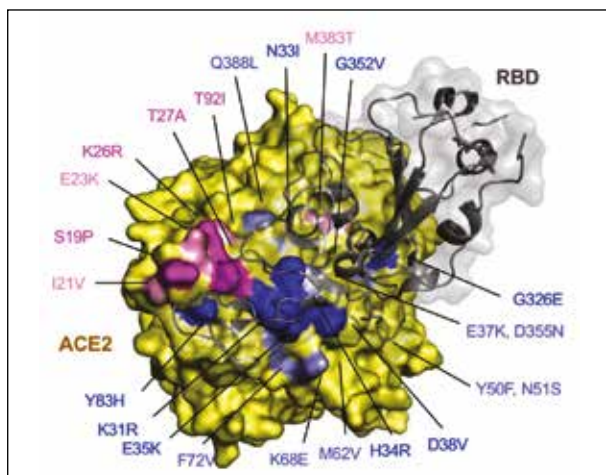


Рисунок 17 – Идентифицированные полиморфизмы человеческого ACE2, сопоставленные со структурой человеческого ACE2 в комплексе с участком RBD S-белка (шипа) SARS-CoV-2. Остатки в ACE2 окрашены в соответствии с их влиянием на предсказанное сродство между человеческим ACE2 и вирусным S-белком. Полиморфизмы, которые усиливают связывание между ACE2 и S-белком, окрашены в пурпурный цвет, если они расположены непосредственно на участке взаимодействия ACE2/SARS-CoV-2; участки светло-розового цвета не участвуют непосредственно в таком взаимодействии, но обеспечивают этот эффект путем конформационного влияния. Полиморфизмы, ослабляющие связывание между ACE2 и S-белком, окрашены в темно-синий цвет, если они расположены непосредственно на интерфейсе ACE2/SARS-CoV-2, или в голубой, если они не участвуют непосредственно в интерфейсных взаимодействиях. Буквы обозначают замены аминокислот, например, Y83H обозначает замену в положении 83 урацила (Y) на гистидин (H) [109]

8 доноров разных рас и национальностей⁵⁴. Исследовались пневмоциты I (AT1) и II типов (AT2), эпителиальные клетки дыхательных путей, фибробласты, эндотелиальные клетки и макрофаги. Было установлено, что у всех доноров рецептор ACE2 экспрессируется в 0,64 % клеток легкого человека. Большинство клеток, экспрессирующих ACE2 (в среднем 83 %),

являются клетками AT2. Экспрессия ACE2 сконцентрирована в особой популяции AT2, экспрессирующей многие другие гены, благоприятствующие процессу распространения вируса (приведены в рассматриваемой статье), т.е. вирус управляет этими клетками для своего размножения. AT1, эпителиальные клетки дыхательных путей, фибробласты, эндотелиальные клетки и макрофаги экспрессируют ACE2, но в значительно меньшем количестве. Обильная экспрессия ACE2 в популяции AT2 объясняет тяжелое альвеолярное повреждение при инфицировании легких SARS-CoV-2. Ими также было установлено, что ACE2 более широко распространен у мужчин-доноров, чем у женщин: по крайней мере 5 различных типов клеток в мужском легком экспрессируют этот рецептор, в то время как в женском легком только 2–4 типа клеток экспрессируют этот рецептор. Донор-азиат (мужчина) имеет гораздо более высокое соотношение клеток, экспрессирующих ACE2, чем доноры белых и афроамериканцев (2,50 % против 0,47 % всех клеток, т.е. в 5,3 раза). В таблице 2 представлены сведения по отдельным связям между генетическими особенностями человека и тяжестью клинического течения COVID-19 или восприимчивостью к инфекции⁵⁵.

Сепсис. COVID-19 имеет типичный «септический портрет». Болезнь сопровождается нарушениями гемостаза по типу ДВС-синдрома (диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови), «цитокиновым штормом», оксидативным стрессом, тромбофилией, тромбоцитопенией, респираторным дистресс-синдромом, нарастающим каскадом полиорганной недостаточности, септическим шоком, требующим интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения [111].

COVID-19, начавшись с нижних отделов легких, благодаря гематогенному разносу вируса и инфицированию клеток с ACE2, переходит в системное поражение органов и тканей. Биохимические показатели говорят о развившемся воспалительном синдроме (повышенные уровни интерлейкина-6 в сыворотке крови, аларминов⁵⁶ и воспалительных хемокинов), глубокой лимфопении, системной

⁵⁴ Ими использовалась технология секвенирования РНК одной клетки (single-cell RNA sequencing technology, scRNA-Seq). См. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Single_cell_sequencing (дата обращения: 25.05.2020).

⁵⁵ Таблица, разумеется, неполная даже с позиций уже имеющихся данных. Помещая ее в эту работу, я стремился только обратить внимание на проблему связи генетических особенностей человека и тяжестью течения COVID-19. Желая получить более полные сведения по данному направлению исследований рекомендую работы С. Ovsyannikova [94] и С. Anastassopoulou с соавт. [103].

⁵⁶ Алармины («предсмертные записки клетки») – это группа эндогенных молекул с различной структурой, пассивно высвобождающихся из некротизированных клеток или активно секретирующихся нейтрофилами. Это мощные иммуностимуляторы, включая дефенсины, кателицидин, нейротоксин, полученный из эозинофилов, и белок 1 с высокой мобильностью. По первоначальному представлению, служили в качестве

Таблица 2 – Связь между генетическими особенностями человека и тяжестью клинического течения COVID-19 или восприимчивостью к инфекции*

Ген(ы)	Полиморфизм(ы)	Хромосомная локализация	Описанная ассоциация с COVID-19
ACE2	p.Arg514-Gly	Xp22.2	Тяжелые поражения сердечно-сосудистой системы и легких у африканцев/афроамериканцев
ApoE (ген аполипопротеина E)	rs429358-C-C (e4e4)	19q13.32	Гомозиготный генотип ApoE e4e4 увеличивает риск тяжелой формы COVID-19 независимо от предшествующей деменции, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2 типа
HLA (человеческий лейкоцитарный антиген)	B*46:01, DRB1*15:01, DQB1*06:02, B*27:07, HLA-A*11:01, B*51:01C*14:02	6p21.33	Повышенная уязвимость к инфицированию SARS-CoV-2, тяжелое течение болезни
IFITM3 (индуцированный интерфероном трансмембранный белок 3)	rs12252-C/C	11p15.5	Заболевание легкой и средней степени тяжести, требующее госпитализации. Распространенность этого SNP составляет 26,5 % в популяции Китая
SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1	rs11385942-GA	3p21.31	Тяжелое течение болезни (дыхательная недостаточность)
TLR7 (Toll-Like Receptor 7)	g.12905756_12905759del и g.12906010G>T (инактивация рецептора)	Xp22.2	Нарушение ответов IFN I и II типов на вирус, тяжелое течение болезни, более тяжелое течение болезни у мужчин
TMEM189-UBE2V1 (убиквитин-конъюгированный фермент E2 вариант 1; функция не определена)	rs6020298-A	20q13.13	Нарушаются сигнальные пути IL-1. Тяжелое течение болезни
TMPRSS2 (трансмембранная протеаза, серин 2)	p.Val160Met (rs12329760)	21q22.3	Повышенная восприимчивость к SARS-CoV-2

* Составлена по обобщающей работе от С. Anastassopoulou с соавт. [103].

иммунопатологии (наличие антикардиолипидного IgA, анти-β2-гликопротеиновых IgA и антител IgG и холодового агглютина) (рисунк 18).

Но наличие рецепторов ACE2 на эндотелии капилляров большого и малого кругов кровообращения приводит к развитию септического процесса со свойственным ему клиническим полиморфизмом⁵⁷. Г.М. Бушманова с соавт. [113] считают, что в настоящее время имеют место как минимум два процесса – высоко специфический инфекционный процесс, вызванный SARS-CoV-2, и предшествующий ему по времени выявления, первично-хронический эндогенный сепсис со свойственной ему в наивысшей степени неспецифичностью воспаления. Клинически в обоих случаях речь идет о

васкулите. КТ-проявления описанного в литературе легочного васкулита⁵⁸ и COVID-19 идентичны. Легочные инфильтраты в виде «матового стекла» – наиболее характерный симптом для обеих болезней. Непредсказуемость течения пандемии COVID-19 и пока не прогнозируемые варианты его исхода объяснимы фоном неспецифического сепсиса, проявляющего себя в широком диапазоне симптомов – от полного «клинического молчания» до угрожающего ургентного септического шока. SARS-CoV-2 может являться триггерным механизмом, запускающим на фоне васкулита, вызванного эндогенным сепсисом⁵⁹, процесс фибропластического преобразования не только легочных сосудов (малый круг кровообращения) но и в целом – всего сосудистого русла (большой круг

сигналов раннего предупреждения для активации врожденной и адаптивной иммунной систем, отсюда такое название [112].

⁵⁷ В России предложили рассматривать COVID-19 как составляющую многокомпонентного нециклического, пандемического протекающего, перманентного инфекционного процесса, не контролируемого иммунной системой, см. Г.М. Бушманова с соавт. [115].

⁵⁸ См. работу М.А. Карнаускиной с соавт. [114].

⁵⁹ Имеется в виду скрыто протекающая пандемия эндогенного сепсиса, вызванного герпесвирусами – пандемии эндогенного, первично-хронического сепсиса (П-ХС) [116].

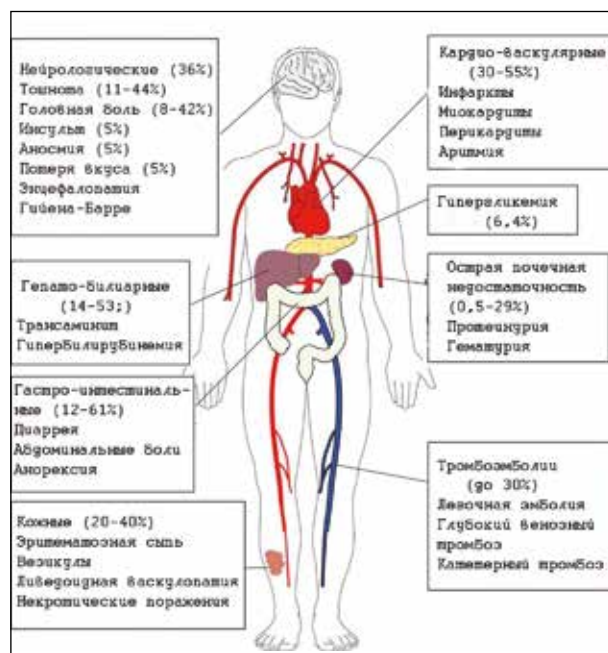


Рисунок 18 – Внепочечные проявления COVID-19, характерные для септического течения болезни. Выявлены у тяжелых и критических больных (% у госпитализированных пациентов). Наблюдаются у 25–30% госпитализированных пациентов. В патофизиологию полиорганного повреждения вовлечены четыре механизма: 1) прямая вирусная токсичность; 2) нарушение регуляции РААС; 3) повреждение эндотелиальных клеток и тромбо-воспаление; 4) нарушение регуляции иммунной системы и синдром высвобождения цитокинов, вызывающий диссеминированные поражения органов. Гистопатологический анализ выявил вирус в легких, почках, миокарде, головном мозге и тканях желудочно-кишечного тракта [87]

кровообращения). Ускорение темпа фибрози-рования на различных уровнях сосудистой

системы может быть реализовано в форми-рование клапанных стенозов сердца, а также стенозов коронарных, брахиоцефальных, ре-нальных, феморальных и др. патологий вну-тренних органов.

Приобретенная гуморальная имму-нопатология. Выше мы рассмотрели от-веты врожденной системы иммунитета на SARS-CoV-2, проявляющиеся выбросом фаго-цитирующими клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов, и развитием цитоки-нового шторма⁶⁰. Не менее важно обратить вни-мание на «вклад» в тяжелое течение COVID-19 гуморальной иммунопатологии, развиваю-щейся в ходе самого инфекционного процесса.

Антителозависимое усиление инфекции. О том, что иммунология COVID-19 не проста и одним повторением фразы «мы получили антитела» проблема пандемии не решается⁶¹, а идея «иммунного паспорта» превраща-ется в фикцию⁶², говорит установленная в на-чале пандемии зависимость тяжести течения COVID-19 от повышенных ответов IgG. Тя-желые случаи чаще встречались у пациентов с высоким уровнем IgG по сравнению с пациен-тами с низким уровнем IgG (51,8 против 32,3%; $p = 0,008$). Этот противоречащий учебникам по иммунологии феномен был объяснен как проявление известного с начала 1960 гг. фено-мена антителозависимого усиления инфекции (англ. antibody-dependent enhancement, ADE)⁶³ [118] и даже предложен в качестве дополни-тельного признака для различения тяжелых и нетяжелых пациентов с COVID-19 и прогнози-рования исхода болезни [126].

Подходы к созданию вакцин в отно-шении таксономически и структурно сходных SARS-CoV и MERS-CoV в значительной сте-пени похожи. И нет оснований считать, что при создании SARS-CoV-2-вакцины они будут

⁶⁰ Такая реакция характерна для простейших, реагирующих на вторжение патогенов в их сообщества. Она предполагает призыв на помощь, так как среди простейших организмов те сигнальные молекулы, которые с антропоцентрической точки зрения мы рассматриваем как провоспалительные цитокины и хемокины, игра-ют роль аттрактантов [39].

⁶¹ Трактровка иммунитета на уровне учебника для четвертого класса «Окружающий мир» (М.: 2017. С. 58) хо-роша для школьников начальных классов, но она не должна нас устраивать в связи с уже очевидной опасно-стью этой эпидемии.

⁶² Определять IgG в крови и включать в «иммунологический паспорт» какие-то количественные показате-ли (например, титр антител), конечно, можно, но как быть с тем, что эти буквенные обозначения (от G до D) отражают не их функции, а всего лишь физико-химические свойства?

⁶³ Феномен ADE заключается в усилении инфекционного процесса специфическими к возбудителю инфек-ционной болезни IgG. Такие антитела образуют комплексы с возбудителем инфекционной болезни посред-ством Fc-фрагмента антитела и взаимодействуют либо со специфическим к Fc-фрагменту рецептором (Fc-рецептор, FcR), либо с рецептором комплемента (complement receptor, CR) на поверхности фагоцитирующих клеток. Происходит не только усиление инфекционного процесса в результате размножения микрооргани-зма в фагоцитирующих клетках, но и изменение тропности коронавируса. SARS-CoV на начальной стадии инфекционного процесса не инфицирует моноциты/макрофаги, связываясь с рецептором ACE2 в нижних отделах легких [117–120].

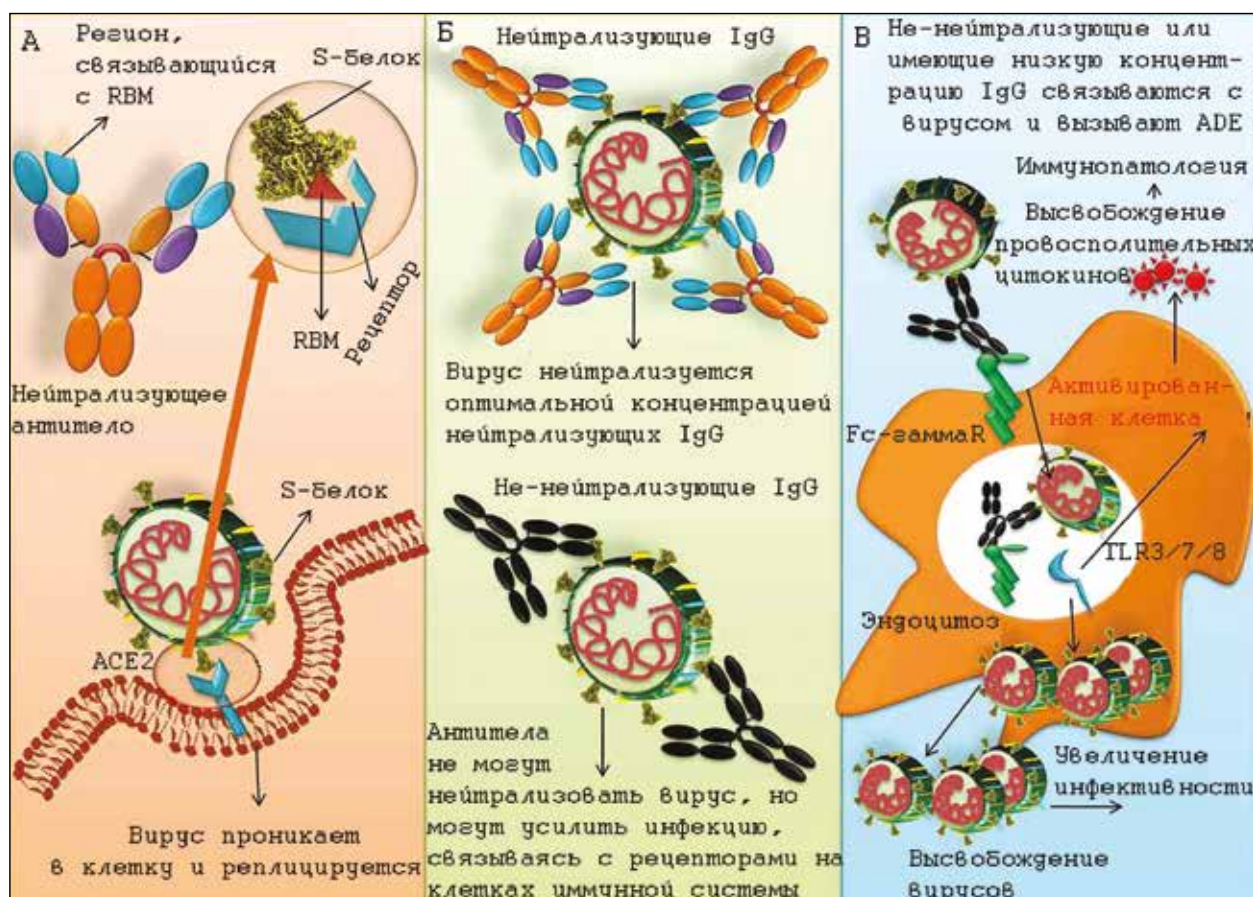


Рисунок 19 – Роль нейтрализующих и ненейтрализующих антител в вирусной инфекции и механизм развития ADE при SARS-CoV-2. А. Рецептор-вирусное распознавание. S-белок SARS-CoV-2 связывается с рецептором ACE2, начинается инфекционный процесс. Если рецептор-связывающий мотив на S1-субъединице S-белка (RBM) распознается и связывается антителами, то проникновения вируса в клетку не происходит. Б. Нейтрализующие антитела в оптимальной концентрации нейтрализуют вирус, в то время как ненейтрализующие антитела могут усиливать инфекцию. В. Механизм ADE при SARS-CoV-2. Комплекс вирус-антитело (нейтрализующий или ненейтрализующий) связывается с рецептором Fcγ на поверхности иммунных клеток, таких как моноциты или макрофаги, что приводит к проникновению вируса в клетки иммунной системы без использования рецептора ACE2 и его последующей репликации. Связывание вирус-антитело с FcγR также может вызывать провоспалительный ответ. Вирусная РНК в эндосомах передает сигнал через Toll-подобный рецептор 3 (TLR3), TLR7 или TLR8, активируя клетку-хозяин для высвобождения провоспалительных цитокинов, что приводит к иммунопатологии [117]

чем-то отличаться⁶⁴. Обещания создать безопасную и эффективную вакцину против COVID-19 на основе S-белка SARS-CoV-2, которая будет являться таковой только потому, что вызывает выработку специфических к вирусу антител, требуют пояснения со стороны их разработчиков, о каких конкретно антителах идет речь. Полноразмерный S-белок коронавируса содержит много иммунодоминантных сайтов, способных индуцировать

как нейтрализующие, так ненейтрализующие антитела, в том числе связанные ADE (рисунок 19).

Например, антитела к доминирующему эпитопу S₅₉₇₋₆₀₃, расположенному близко к карбоксиконцу RBD S1-субъединицы S-белка SARS-CoV, заметно усиливали инфицирование SARS-CoV клеток Vero E6 и инфекционный процесс у макаков-резусов, используя механизм ADE (рисунок 20).

⁶⁴ Они пока и не отличаются. Еще в 2003 г. Gao W. с соавт. создали три вектора на платформе Ad5, экспрессирующие оптимизированные по кодам структурные антигены штамма SARS-CoV Urbani, включая фрагмент S1 S-белка, мембранный белок и нуклеокапсидный белок. Вакцины показали хорошие сероконверсию и протективный эффект на 6 обезьянах [121]. Таких оптимистичных работ было опубликовано много, но к 2020 г. ни одной вакцины ни против SARS-CoV, ни против MERS-CoV зарегистрировано не было [122].

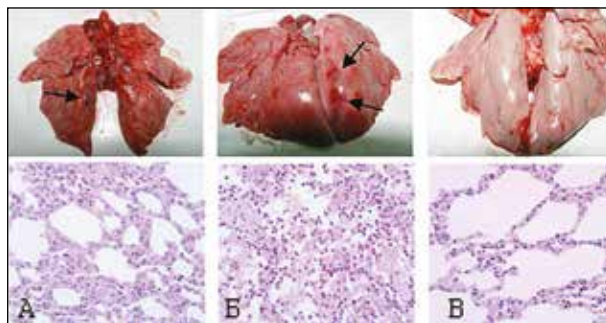


Рисунок 20 – Патоморфологическое (вверху) и патогистологическое (внизу) проявление ADE в легких обезьян, двукратно вакцинированных инактивированной вакциной SARS-CoV (окрашивание H&E, 200х) после ингаляционного заражения. Животных умерщвляли через 6 сут после заражения вирусом. А. Инфицированная невакцинированная макака: легочный интерстиций расширен, видна инфильтрация макрофагов с гиперплазией альвеолярного эпителия. Б. Вакцинированная макака: легочный интерстиций расширен, деформирован и инфильтрирован большим количеством макрофагов и лимфоцитов, виден фибрин и богатый белками отек в альвеолярной полости. В. Макака, получившая защитные МАТ. Легочный интерстиций слегка расширен, без видимых отклонений. Стрелки указывают поражения легких [123]

Но индуцированные расположенным рядом эпитопом $S_{604-625}$ антитела способны нейтрализовать вирус, однако он распознается в тандеме с $S_{597-603}$. Таким образом, у людей, инфицированных коронавирусами, формируется пул антител, как усиливающих инфекцию, так и нейтрализующих ее, и эти антитела могут противодействовать функциям друг друга и вызывать трудно прогнозируемые осложнения, зависящие от других факторов [123].

Участок RBD в субъединице S1 содержит основные эпитопы S-белка, способные индуцировать нейтрализующие антитела. Исследование A.Z. Wes с соавт. сывороток, полученных от пациентов с SARS, выявило восемь антител, нацеленных на RBD, которые нейтрализовали SARS-CoV-2 и SARS-CoV в условиях *in vitro* [124]. Но антитела к RBD всегда вырабатываются в низком титре по сравнению с титрами тех, что индуцируются субъединицей S1 или полноразмерным S-белком [125].

Титр нейтрализующих антител, индуцированный вакциной, являющийся одним из важных показателей для оценки ее эффективности и безопасности, для COVID-19-вакцин

не установлен. И даже если он будет установлен, это ничего не даст для борьбы с COVID-19, так как он постоянно меняется в зависимости от времени, прошедшего после вакцинации (в идеальном случае). Титр будет постепенно убывать до неопределяемых количеств антител после подъема бустером, но иммунная память не исчезнет. При столкновении иммунной системы вакцинированного с вирусом, В-клетки памяти, сохраняющие информацию об антигене, переходят в плазмocyты и начинают интенсивно размножаться, постепенно (!) нарабатывая антитела к вирусу (правило Бернета). Поэтому S. Su с соавт. справедливо обозначают проблему субоптимальной концентрации нейтрализующих антител, которые не только не смогут эффективно нейтрализовать вирус, но и усилят инфекцию SARS-CoV-2 [125].

Помимо ADE, образующиеся в ходе гуморального иммунного ответа комплексы антигено-антиген могут стимулировать путь комплемента посредством активации пути C1q (связывается с антителом), тем самым дополнительно усиливая воспалительные реакции в легких. Усиление тяжести болезни после вакцинации может включать иммунный ответ, связанный с клетками Th2. Активированные Th2 способствуют активации выработки антител. Однако они высвобождают интерлейкин-4 (IL-4), IL-13 и IL-5, а также хемоаттрактант эозинофилов, что приводит к инфильтрации эозинофилов и выработке провоспалительных цитокинов в легких [125].

Также в начале пандемии китайские исследователи пытались найти ответ и на вопрос, почему идет такое несоответствие количества серьезных случаев течения болезни и смертей между районами в провинции Хубэй, где началась вспышка, и другими провинциями Китая и остальным миром. Они пришли к тому, что люди, переносящие болезнь в тяжелой форме, ранее могли быть примированы одним или несколькими предшествующими контактами с коронавирусами близких к SARS-CoV-2 видов, которые прошли бессимптомными или были ошибочно приняты за ОРЗ. Из-за гетерогенности антигенных эпитопов этих вирусов, сохранившиеся в крови пациентов следовые количества специфических антител приводили к тяжелому инфекционному процессу по механизму ADE [127].

Антигенный импринтинг. Феномен, открытый почти 70 лет назад при изучении последствий гриппозной вакцинации⁶⁵ [128],

⁶⁵ Суть феномена антигенного импринтинга заключается в следующем. При повторном контакте иммунной системы с патогенным микроорганизмом и/или антигенами вакцины, различия между старым вариантом эпитопа антигена и его новым вариантом могут быть «незамеченными» иммунной системой примерно так, как в оптический прибор не различаются детали, выходящие за пределы его разрешающей способности. И тогда в процессе антигенной стимуляции первыми активизируются В-клетки памяти, «запомнившие» предыдущий

может проявиться вместе с ADE и в отношении людей, вакцинированных или переболевших COVID-19, если в циркуляции среди людей появится мутировавший SARS-CoV-2 с небольшими и неразличимыми для иммунной системы антигенными изменениями в S-белке. В этом случае сформировавшимися ранее В-клетками памяти (вакцинация или перенесенная инфекция) будут вырабатываться специфические антитела, обладающие протективным действием в отношении того вируса, с которым они столкнулись ранее или были к нему провакцинированы, но не против вызвавшего инфекционный процесс⁶⁶.

Антифосфолипидный синдром – это приобретенная и потенциально опасная для жизни тромбофилия, при которой у пациентов вырабатываются гетерогенные аутоантитела, нацеленные на фосфолипиды и фосфолипид-связывающие белки (англ. autoantibodies targeting phospholipids and phospholipid-binding proteins, aPL). По крайней мере у половины пациентов, госпитализированных с COVID-19 в тяжелом состоянии, обнаружены восемь типов aPL: антикардиолипиновые IgG, IgM и IgA; анти-β2 гликопротеин I IgG, IgM и IgA; антифосфатидилсерин/протромбин (aPS/PT) IgG и IgM. Высокие титры aPL были связаны с гиперактивностью нейтрофилов, включая высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NET)⁶⁷, более высокое количество тромбоцитов, более тяжелое течение легочного поражения и значительно сниженную скорость клубочковой фильтрации. Ключевая особенность антифосфолипидного синдрома при COVID-19 – это его способность способствовать тромбозу в сосудистых руслах любого размера, включая как артериальные, так и венозные. Местная иммуностимуляция, вызванная SARS-CoV-2, приводит к взаимодействию местных воспалительных

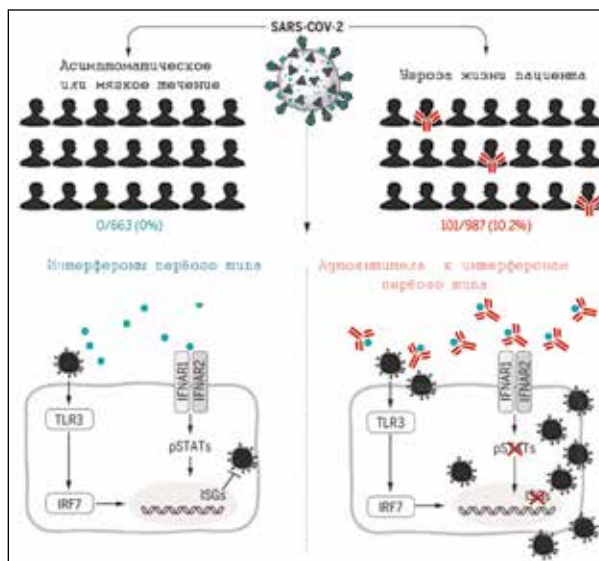


Рисунок 21 – Нейтрализация аутоантителами интерферонов I типа при COVID-19. Аутоантитела к IFN типа I (обозначены красным цветом) нарушают их связывание с рецепторами клетки и активацию нижестоящего ответного пути. IFN типа I (обозначен синим) исчезают из плазмы крови. ISG (IFN-stimulated genes) – гены, стимулированные IFN; TLR – Toll-подобный рецептор; IFNAR – рецептор IFN-α/β; pSTAT – фосфорилированные преобразователи сигналов и активаторы транскрипции; IRF – регуляторный фактор интерферона [132].

процессов с циркулирующими aPL и, таким образом, тромбовоспалительное поражение легких у пациентов с COVID-19 значительно утяжеляется [131].

Аутоантитела к интерферонам. Недостаточность системы интерферона (см. рисунок 12) – один из факторов, снижающих эффективность иммунного ответа пациента на SARS-CoV-2. Ее роль в течении COVID-19 пока-

антиген. Далее они дифференцируются в плазмциты, продуцирующие антитела в отношении этого антигена, хотя иммунная система с ним не контактирует. Образующиеся антитела не способны эффективно нейтрализовать возбудителя инфекционной болезни, выработка же специфических к нему антител тормозится из-за подавления «наивных» В-клеток активизировавшимися В-клетками памяти. Как заметили J. H. Kim с соавт. [129], в данном случае В-клетки памяти формируют «слепое пятно» («blind spot») иммунной системы. Правило Бернета соблюдается, но при антигенной дистанции между штаммами (серотипами, серовариантами) возбудителя инфекционной болезни, превышающей размеры «слепого пятна» иммунной системы [120].

⁶⁶ В России в 2012 г. было издано «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты): В 2 частях. Ч. 2 / Под ред. А. Н. Миронова; ФГБУ «НЦЭМСП» Минздрава России. М.: Гриф и К, 2012. 536 с. В разделе «Феномен антителозависимого усиления инфекции при доклиническом изучении иммунобиологических лекарственных препаратов» приведён алгоритм исследования феномена ADE в клеточной культуре и в экспериментах с животными. Аналогичный раздел есть и по антигенному импринтингу. Это первое в мире руководство по доклиническим исследованиям иммунобиологических препаратов, рассматривающее данные проблемы.

⁶⁷ Внеклеточные ловушки нейтрофилов (англ. Neutrophil extracellular traps, NET) представляют собой сети внеклеточных волокон, в основном состоящие из ДНК нейтрофилов, которые связывают патогены. Образуются в результате нетоза (англ. NETosis) – вид программируемой клеточной гибели, происходящей у нейтрофилов.

зана на примере погашения интерфероновой ответа на инфекцию SARS-CoV-2 ранее образовавшимися аутоантителами. P. Bastard с соавт. [132] обнаружили, что, по меньшей мере, у 101 из 987 пациентов с пневмонией, угрожающей их жизни, в крови циркулируют IgG, нейтрализующие: IFN- ω (13 пациентов), 13 типов IFN- α (36 пациентов) или оба IFN (52 пациента). Такие аутоантитела не обнаружены у 663 человек с бессимптомной или легкой инфекцией SARS-CoV-2 и присутствовали только у 4 из 1227 обследованных здоровых людей. Все протестированные пациенты с тяжелым течением болезни имели низкие или неопределяемые уровни IFN- α в сыворотке крови (рисунок 21).

P. Bastard с соавт. [132] считают, что аутоантитела к IFN присутствовали в крови пациента до заражения SARS-CoV-2 и стали причиной их избирательного заражения этим вирусом среди других людей, находившихся в контакте с больными COVID-19. Появление таких антител они объясняют лечением в прошлом препаратами на основе IFN- α 2 или IFN- β ; тяжело перенесенными вирусными инфекциями, вызвавшими выработку больших количества интерферонов; аутоиммунными заболеваниями и мутациями генов, участвующих в регулировании интерфероновых ответов (например, гипоморфными мутациями RAG1 или RAG2). Сам SARS-CoV-2 является слабым индуктором интерферонов I типа, поэтому их дефицит приводит к тяжелому течению COVID-19. Из своих наблюдений они делают следующие выводы: пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, целесообразно на ранней стадии болезни обследовать на наличие аутоантитела к IFN с целью прогноза ее дальнейшего течения и корректировки схем лечения; пациентов с аутоантителами к IFN, выздоравливающих после COVID-19, исключить из доноров плазмы; в схему лечения таких пациентов целесообразно включить специфическое ингибирование IFN-реактивных В-клеток типа I и инъекции или ингаляции IFN- β .

Информация о конфликте интересов

Автор заявляет, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Список источников

1. Супотницкий М.В. Новый коронавирус SARS-CoV-2 в аспекте глобальной эпидемиологии коронавирусных инфекций // Вестник войск ПХБ защиты. 2020. Т. 4. № 1. С. 32–65.

Недооценка COVID-19 на начальном этапе пандемии вызвана тем, что такая разновидность инфекционного процесса, когда возбудитель болезни сначала накапливается в верхних дыхательных путях человека, а потом появляются симптомы болезни, ранее либо не встречалась клиницистам, либо не обращала на себя внимание из-за отсутствия серьезных последствий. Когда пресимптоматическая передача SARS-CoV-2 стала очевидной, в нее было трудно поверить самим врачам и адаптироваться населению, надо было менять весь уклад их жизни. Вводить карантины, как в Средние века, но для сотен тысяч людей и в условиях глобализации. Миллионы людей, привыкших к свободному перемещению с континента на континент, должны были отправиться на обсервацию. Для смягчения эпидситуации делалось многое, в том числе и то, что на современном жаргоне стали называть локдауном (англ. Lockdown, т.е. блокировка), однако пандемия продолжается, еще раз напоминая о несоответствии наших знаний в эпидемиологии реальным эпидемическим угрозам. Необходимо извлекать уроки и искать выход из сложившейся ситуации. Пока эпидемиология SARS-CoV-2, лечение болезни, прогнозирование ее исхода, отдаленные последствия болезни, это все "белые пятна". От того, как мы их заполним, зависит будущее эпидемиологии как науки. Накоплению нового знания меньше всего будет способствовать шаблонное мышление типа: «Создадим вакцину и покончим» или «Мы получили антитела!». Что это за антитела, в этой работе показано. Провалы с вакцинами к ВИЧ, вирусу гепатита С, SARS-CoV ничему и никому у нас не научили. Пандемия COVID-19 уже показала, что она станет катализатором исследовательской революции в эпидемиологии и инфекционной патологии, но только через отказ от старых догм и только «снизу», прежде всего в головах врачей и ученых, если, конечно, они им самим дороги.

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65>

Supotnitskiy M.V. Novel coronavirus SARS-CoV-2 in the context of global epidemiology of coronavirus infections // Journal of NBC Protection Corps. 2019.

- V. 4. No 1. P. 32–65. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65> (in Russian)
2. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // Published online January 29, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
3. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г. с соавт. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae) // Инфекция и иммунитет. 2020, Т. 10, № 2. С. 221–246. <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
- Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G. et al. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae) // Russian Journal of Infection and Immunity. 2020. Vol. 10, № 2. P. 221–246. <http://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412> (in Russian).
4. van den Brand J., Smits S.L., Haagmans B.L. Pathogenesis of Middle East respiratory syndrome coronavirus // J. Pathol. 2015. V. 235. P. 175–184. <https://doi.org/10.1002/path.4458>
5. Malik Y.A. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2 // Malaysian J. Pathol. 2020. V. 42(1). P. 3–11.
6. Donnelly C.A., Malik M.R., Elkholy A. et al. Worldwide Reduction in MERS Cases and Deaths since 2016 // Emerg. Infect. Dis. 2019. V. 25. P. 1758–1760. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2509.190143>
7. Yan-Rong Guo, Qing-Dong Cao, Zhong-Si Hong et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status // Mil. Med. Res. 2020. V. 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
8. Mohan S.M., Hemalatha M., Kopperi H. et al. SARS-CoV-2 in environmental perspective: Occurrence, persistence, surveillance, inactivation and challenges // Chem. Eng. J. 2021. V. 405: P. 126893 <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126893>
9. Abu A., Naqvia T., Fatimab K. et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach // Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2020. V. 1866, Is. 10. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>
10. Lau S.K., Li K.S., Huang Y. et al. Ecoepidemiology and complete genome comparison of different strains of severe acute respiratory syndrome-related Rhinolphus bat coronavirus in China reveal bats as a reservoir for acute, self-limiting infection that allows recombination events // J. Virol. 2010. V. 84. P. 2808–2819.
11. Woo P.C., Lau S.K., Li K.S. et al. Genetic relatedness of the novel human group c betacoronavirus to tytonycteris bat coronavirus HKU4 and pipistrellus bat coronavirus HKU5 // Emerg. Microbes Infect. 2012. V. 1. <https://doi.org/10.1038/emi.2012.45>
12. Ge X-Y., Wang N., Zhang W. et al. Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft // Virologica Sinica. 2016. V. 31, № 1. P. 31–40. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3713-9>
13. Lau S.K.R., Luk H., Wong A.S.P. et al. Wong Identification of a Novel Betacoronavirus (Merbecovirus) in Amur Hedgehogs from China // Viruses. 2019. V. 11. 980. <https://doi.org/10.3390/v11110980>
14. Liu Z., Xiao X., Wei X. et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2 // J. Med. Virol. 2020. V. 92(6). P. 595–601. doi: 10.1002/jmv.25726
15. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // Nature. 2020. V. 579. P. 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
16. Zhou P., Yang L.X., Wang G.X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // Nature. 2020. V. 579. P. 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
17. Chavarria-Miró G., Anfruns-Estrada E., Guix S. et al. Sentinel surveillance of SARS-CoV-2 in wastewater anticipates the occurrence of COVID-19 cases // medRxiv preprint. 2020. June 13. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.13.20129627>
18. van Dorp L., Richard D., Tan C. et al. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2 // bioRxiv preprint. Version posted May 21, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.21.108506>
19. Ge X-Y., Wang N., Zhang W. et al. Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft // Virologica Sinica. 2016. V. 31, № 1. P. 31–40. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3713-9>
20. Latham J. A Proposed Origin for SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic // Biotechnology, Commentaries. 2020. July 15, <https://www.independentsciencenews.org/commentaries/a-proposed-origin-for-sars-cov-2-and-the-covid-19-pandemic/>
21. Shang J., Ye G., Shi K. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 // Nature. 2020. V. 581(7807), P. 221–224. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
22. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // Nature. 2020. V. 579. P. 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
23. Фракасторо Дж. О контактии и contagiозных болезнях и лечении. В трех книгах. М.: 1954.
- Fracastoro J. About contagion and contagious diseases and treatment. In three books. Moscow. 1954. (in Russian)
24. Lecis R., Mucedda M., Pidinchedda E. et al. Molecular Identification of Betacoronavirus in Bats From Sardinia (Italy): First Detection and Phylogeny // Virus Genes. 2019. V. 55. P. 60–67. <https://doi.org/10.1007/s11262-018-1614-8>
25. Blangiardo M., Cameletti M., Pirani M. et al. Estimating weekly excess mortality at sub-national level in Italy during the COVID-19 pandemic // PLOS. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240286>
26. Corman V.M., Kallies R., Philipps H. et al.

Characterization of a novel betacoronavirus related to middle East respiratory syndrome coronavirus in European hedgehogs // J. Virol. 2014. V. 88. P. 717–724

27. Monchatre-Leroy E., Boue F., Boucher J.M. et al. Identification of alpha and beta coronavirus in wildlife species in France: Bats, rodents, rabbits, and hedgehogs // Viruses. 2017. V. 9. № 12. P. 364. <https://doi.org/10.3390/v9120364>

28. Saldanha I.F., Lawson B., Goharriz H. et al. Extension of the known distribution of a novel clade C betacoronavirus in a wildlife host // Epidemiology and Infection. 2019. V. 147, e169. P. 1–8. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000207>

29. Lau S.K.R., Luk H., Wong A.S.P. et al. Wong Identification of a Novel Betacoronavirus (Merbecovirus) in Amur Hedgehogs from China // Viruses. 2019. V. 11. P. 980. <https://doi.org/10.3390/v11110980>

30. Lee J., Hughes T., Lee M-H. et al. No evidence of coronaviruses or other potentially zoonotic viruses in Sunda pangolins (*Manis javanica*) entering the wildlife trade via Malaysia // bioRxiv preprint <https://doi.org/10.1101/2020.06.19.158717>

31. Andersen K.G., Rambaut A., Lipkin W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2 // Nature medicine. 2020. V. 26(4). P. 450–452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>

32. Chu H., Fuk-Woo Chan J., Wang Y. et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An *Ex Vivo* Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19 // Clinical Infectious Diseases. 2020. V. 71, Is. 6, P. 1400–1409. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa410>

33. Piplani S., Singh P.K., Winkler D.A., Petrovsky N. In silico comparison of spike protein-ACE2 binding affinities across species; significance for the possible origin of the SARS-CoV-2 virus // arXiv preprint arXiv. 2020. (<https://www.researchgate.net/publication/341369358>, дата обращения: 20.09.2020)

34. Ng K.K.F., Vane J.R., Conversion of Angiotensin I to Angiotensin II // Nature. 1967. V. 216(5117). P. 762–766. <https://doi.org/10.1038/216762a0>

35. Putnam N., Butts T. Ferrier D.K.E. et al. The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype // Nature. 2008. V. 453. P. 1064–1071. <https://doi.org/10.1038/nature06967>

36. Bernstein K.E., Ong F., Blackwell W-L. et al. Modern Understanding of the Traditional and Nontraditional Biological Functions of Angiotensin-Converting Enzyme // Pharmacol. Rev. 2013. V. 65(1). P. 1–46. <https://doi.org/10.1124/pr.112.006809>

37. Sarah R., Tipnis A.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A Human Homolog of Angiotensin-converting Enzyme. Cloning and Functional Expression as a Captopril-Insensitive Carboxypeptidase // J. Biol. Chem. 2000. V. 275, No. 43. P. 33238–33243. <https://doi.org/10.1074/jbc.M002615200>

38. Cooper E.L. Comparative Immunology // Current Pharmaceutical Design. 2002. V. 8. P. 99–110.

<https://doi.org/10.1093/icb/25.3.649>

39. Blazquez S., Zimmer C., Guigon G. et al. Human tumor necrosis factor is a chemoattractant for the parasite *Entamoeba histolytica* // Infect. Immun. 2006. V. 74, No. 2. P. 1407–1411.

40. Benavides-Montaña J.A., Vadyvaloo V. *Yersinia pestis* resists predation by *Acanthamoeba castellanii* and exhibits prolonged intracellular survival // Appl. Environ. Microbiol. 2017. V. 83, Issue 13. P. e00593-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00593-17>

41. Markman D.W., Antolin M.F., Bowen R.A. et al. *Yersinia pestis* survival and replication in potential ameba reservoir // Emerging Infectious Diseases. 2018. V. 24, № 2. P. 294–302.

42. Cateau E., Delafont V., Hechard Y., Rodier M.Y. Free-living amoebae: what part do they play in healthcare-associated infections? // J. Hospital Infection. 2014. V. 83. P. 131–140. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.05.001>

43. Mattana A., Serra C., Mariotti E. et al. *Acanthamoeba castellanii* promotion of in vitro survival and transmission of coxsackie b3 viruses // Eukaryot. Cell. 2006. V. 5. P. 665–671.

44. Lorenzo-Morales J., Coronado-Alvarez N., Martinez-Carretero E. Valladares B. Detection of four adenovirus serotypes within water-isolated strains of *Acanthamoeba* in the Canary Islands, Spain // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007. V. 77. P. 753–756.

45. Scheid P., Schwarzenberger R. *Acanthamoeba* spp. as vehicle and reservoir of adenoviruses // Parasitol. Res. 2012. V.111(1). P. 479–485. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-2828-7>

46. Hsueh T-Y., Gibson K.E. Interactions between Human Norovirus Surrogates and *Acanthamoeba* spp. // Appl Environ Microbiol. 2015. V. 81(12). P. 4005–4013. <https://doi.org/10.1128/AEM.00649-15>

47. Raoult D., Renesto P., Brouqui P. Laboratory infection of a technician by mimivirus // Ann. Intern. Med. 2006. V. 144. P. 702–703. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-9-200605020-00025>

48. Folkins M.A., Dey R., Ashbolt N.J. Interactions between Human Reovirus and Free-Living Amoebae: Implications for Enteric Virus Disinfection and Aquatic Persistence // Environ. Sci. Technol. 2020. V. 54(16). P. 10201–10206. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c02896>

49. Yoshikawa G., Blanc-Mathieu R., Song C. et al. Medusavirus, a Novel Large DNA Virus Discovered from Hot Spring Water // J. Virol. 2019. V. 93(8). P. e02130–e02118. <https://doi.org/10.1128/JVI.02130-18>

50. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S.C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor // Science. 2005. V. 309. P. 1864–1868. <https://doi.org/10.1126/science.1116480>

51. Gheblawi M., Wang K., Viveiros A. et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 // Circ. Res. 2020. V. 126(10). P. 1456–1474. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>

52. Wang K., Chen W., Zhou Y.-S. et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein // *BioRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>
53. Yurchenko V., Constant S., Bukrinsky M. Dealing with the family: CD147 interactions with cyclophilins // *Immunology*. 2006. V. 117(3). P. 301–309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02316.x>
54. Behloul N., Baha S., Shi R., Meng J. Role of the GTNGTKR motif in the N-terminal receptor-binding domain of the SARS-CoV-2 spike protein // *Virus Res*. 2020. V. 286: 198058. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198058>
55. Coutard B., Valle C., Lamballerie X. et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade // *Antiviral Res*. 2020. V. 176. P. 104742. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
56. Lukassen S., Chua R., Trefzer T et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells // *EMBO J*. 2020. V. 39(10): P. e105114. <https://doi.org/10.15252/embj.20105114>
57. Gubernatorova O., Gorshkovaabc E.E., Polinovaab A.I., Drutskayaa M.S. IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2 // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020. V. 53. P. 13–24. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.009>
58. Iwata-Yoshikawa N., Okamura T. Shimizu Y. et al. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection // *J. Virol*. 2019. V. 93(6). P. e01815–e01818. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01815-18>
59. Rees V. Study finds activation sequence of COVID-19 S protein is cleaved by furin protease // *Drug Target Review*. 2020. 6 May 2020. <https://www.drugtargetreview.com/news/61264/study-finds-activation-sequence-of-covid-19-s-protein-is-cleaved-by-furin-protease/>
60. Walls A.C., Park Y.-G., Tortorici A.M. et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein // *Cell*. 2020. V. 181(2). P. 281–292. e6. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
61. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Pöhlmann S. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells // *Mol. Cell*. 2020. V. 78(4). P. 779–784.e5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2020.04.022>. Epub 2020 May 1.
62. Romano M., Ruggiero A., Squeglia F. et al. A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping // *Cells*. 2020 May; 9(5): 1267. <http://dx.doi.org/10.3390/cells9051267>
63. Kandeel M., Ibrahim A., Fayez M., Al-Nazawi M. From SARS and MERS CoVs to SARS-CoV-2: Moving toward more biased codon usage in viral structural and nonstructural genes // *J. Med. Virol*. 2020. V.92(6). P. 660–666. <https://doi.org/10.1002/jmv.25754>
64. Angeletti S., Benvenuto D., Bianchi M. et al. COVID-2019: The role of the nsp2 and nsp3 in its pathogenesis // *J. Med. Virol*. 2020. 1–5. <https://doi.org/10.1002/jmv.25719>
65. Gadlage M.J., Graham R.L., Denison M.R. Murine Coronaviruses Encoding nsp2 at Different Genomic Loci Have Altered Replication, Protein Expression, and Localization // *J. Virol*. 2008 V. 82. P. 11964–11969. <https://doi.org/10.1128/JVI.01126-07>
66. Saikatendu K., Joseph J., Subramanian V. et al. Structural Basis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ADP-ribose-1"-phosphate Dephosphorylation by a Conserved Domain of nsP3 // *Structure*. 2005. V. 13. № 11. P. 1665–1675. <https://doi.org/10.1016/j.str.2005.07.022>
67. Lei J., Kusov Y., Hilgenfeld R. Nsp3 of Coronaviruses: Structures and Functions of a Large Multi-Domain Protein // *Antiviral Res*. 2018. V. 149. P. 58–74. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.11.001>
68. Chan J., Lau S., To K.K.W. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease // *Clin. Microbiol. Rev*. 2015. V. 28(2): P. 465–522. <https://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>
69. Kai-Wang To E., Tak-Yin Tsang O., Leung W-S. et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study // *Lancet Infect. Dis*. 2020. V. 20, Is. 5. P. 565–574. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
70. Chu H., Fuk-Woo Chan J., Wang Y. et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19 // *Clin. Infect. Dis*. 2020. V. 71, Is. 6, P. 1400–1409, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa410>
71. Hui K.P.Y., Cheung M.-C., Perera R. et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures // *Lancet Respir. Med*. 2020 V. 8(7). P. 687–695. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)
72. Wang Y., Wang Y., Chen Y. et al. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures // *J. Med. Virol*. 2020. V. 92. P. 568–576. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
73. Wei W., Li Z., Chiew C.J. et al. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020. V. 69(14). P. 411–415. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e1>
74. Stawicki S.P., Jeanmonod R., Miller A.C. et al. The 2019–2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper // *J. Glob. Infect. Dis*. 2020V. 12(2).

P. 47–93. https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_86_20

75. Masaaki Miyazawa. Immunopathogenesis of SARS-CoV-2-induced pneumonia: lessons from influenza virus infection // *Inflamm. Regen.* 2020. V. 40. P. 39. <https://doi.org/10.1186/s41232-020-00148-1>

76. Huang L., Zhang X., Zhang X. et al. Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16–23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study // *J. Infect.* 2020. V. 80. e1–e13. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.006>

77. Long Q-X., Tang X-J., Shi Q-J. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections // *Nature Medicine.* 2020. V. 26. P. 1200–1204. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>

78. Liu Y., Gayle A.A., Wilder-Smith A., Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus // *J. Travel. Med.* 2020. V. 27(2). <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>

79. Sanche S., Lin E.T., Xu C. et al. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. V. 26, № 7, P. 1470–1477. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200282>

80. Борисевич С.В., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н. Пандемия COVID-19: анализ возможных сценариев развития эпидемии заболевания в России // *Вестник войск РХБ защиты.* 2020. Т. 4. No 2. С. 116–130. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-2-116-130>

Borisevich S.V., Sizikova T.E., Lebedev V.N. COVID-19 Pandemic: Analysis of Possible Scenarios for the Development of the Epidemic in Russia // *Journal of NBC Protection Corps.* 2020. V. 4. No 2. P. 116–130. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-2-116-130> (in Russian)

81. Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. М.: 2000.

Supotnitsky M.V. Microorganisms, toxins and epidemics. Moscow: 2000 (in Russian).

82. Супотницкий М.В. Эволюционная патология. К вопросу о месте ВИЧ-инфекции и ВИЧ/СПИД-пандемии среди других инфекционных, эпидемических и пандемических процессов. М.: 2009.

Supotnitsky M.V. Evolutionary pathology. On the question of the place of HIV infection and HIV/AIDS pandemic among other infectious, epidemic and pandemic processes. Moscow: 2009 (in Russian).

83. Sasaki Y., Nomura A., Kusuhara K. et al. Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan: identification of dominant partial interferon- γ receptor 1 deficiency as a predominant type // *J. Infect. Dis.* 2002. V. 185. P. 706–709. <https://doi.org/10.1086/339011>

84. Newport M., Huxley C., Huston S. et al. A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to mycobacterial infection // *N. Engl. J. Med.* 1996. V. 335. P. 1941–1949. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612263352602>

85. Jouanguy E., Lamhamedi-Cherradi S., Lammas D. et al. A human IFNGR1 small deletion hotspot associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection // *Nat. Genet.* 1999. V. 21. P. 370–378. <https://doi.org/10.1038/7701>

86. Dorp L., Acman M., Richard D. et al., Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. Infection, genetics and evolution // *Infect. Genet. Evol.* 2020. V. 83. 104351. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351>

87. Melenotte C., Silvain A., Goubet A-G., Lahmar I. Immune responses during COVID-19 infection // *Oncoimmunology.* 2020. V. 9(1): 1807836. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836>

88. Devaux Ch., Rolain J-M., Raoult D. et al. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. V. 53(3). P. 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>

89. Vepa A., Bae J.P., Ahmed F. et al. COVID-19 and ethnicity: A novel pathophysiological role for inflammation // *Diabetes Metab.* 2020. V. 14(5). P. 1043–1051. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.056>

90. Pana D., Szeć S., Minhas J.S. et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review // *Clinical. Medicine.* 2020. V. 23. 100404. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100404>

91. Millett G.A., Jones A.T., Benkeser D. et al. Assessing Differential Impacts of COVID-19 on Black Communities // *Ann. Epidemiol.* 2020. V. 44. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.05.003>

92. Labò N., Ohnuki H., Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection // *Cells.* 2020 Jul; 9(7): 1583. <https://doi.org/10.3390/cells9071583>

93. Giudicessi G.R., Roden D.M., Wilde A.A.M., Ackerman M.J. Genetic susceptibility for COVID-19-associated sudden cardiac death in African Americans // *Heart Rhythm.* 2020. V. 9. P. 1487–1492. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.04.045>

94. Ovsyannikova I.G., Haralambieva I.N., Crooke S.N. et al. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity // *Immunol. Rev.* 2020. V. 296. P. 205–219. <https://doi.org/10.1111/imr.12897>

95. Pacurar M., Kafoury R., Tchounwou P. et al. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling // *Int. J. Inflamm.* 2014. 689360. <https://doi.org/10.1155/2014/689360>

96. Datta P.K., Liu F., Fischer F. et al. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy // *Theranostics.* 2020. V. 10(16). P. 7448–7464. <https://doi.org/10.7150/thno.48076>

97. Mahmudpour M., Roozbeh J., Keshavarz M. et al. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation // *Cytokine.* 2020. V. 133:155151. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155151>

98. Lu H., Cassis L., Craig W. et al. Structure and functions of angiotensinogen // *Hypertension Res.* 2016. V. 39 (7). P. 492–500. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.17>
99. Vickers Ch., Hales P., Kaushik V/ et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277(17). P. 14838–14843. <https://doi.org/10.1074/jbc>
100. Povlsen A.L., Grimm D., Wehland M. et al. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension // *J. Clin. Med.* 2020. V. 9(1), 267; <https://doi.org/10.3390/jcm9010267>
101. Cheng H., Wang Y., Wang G-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19 // *J. Med. Virol.* 2020. V. 92(7). P. 726–730. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>
102. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic // *Eur. J. Hum. Genet.* 2020. V. 28(6). P. 715–718. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>
103. Anastassopoulou C., Gkizarioti Z., Patrinos G.P., Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity // *Hum. Genomics.* 2020. V. 14(1). P. 40. <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00290-4>
104. Malard L., Kakinami L., O'Loughlin J. et al. The association between the angiotensin-converting enzyme-2 gene and blood pressure in a cohort study of adolescents // *BMC Med. Genet.* 2013. V. 14. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-14-117>
105. Crackower M.A., Sarao R., Oudit G.Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function // *Nature.* 2002. V. 417. P. 822–828. <https://doi.org/10.1038/nature00786>
106. Velkoska E., Patel S.K., Burrell L.M. Angiotensin converting enzyme 2 and diminazene: role in cardiovascular and blood pressure regulation // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016. V. 25. P. 384–395. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000254>
107. Pinheiro D.S., Santos R.S., Veiga Jardim P.C.B. et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: a genetic association study in Brazilian patients // *PLoS One.* 2019. V. 14(8): e0221248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221248>
108. Duru K., Farrow S., Wang J.M. et al. Frequency of a deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme is increased in african-Americans with hypertension // *Am. J. Hypertens.* 1994. V. 7(8). P. 759–762. <https://doi.org/10.1093/ajh/7.8.759>
109. Stawiski E.W., Diwanji D., Suryamohan K. et al. Human ACE2 receptor polymorphisms predict SARS-CoV-2 susceptibility // *bioRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.024752>
110. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov // *BioRxiv.* 2020. Jan. 26. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
111. Poston J.T., Patel B.K., Davis A.M. Management of Critically Ill Adults with COVID-19 // *JAMA.* 2020. V. 323(18). P. 1839–1841. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4914>
112. Oppenheim J.J., Yang D. Alarmins: chemotactic activators of immune responses // *Curr. Opin. Immunol.* 2005. V. 17, № 4. P. 359–365. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2005.06.002>
113. Bushmanova G.M., Supotnitsky M.V. The COVID-19 pandemic is one of the components of the multicomponent pandemic of the 21st century // *J. Cardiovasc. Med. Cardiol.* 2020. V. 7(2). P. 195–200. <https://orcid.org/0000-0002-5012-5608>
114. Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Синдром «матового стекла» при оценке КТ-изображений органов грудной клетки в практике клинициста: патогенез, значение, дифференциальный диагноз // *Архивъ внутренней медицины.* 2018. Т. 8(3). С. 165–175. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175>
- Карнаушкина М.А., Аверьянов А.В., Лесняк В.Н. Ground glass opacities on CT of the chest in the practice of the clinician: pathogenesis, significance, differential diagnose. clinical observation // *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018. V. 8(3). P. 165–175. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-165-175> (In Russian).
115. Bushmanova G.M., Supotnitskiy M.V., Churin B.V. Primary chronic septic endocarditis as an alternative to acute rheumatic fever - the obligate component of the multicomponent noncyclic pandemic of the 21 st Century // *J. Cardiovasc. Med. Cardiol.* 2020. V. 7(3). P. 242–248. <https://dx.doi.org/10.17352/2455-2976.000146>
116. Бушманова Г.М., Зорина И.Г., Терлецкий А.В., Ахмерова Л.Т. «Новый» клинический феномен XX-XXI веков – первично-хронический септический эндокардит как аргумент против диагноза «ревматизм» // *Терапия.* 2020. Т. 2. С. 34–45. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.34-45>
- Bushmanova G.M., Zorina I.G., Terletskiy A.V., Akhmerova L.T. «New» clinical phenomenon of XX-XXI centuries – primary chronic septic endocarditis as an argument against the diagnosis of «rheumatism» // *Therapy.* 2020. V. 2. P. 34–45. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.34-45> (in Russian).
117. Karthik K., Senthilkumar T.M.A., Udhayavel S., Rajc G.D. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19 // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020. P. 1–6. <https://doi.org/10.1080/21645515.202>
118. Зайчук Т.А., Нечипуренко Ю.Д., Аджу-бей А.А. с соавт. Проблемы создания вакцин против бетакоронавирусов: антителозависимое усиление инфекции и вирус сендай как возможный вакцинный вектор // *Молекулярная биология.* 2020. Т. 54, № 6. P. 922–938. <https://dx.doi.org/10.31857/>

S0026898420060154

Zaichuk T.A., Nechipurenko Yu.D., Adjubey A.A. Problems of creating vaccines against beta-coronaviruses: antibody-dependent intensification of infection and Sendai virus as a possible vaccine vector // *Molecular Biology*. 2020. Vol. 54, No. 6. P. 922–938. <https://doi.org/10.31857/S0026898420060154> (in Russian)

119. Yip M.S., Leung N.H.L., Cheung C.Y. et al. Antibody-dependent infection of human macrophages by severe acute respiratory syndrome coronavirus // *Virology*. 2014. V. 11. 82 p. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-11-82>

120. Jaume M., Yip M.S., Cheung C.Y. et al. Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Antibodies Trigger Infection of Human Immune Cells via a pH- and Cysteine Protease-Independent FcR Pathway // *J. Virol.* 2011. V. 85, № 20. P. 10582–10597. <https://doi.org/10.1128/JVI.00671-11>

121. Gao W., Tamin A., Soloff A. et al. Effects of a SARS-associated coronavirus vaccine in monkeys // *Lancet*. 2003. V. 362(9399). P. 1895–1896. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14962-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14962-8)

122. Moore J.P., Klasse P.J. COVID-19 Vaccines: “Warp Speed” Needs Mind Melds, Not Warped Minds // *J. Virol.* 2020. V. 94(17). P. e01083-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01083-20>

123. Wang Q., Zhang L., Kuwahara K. et al. Immunodominant SARS Coronavirus Epitopes in Humans Elicited both Enhancing and Neutralizing Effects on Infection in Non-human Primates // *ACS Infect. Dis.* 2016. V. 2(5). P. 361–376. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00006>

124. Wec A.Z., Wrapp D., Herbert A.S. et al. Broad neutralization of SARS-related viruses by human

monoclonal antibodies // *Science*. 2020. V. 369(6504). P. 731–736. <https://doi.org/10.1126/science.abc7424>

125. Su S., Du L., Jiangcorresponding S. Learning from the past: development of safe and effective COVID-19 vaccines // *Nat. Rev. Microbiol.* 2020. 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00462-y>

126. Zhang B., Zhou X., Zhu C. et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19 // *Front. Mol. Biosci.* 2020. V. 7. 157. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2020.00157>

127. Tetro J.A. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? // *Microbes Infect.* 2020. V. 22(2). P. 72–73. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>

128. Monto A.S., Malosh R.E., Petrie J.G., Martin E.T. The doctrine of original antigenic sin: separating good from evil // *J. Infect. Dis.* 217. V. 215. P. 1782–1788. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix173>

129. Kim J.H., Skountzou I., Compans R., Jacob J. Original antigenic sin responses to influenza viruses // *J. Immunol.* 2009. V. 183. P. 3294–301. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900398>

130. Супотницкий М.В. Слепые пятна вакцинологии. М.: 2016.

Supotnitsky M.V. Blind spots of vaccinology. Moscow: 2006. (in Russian).

131. Zuo Y., Estes S., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19 // *Sci Transl Med.* 2020. eabd3876. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876>

132. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 // *Science*. 2020. V. 370, Is. 6515. eabd4585. <https://doi.org/10.1126/science.abd4585>

Об авторе

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации, 105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский переулок, д. 13.

Супотницкий Михаил Васильевич. Главный специалист, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.

Контактная информация: 27nc_1@mil.ru

Контактное лицо: Супотницкий Михаил Васильевич; 27nc_1@mil.ru

COVID-19 Pandemic as an Indicator of «Blank Spots» in Epidemiology and Infectious Pathology

M.V. Supotnitskiy

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation

The COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) pandemic revealed many «blank spots» in epidemiology at that very moment when humanity became confident that all epidemic disasters had remained in the distant past. The aim of this article is to study COVID-19 pandemic as an indicator of «blank spots» in epidemiology and infectious pathology. The article substantiates that the COVID-19 epidemic started much earlier than it was identified and recognized in China. The failure to establish the primary natural reservoir of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) among vertebrates suggests an expansion of searches for invertebrates. The reasons for the global spread of SARS-CoV-2 may be the presence of numerous unidentified primary and secondary natural foci of the virus among animals living close to humans, the high transmissibility of the virus and its presymptomatic transmission. High transmissibility of SARS-CoV-2 is possible because: the binding energy of S1 protein of the virus with its receptor ACE2 is higher than that of viruses of closely related species; the virus penetrates into the endosomes of the cells more efficiently; because of the work of the replication-transcription complex, which counteracts the innate protective response of cells. The presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, which has become the main reason for the pandemic spread of SARS-CoV-2, is a consequence of the late detection of the virus by the innate immune system. Infected individual becomes contagious first, and then the specific symptoms of the disease appear. It is suggested in the article, that the COVID-19 pandemic is not an independent event caused by the emergence of a «new virus» (like one more flu pandemic), but a manifestation of a more complex and dangerous phenomenon, i.e. a change of the phase of the centuries-old global pandemic cycle, when, due to the increase in the density of immunodeficient populations weakened by various pathologies (chronic diseases, accumulation of genetic defects, aging, etc.) and aggravated social problems, non-cyclic pandemics and cyclical low-contagious epidemics are replaced by cyclical ones caused by highly contagious pathogens. SARS-CoV-2 is not the last in these events. The severe clinical course of COVID-19 is caused by such poorly understood phenomena as «imbalance» of renin–angiotensin–aldosterone system, cytokine storm, septic course of the disease, the patient's genetic factors and immunopathology, developed during the infectious process (antibody-dependent enhancement of infection, antigenic imprinting, antiphospholipid syndrome and other factors). Filling these «blank spots» will catalyze a research revolution in epidemiology and infectious pathology.

Keywords: *Atypical pneumonia; coronavirus; interspecies transmission; pathogenesis; presymptomatic transmission; rennin–angiotensin–aldosterone system, RAAS; sepsis; COVID-19; SARS-CoV-2.*

For citation: *Supotnitskiy M.V. COVID-19 Pandemic as an Indicator of «Blank Spots» in Epidemiology and Infectious Pathology // Journal of NBC Protection Corps. 2019. V. 4. № 3. P. 338–373. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-338-373>*

Conflict of interest statement

The author declares that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

References

See P. 366–372

Author

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation.

Mikhail Vasilyevich Supotnitskiy. Senior Researcher. Chief Specialist. Candidate of Biological Sciences.

Contact information: 27nc_1@mil.ru

Contact person: Mikhail Vasilyevich Supotnitskiy; 27nc_1@mil.ru

Обеспечение эффективного функционирования измерителей мощности дозы на газоразрядных счетчиках в условиях арктической зоны

А.В. Васильев, Ю.А. Глухов, И.Ю. Кулагин, К.С. Абаева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт»
Министерства обороны Российской Федерации,
412918, Российская Федерация, г. Вольск-18, ул. Красная, д. 1

Поступила 12.07.2019 г.; исправленный вариант 11.06.2020 г.

Принята к публикации 20.09.2020 г.

Арктика является приоритетным направлением развития и обеспечения национальной безопасности Российской Федерации. В то же время богатства природными ресурсами Арктической зоны создают условия для военных конфликтов за обладание ими, в том числе с применением ядерного оружия. Современная система метрологического обеспечения войсковой дозиметрической аппаратуры не обеспечивает необходимой достоверности процедуры поверки и градуировки в условиях низких температур Арктической зоны. Цель работы – обеспечение эффективного функционирования измерителей мощности дозы на газоразрядных счетчиках в условиях Арктической зоны. Установлено, что причиной низкой достоверности показаний войсковых дозиметров может быть генерация ложных импульсов из-за снижения гасящей способности счетчика. Ложные импульсы могут появиться спустя некоторое время после завершения поверки. Показано, что для того, чтобы повысить достоверность измерений у приборов на газоразрядных счетчиках, необходимо вводить в их измерительную схему узел диагностики, позволяющий обнаруживать наличие ложных импульсов непосредственно во время измерения. Реализация полученных результатов позволит повысить надежность дозиметрической аппаратуры, построенной на газоразрядных счетчиках, в том числе и в условиях Крайнего Севера, а также обеспечит большую сохранность ее метрологических характеристик. В перспективе целесообразно провести исследование по переводу дозиметрической аппаратуры на электронное управление газоразрядными счетчиками с целью оценки повышения долговечности счетчиков и снижения затрат на их производство.

Ключевые слова: воздействие низких температур; газоразрядный счетчик; двойные лавины; диагностика счетчика; ионизирующее излучение; погрешность измерения.

Библиографическое описание: Васильев А.В., Глухов Ю.А., Кулагин И.Ю., Абаева К.С. Обеспечение эффективного функционирования измерителей мощности дозы на газоразрядных счетчиках в условиях Арктической зоны // Вестник войск РХБ защиты. 2020. Т. 4. № 3. С. 374–383. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-374-383>

В стратегии развития Арктической зоны России указывается, что «Обеспечение военной безопасности, защиты и охраны государственной границы Российской Федерации

в Арктике является приоритетным направлением развития этого региона государства и обеспечения национальной безопасности...»¹. Нельзя полностью исключить возникновение

¹ Стратегия развития Арктической зоны Российской Федерации и обеспечение национальной безопасности на период до 2020 года. Утв. Президентом Российской Федерации 3 февраля 2013 года. URL: <http://docs.cntd.ru/document/499002465> (дата обращения: 12.08.2018).



Рисунок 1 – Газоразрядные счетчики Гейгера-Мюллера, исследованные в процессе работы (здесь и далее фотография и схемы авторов)



Рисунок 2 – Стенд для испытания газоразрядных счетчиков

вооруженного конфликта, при котором применение ядерного оружия противником возможно в следующих случаях: невозможности добиться поставленных целей агрессии с помощью обычных средств; вскрытия подготовки к применению ядерного оружия противоборствующей стороной первой, а также угрозы разгрома группировки войск, участвующей во вторжении [1–3]. Степень совершенства средств измерения ионизирующих излучений и других обеспечивающих устройств, приспособленных их к работе в экстремальных условиях в значительной мере определяют эффективность радиационной разведки в целом. Из опыта эксплуатации дозиметрической аппаратуры известно, что наиболее критичным элементом при использовании приборов в зимних условиях является газоразрядный счетчик Гейгера-Мюллера [4–9].

Цель работы – обеспечение эффективного функционирования измерителей мощности дозы на газоразрядных счетчиках в условиях Арктической зоны.

Материалы и методы

В эксперименте использовано порядка 600 газоразрядных счетчиков типов СТС-5 и СБМ-20 разных годов выпуска, контрольный препарат бета-излучения на основе радионуклида $Sr^{90} + I^{90}$, персональный компьютер и специально разработанный измерительный стенд. Счетчики, находясь под облучением от бета-препарата, генерируют электрические сигналы, частота которых непрерывно регистрируется в процессе испытаний. По окончании эксперимента осуществляется статистическая обработка полученных результатов².

Основным исследуемым параметром явилось сохранение чувствительности счетчиков при воздействии таких факторов, как длительное время непрерывной работы и низкие температуры (рисунок 1).

В связи с необходимостью проведения массовых и продолжительных во времени измерений был разработан специальный стенд (рисунок 2), позволяющий одновременно испытывать до 8 счетчиков в автоматическом режиме. Вся измерительная информация поступает на персональный компьютер и подвергается статической обработке.

Устройство состоит из платы с парными контактными разъемами, позволяющими осуществлять подключение до 8 счетчиков типа СБМ-20 или СТС-5, компактно расположенными в одной плоскости. Плата со счетчиками устанавливается вертикально на заданном расстоянии от источника ионизирующего излучения, обеспечивая тем самым одинаковые условия облучения для всех счетчиков.

Необходимое высокое напряжение 400 В для питания газоразрядных счетчиков снимается с преобразователя напряжения, выполненного на блокинг-генераторе. Сигналы с каждого счетчика обрабатываются отдельными измерительными каналами и через блок сопряжения поступают на персональную ЭВМ. Структурная схема сопряжения отдельных блоков испытательного стенда представлена на рисунке 3.

Использование предварительного пересчета срабатываний при высокой скорости счета делает возможным практически полностью исключить наложение импульсов от различных счетчиков, что позволяет использовать

² Приборы дозиметрические для измерения экспозиционной дозы, поглощенной дозы и мощности поглощенной дозы в воздухе гамма-излучения. Методика поверки: МИ 1788-87 ГСИ. Л., 1987. 30 с.

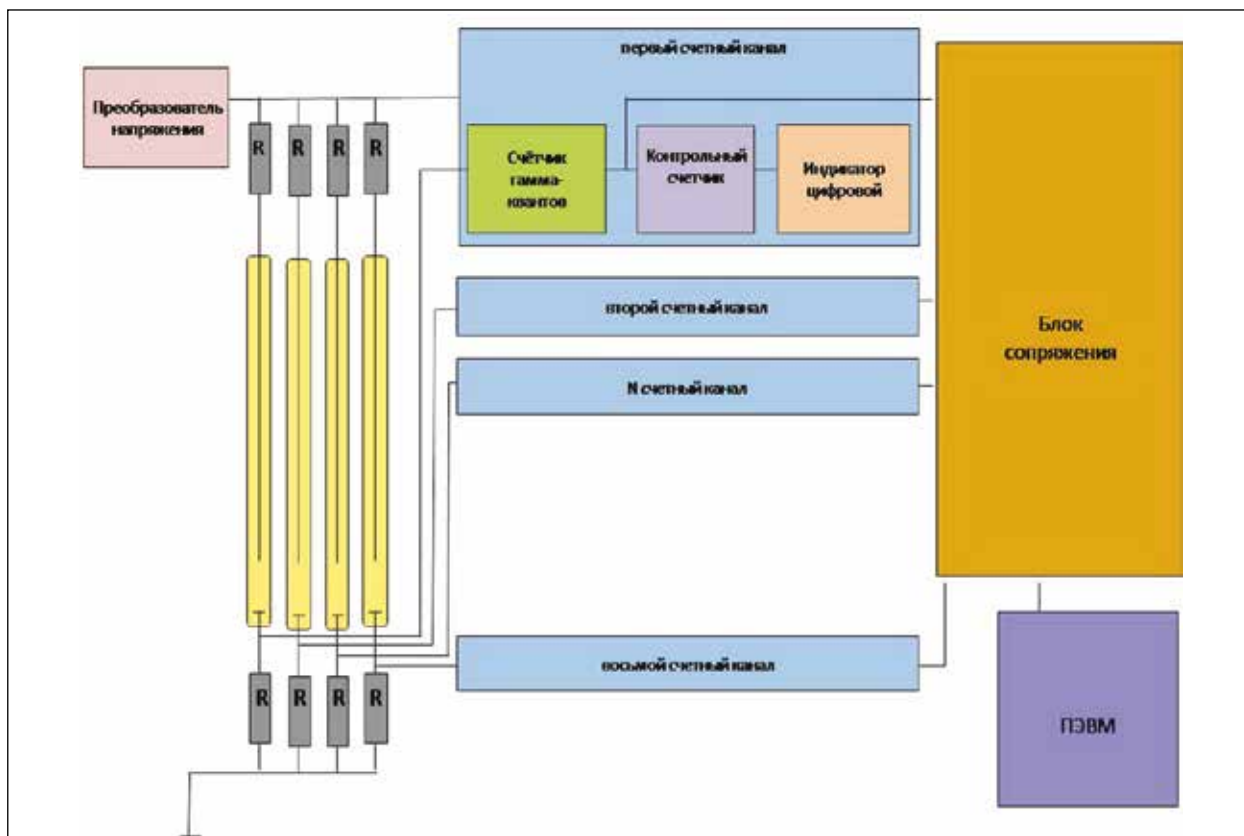


Рисунок 3 – Структурная схема сопряжения блоков испытательного стенда

обычные интерфейсы подключения к ПЭВМ и осуществлять при этом набор достаточно большой статистики без перегрузки каналов передачи данных.

Основная характеристика, которая регистрируется и контролируется разработанным устройством, это относительная чувствительность счетчика. Значение чувствительности вычисляется после каждой серии набранных импульсов с помощью специально разработанной программы. Пример электронной таблицы с данными, экспортированными из файла, созданного управляющей программой, приведен на рисунке 4.

Окончательная обработка данных заключается в построении графиков, иллюстрирующих изменение чувствительности счетчиков в течение всего времени эксперимента.

Таким образом, автоматизация управления экспериментом посредством управляющей программы позволяет провести исследование чувствительности большого количества газоразрядных счетчиков в условиях длительного времени непрерывной работы для определения степени их стабильности и надежности.

Результаты и обсуждение

Газоразрядные счетчики работают в импульсном режиме, т.е. при регистрации каж-

дого гамма-кванта или ионизирующей частицы вырабатывается электрический сигнал, который поступает на измерительную схему прибора. По средней частоте следования сигналов в течение определенного интервала времени рассчитывается значение мощности дозы. Одной из основных величин, определяющих эту частоту, является чувствительность счетчика, характеризующая отношение скорости счета к мощности дозы. Важнейшим условием достоверности проводимых измерений и обеспечения требуемой погрешности является сохранение чувствительности счетчика в нормированных пределах в течение назначенного срока, определенного техническими условиями эксплуатации прибора. Этот интервал времени определяет также и периодичность обязательной поверки дозиметрического прибора [10].

Исходя из принципа работы газоразрядного счетчика [11], можно сделать вывод, что при однократном срабатывании при регистрации каждого гамма-кванта чувствительность счетчика должна оставаться постоянной на протяжении всего срока эксплуатации прибора. Это обусловлено тем, что вероятность возникновения ионизации в чувствительном объеме счетчика зависит от физических характеристик его корпуса и используемых выравни-

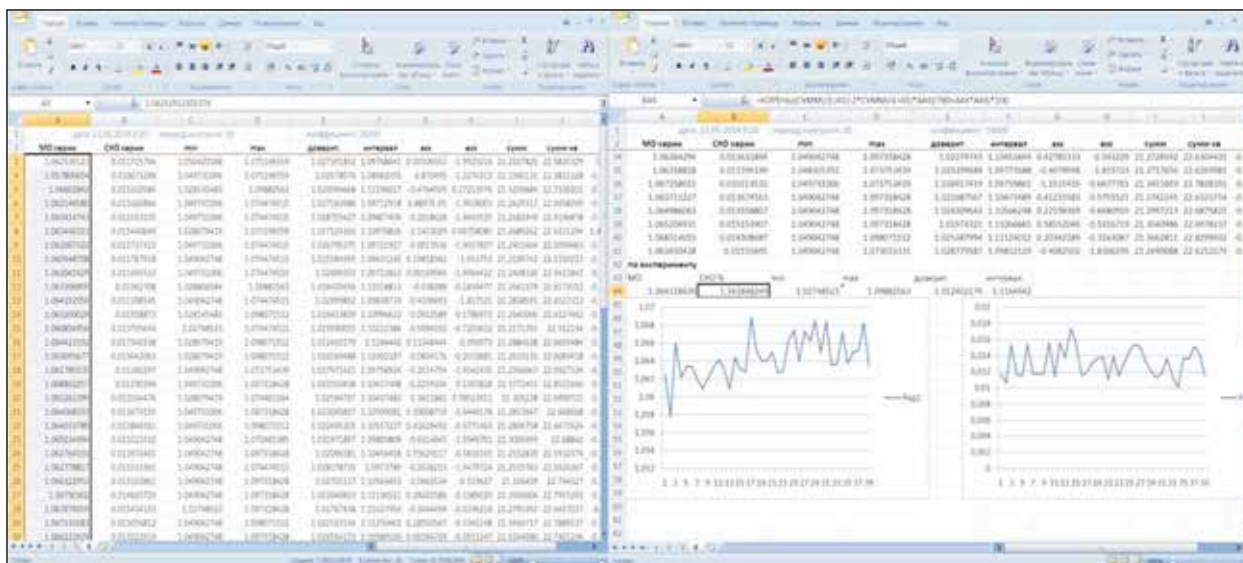


Рисунок 4 – Пример электронной таблицы с данными, экспортированными из файла, созданного управляющей программой

вающих фильтров, которые, в свою очередь, не претерпевают каких-либо заметных изменений во времени.

Испытанию подверглись 150 счетчиков типа СТС-5 и 450 счетчиков СБМ-20. В результате испытаний было показано, что чувствительность большинства счетчиков после нескольких десятков лет сохранилась в норме. Различия в чувствительности счетчиков двух исследованных типов и разных годов выпуска не превышало $\pm 5\%$.

Однако у 10 % исследуемых счетчиков чувствительность отличалась от среднего значения на недопустимо большую величину. Было также обнаружено, что у таких счетчиков частота импульсов со временем может увеличиваться. Отсюда следует немаловажный вывод.

Если дозиметрический прибор, в котором находится нестабильный счетчик, поверить установленным порядком, то после нескольких минут работы погрешность измерения может возрасти до сотен процентов.

Таким образом, существующая система метрологического обеспечения войсковых измерителей мощности дозы не обеспечивает необходимой достоверности проведения радиационной разведки³.

Для более детального изучения данной проблемы счетчики с выявленными отклонениями были исследованы с использованием цифрового запоминающего осциллографа. Была создана типовая схема включения газоразрядного счетчика со стандартным нагру-

зочным резистором, имеющим сопротивление в 5 МОм. При изучении формы электрических импульсов, возникающих на аноде счетчика, было обнаружено, что причиной повышения числа отсчетов являются ложные импульсы, периодически возникающие после регистрации гамма-кванта. Характерные осциллограммы, снятые с неисправных счетчиков, представлены на рисунке 5.

Анализ представленных осциллограмм показывает, что общей закономерности появления двойных или многократных лавин не существует.

У некоторых счетчиков (рисунок 5а, 5б) повторный разряд может возникнуть сразу же после того, как напряжение на счетчике после первого срабатывания восстановится до уровня начала счета. У других (рисунок 5в, 5г) повторные срабатывания могут происходить после полного восстановления напряжения на аноде. Утверждение о том, что в этих случаях повторный импульс является ложным, а не вызван регистрацией второго гамма-кванта, основывается на том, что аналогичные события наблюдаются на порядок чаще, чем у нормальных счетчиков, а также намного более той величины, которая возможна при наблюдении за событиями, подчиняющимися закону распределения Пуассона.

Так, например, у счетчиков с нормальной чувствительностью повторное срабатывание наблюдалось не более одного раза при регистрации 1000 гамма-квантов от фонового излучения. У счетчиков же с повышенной частотой

³ Приборы дозиметрические для измерения экспозиционной дозы, поглощенной дозы и мощности поглощенной дозы в воздухе гамма-излучения. Методика поверки: МИ 1788-87 ГСИ. Л., 1987. 30 с.

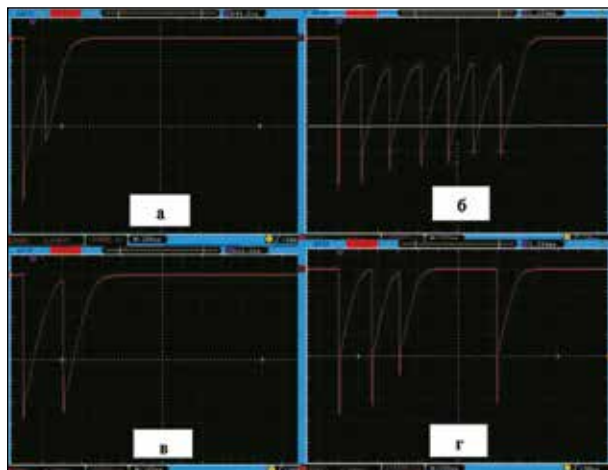


Рисунок 5 – Осциллограммы сигналов газоразрядных счетчиков с аномальной чувствительностью

- а** – появление вторичного импульса после достижения напряжения начала счета;
б – появление многократных лавин после достижения напряжения начала счета;
в – появление вторичного импульса сразу же после полного восстановления напряжения;
г – появление вторичных импульсов как сразу же после полного восстановления напряжения, так и после некоторой задержки во времени

импульсов повторные срабатывания при тех же условиях наблюдались до 100 раз и более. Этот факт однозначно указывает на наличие эффекта двойных или многократных лавин.

Дальнейшие исследования были направлены на более подробное изучение причин возникновения двойных лавин. Как известно из теории развития электрического разряда в газовой среде, между электродами счетчика после регистрации гамма-кванта происходит процесс, который можно условно разделить на два этапа [12].

Вначале, после возникновения первичной ионизации внутри чувствительного объема счетчика происходит лавинообразное увеличение количества свободных зарядов обоих знаков, которое вызвано высокой напряженностью электрического поля между электродами счетчика. Эти заряды, в свою очередь, обуславливают ток разряда и формируют передний фронт импульса длительностью порядка 1–2 мкс.

По расчетам, пиковое значение этого тока может составлять единицы миллиампер. В результате разряда напряжение на аноде счетчика резко уменьшается, вызывая соответствующее уменьшение и тока разряда. Следует заметить, что первоначальный большой ток разряда обусловлен не величиной нагрузочного сопротивления, а электрическим зарядом, накопленным на межэлектродной

емкости самого счетчика, который, в свою очередь, определяется величиной питающего напряжения (400 вольт) и электрической емкостью счетчика (порядка 10 пФ).

За интервал времени 1–2 мкс эта емкость разряжается до напряжения порядка 200 В. Амплитуда сформированного импульса в этом случае составит также 200 В.

После завершения лавинообразных процессов в момент минимального напряжения на счетчике его внутренний ток определяется током подпитки или током нагрузочного сопротивления. В несамогасящихся счетчиках первых модификаций газовый разряд мог поддерживаться бесконечно долго после первого срабатывания. Поэтому для прекращения разряда необходимо было снижать межэлектродный ток, используя большие нагрузочные сопротивления. Это приводило к тому, что после прекращения разряда существенно увеличивалось время восстановления рабочего напряжения на счетчике. Этот интервал называется «мертвым временем», так как гамма-кванты, попадающие в этот период, не регистрируются. Чем больше величина «мертвого времени», тем больше происходит просчетов гамма-квантов. Еще в большей степени это сказывается при больших мощностях доз. Таким образом, большое «мертвое время» является фактором, ограничивающим верхнюю границу диапазона измеряемых мощностей доз.

В газовом наполнении современных счетчиков присутствует специальная добавка, которая способствует гашению остаточного разряда и поэтому для подключения счетчика к высокому напряжению можно использовать относительно малое сопротивление порядка 5 МОм. Сравнительная оценка «малое» здесь вполне уместна, так как токи, наблюдаемые при заряде счетчика, исчисляются микроамперами. Время заряда счетчика – следовательно, и «мертвое время», в этом случае может составить от 50 до 100 мкс. При этом динамический диапазон измеряемых мощностей доз достигает четырех порядков.

В результате проведенных исследований различных электрофизических характеристик газоразрядных счетчиков было установлено, что способность к гашению той или иной величины тока у отдельных экземпляров одного типа счетчиков может существенно различаться. Это было обнаружено при подключении нагрузочных резисторов с сопротивлением меньше, чем стандартное значение в 5 МОм.

При снижении сопротивления наблюдалась общая тенденция, заключающаяся в повышении вероятности возникновения кратковременных сплошных разрядов (серии импульсов как на рисунке 5б) вплоть до появления непре-

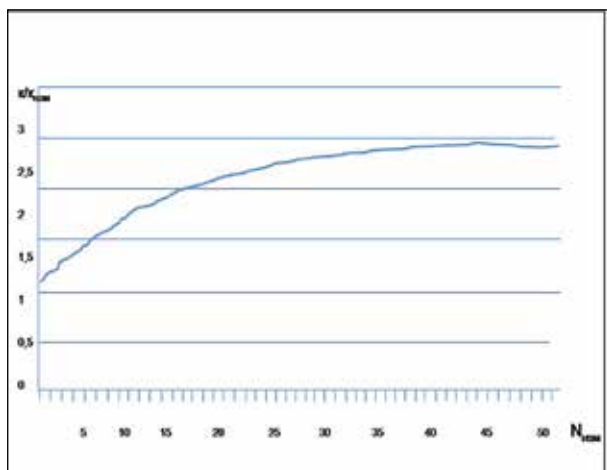


Рисунок 6 – График счетной характеристики счетчика с уменьшающейся гасящей способностью

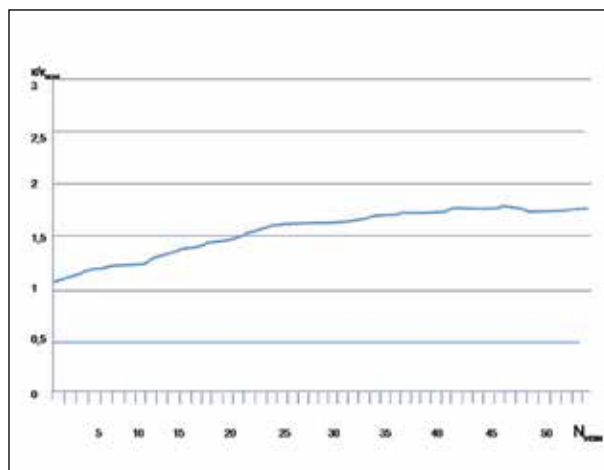


Рисунок 7 – Изменение скорости счета под воздействием низкой температуры

ровного постоянного тока, аналогичного току газоразрядной лампы.

Различие счетчиков заключалось в том, что такие эффекты наблюдались у разных счетчиков при разных значениях нагрузочного сопротивления. Анализ проведенных измерений показал, что счетчики, имеющие аномальные отклонения по чувствительности, т.е. предрасположенные к генерации ложных импульсов, отличаются от нормы еще и тем, что при уменьшении нагрузочного сопротивления быстрее начинают переходить в режим сплошных разрядов. Другими словами, гасящая способность у этих счетчиков несколько уменьшена.

Отсюда следует важный вывод. Важнейшей характеристикой счетчика, обуславливающей его правильное функционирование, является сохранение в процессе эксплуатации способности, заключающейся в полном гашении остаточного тока разряда без возникновения повторных лавин. Для количественной оценки гасящей способности можно использовать либо величину внутреннего тока, которую может погасить счетчик, либо наименьшую величину нагрузочного сопротивления, которое не вызывает возникновения двойных лавин.

При наблюдении за счетчиками, работающими в поле излучения, было обнаружено также, что указанная гасящая способность может заметным образом уменьшиться с течением времени. Поэтому отдельные экземпляры счетчиков на испытательном стенде в первые минуты работы могут показывать чувствительность или скорость счета, практически укладывающуюся в допустимую погрешность, а затем, постепенно, в течение первого часа ра-

боты, их скорость счета при постоянной мощности дозы возрастает до 2–3 раз по сравнению с первоначальной.

График счетной характеристики такого счетчика приведен на рисунке 6.

Самым проблемным является то, что дозиметрический прибор с таким счетчиком во время процедуры поверки может показывать себя «нормальным» или почти «нормальным»⁴. Небольшое отклонение кажущейся чувствительности может быть компенсировано при градуировке. Однако через несколько минут работы такой прибор может выдавать недостоверные показания. Как уже было отмечено выше, уменьшение гасящей способности счетчика может быть вызвано самим фактом нахождения счетчика во включенном состоянии.

Если оперировать понятием «пограничное значение гасящей способности», то становится также понятным такое общеизвестное явление, как «наклон плато счетной характеристики» [13].

При увеличении питающего напряжения происходит увеличение остаточного тока на завершающем этапе развития лавины. Если гасящая способность счетчика имеет «запас прочности», то ничего особенного в этом случае не произойдет. Ложные разряды не образуются и чувствительность сохранится неизменной. Однако, если гасящая способность имеет пограничное значение, то повышение напряжения питания, приводящее к повышению остаточного тока, также будет способствовать увеличению вероятности возникновения двойных лавин. При этом будет наблюдаться увеличение скорости счета, называемое в ли-

⁴ Приборы дозиметрические для измерения экспозиционной дозы, поглощенной дозы и мощности поглощенной дозы в воздухе гамма-излучения. Методика поверки: МИ 1788-87 ГСИ. Л., 1987. 30 с.

температуре «наклоном плато» счетной характеристики [13]. На некоторых предприятиях промышленности входной контроль счетчиков осуществляют именно на предмет наличия или отсутствия «наклона плато». К недостаткам такой проверки следует отнести то, что за относительно короткое время испытаний счетчик может показать удовлетворительную гасящую способность и не дать заметного количества ложных импульсов. Наклон плато при этом будет находиться в пределах нормы. Однако это никак не гарантирует, что в дальнейшем у такого счетчика ложные лавины не появятся и погрешность прибора после поверки не превысит допустимых пределов.

Установив причину повышенной погрешности при нормальных температурах, дальнейшие исследования мы направили на изучение влияния на счетчик низких температур. Если допустить, что идеальный счетчик вырабатывает один импульс при регистрации одного гамма-кванта, то изменение температуры никак не приведет к изменению его чувствительности. Это обусловлено тем, что вероятность взаимодействия гамма-квантов со стенкой счетчика не зависит от температуры. Отсюда следует, что возможную зависимость характеристик счетчика от температуры следует искать со стороны газовой компоненты, то есть гасящей способности и, соответственно, ложных импульсов.

Справедливо предположить, что если у счетчика имеется достаточный «запас прочности» по току гашения, то понижение температуры не вызовет появления ложных импульсов. Поэтому для обнаружения факта влияния низких температур на счетчик были подобраны счетчики с граничным значением гасящей способности, но, в то же время, прошедшие испытания при нормальной температуре.

После этого стенд с закрепленным на нем радиоактивным препаратом (источник $\text{Sr}^{90} + \text{Y}^{90}$) во включенном состоянии был подвержен воздействию температуры минус 40 °С. Полученные результаты измерения скорости счета представлены на рисунке 7.

Из графика видно, что у испытуемого счетчика наблюдается явное снижение гасящей способности с понижением температуры, которое приводит к существенному увеличению количества ложных импульсов и, соответственно, увеличению общей скорости счета.

Кроме данных счетчиков, на стенде были включены еще два контрольных счетчика, имеющие достаточный «запас прочности» по току гашения. Как и предполагалось ранее, скорость счета у них при воздействии низкой температуры не изменилась.

Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что основной причиной появления у прибора на газоразрядном счетчике большой погрешности является недостаточная гасящая способность, приводящая к генерации ложных импульсов.

Немаловажным фактом, кроме этого, является то, что вышеназванная способность может спонтанно измениться в некоторых пределах или может быть подвержена воздействию внешних факторов, например, такого, как воздействие отрицательных температур.

Из вышесказанного следует, что для повышения достоверности проводимых радиационных измерений надо контролировать факт отсутствия повторных лавин непосредственно во время самих измерений. В противном случае погрешность измерений будет не нормирована, а прибор можно будет использовать только лишь в качестве индикаторного средства.

Для оценки сохранения метрологических характеристик можно использовать схему, позволяющую обнаруживать двойные или многократные лавины.

Повторные лавины возникают практически сразу же после завершения первичного импульса от зарегистрированного гамма-кванта. Следовательно, используя дополнительный счетный канал, который суммирует такие события, можно установить факт наличия двойных лавин [14].

В принципе, существует вероятность прихода вторичного гамма-кванта после восстановления напряжения на счетчике при регистрации первого, однако такие события довольно редки и их частота определяется строгими вероятностными законами, позволяющими точно ее рассчитать. Все, что получено свыше расчетного значения, можно будет классифицировать как ложные импульсы. Счетчики с обнаруженным эффектом двойных лавин следует однозначно отбраковывать и заменять на исправные.

Подтверждением правильности сделанных выводов может служить тот факт, что к такому же выводу пришли специалисты КНР [15]. Однако ими предложено более радикальное техническое решение по борьбе с ложными импульсами газоразрядного счетчика. Так как вышеупомянутая гасящая способность счетчика, которая является «слабым звеном», обеспечивается специальной компонентой, входящей в газовое наполнение счетчика, предложено исключить ее полностью, а функцию гашения лавины осуществлять с помощью электроники, что в настоящее время, скорее всего, технически реализуемо. Такая мера может позволить упростить производство самих счетчиков, продлить срок их службы и, самое главное, исключить саму ве-

роятность возникновения ложных лавин, что, в свою очередь, обеспечивает независимость метрологических характеристик счетчика от длительности эксплуатации и воздействия низких температур. Кроме этого, «мертвое время» счетчика становится контролируемым и определяется настройками управляющей электронной схемы. Это позволит учитывать «мертвое время» при обработке результатов измерения и повысить точность измерения при больших мощностях доз.

Выводы

1. Показано, что основной причиной возникновения больших погрешностей у дозиметрических приборов на газоразрядных счетчиках является генерация ложных импульсов из-за снижения гасящей способности счетчика. Современная система метрологического обеспечения войсковой дозиметрической аппаратуры не обеспечивает необходимой достоверности процедуры поверки и градуировки. Причиной являются ложные импульсы, которые могут появиться спустя некоторое время после завершения поверки.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Список источников

1. Геополитические интересы государств в Арктике / Сб. под ред. В.П. Коваля и Д.Н. Лыжина // Коваль В.П. Морская геополитика в контексте XXI века. СПб.: 2013. С. 129–141.
2. Назаренко А. Военная активность зарубежных стран в Арктическом регионе // Зарубежное военное обозрение. 2018. № 8. С. 11–17.
3. Светов И. Арктика – регион столкновения интересов зарубежных стран. // Зарубежное военное обозрение. 2016. № 5. С. 3–11.
4. Pandey S. Role of Geiger-Muller counter in modern physics // J. Pure Appl. Industr. Physics. 2017. V. 5(7). P. 192–196.
5. Патент JP2015194454, Япония (2015) (in Russian).
6. Патент JP2015194454, Япония (2015).
7. Патент JP2014055817, Япония (2014).
8. Патент JP2016020886, Япония (2015).
9. Патент JP2016020886, Япония (2014).
10. Патент JP2018146316, Япония (2018).
11. Патент JP2018146316, Япония (2017).
12. Патент RU0002674119, Российская Федерация (2018) (in Russian).
13. Патент RU0002674119, The Russian Federation (2018).
14. Артемьева И.В., Засадыч Ю.Б., Малышев Е.К. Газоразрядные счетчики Гейгера-Мюллера для атомной техники // Атомная энергия за рубежом. 1988. № 9. С. 11–17.
15. Artemieva I.V., Zasadych Yu.B., Malyshev E.K. Geiger Muller counters for the atomics // Foreign Atomic Energy. 1988. № 9. P. 11–17 (in Russian).

11. Малышев Е.К., Засадыч Ю.Б., Стабровский С.А. Газоразрядные детекторы для контроля ядерных реакторов. М.: Энергоатомиздат, 1991. 160 с.

Malyshev E.K., Zasadych Yu.B., Stabrovskiy S.A. Gas-discharge detectors for the nuclear reactors monitoring. Moscow: Energoatomizdat, 1991. 160 p. (in Russian).

12. Актон Д.Р. Газоразрядные приборы с холодным катодом М.: Энергия, 1965. 320 с.

Akton D.R. Gas-discharge devices with the field-emission cathode. Moscow: Energy, 1965. 320 p.

(in Russian).

13. Калашникова Д.И., Козодаев М.С. Детекторы элементарных частиц: учебное пособие. М.: Наука, 1966. 407 с.

Kalashnikova D.I. Fundamental particles detectors: tutorial. Moscow: Nauka, 1966. 407 p. (in Russian).

14. Патент 2685045, Российская Федерация (2019).

Patent № 2610502, Russian Federation (2019).

15. Патент CN204405851, Китай (2015).

Patent CN204405851, China (2015).

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт» Министерства обороны Российской Федерации, 412918, Российская Федерация, г. Вольск-18 Саратовской обл., ул. Краснознаменная, д. 1.

Васильев Алексей Вениаминович. Начальник отдела, канд. техн. наук, доцент.

Глухов Юрий Александрович. Старший научный сотрудник, канд. техн. наук.

Кулагин Иван Юрьевич. Научный сотрудник.

Абаева Ксения Сергеевна. Младший научный сотрудник.

Контактная информация для всех авторов: 33cnii-fes@mil.ru

Контактное лицо: Глухов Юрий Александрович; 33cnii-fes@mil.ru

Ensuring Effective Functioning of Gas-Discharge Counters, Used in the Military Dose Rate Meters, in the Arctic Zone

A.V. Vasiliev, Yu.A. Glukhov, I.Y. Kulagin, K.S. Abaeva

Federal State Budgetary Institution «The 33 Central Research Test Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Krasnoznamennaya Street 1, Volsk-18, Saratov region 412918, Russian Federation

The Arctic zone is a priority area for the development and for ensuring the national security of the Russian Federation. At the same time, the region's rich natural resources create conditions for military conflicts and armed struggle of states for possession of these resources. Such conflicts might culminate with an exchange of nuclear strikes. The modern system of metrological support of military dosimetry equipment does not provide the necessary reliability of the verification and calibration procedure under low temperatures in the Arctic zone. The aim of this work is to ensure the effective functioning of gas-discharge counters, used in the military dose rate meters, in the Arctic Zone. It is established, that the reason for the low reliability of readings of military dosimeters can be the generation of false pulses due to a decrease in the suppressing ability of the counter. False impulses may appear soon after the completion of the verification. It is shown in the article, that in order to increase the reliability of measurements for devices on gas-discharge counters, it is necessary to introduce a diagnostic unit into their measuring circuit, which makes it possible to detect the presence of false pulses directly during the measurement. The implementation of the results obtained will increase the reliability of dosimetry equipment in the Far North and will also ensure greater safety of its metrological characteristics. In future, there are good reasons to conduct a study on transfer of dosimetry equipment to electronic control of gas-discharge counters in order to assess the increase in the durability of the counters and reduce the cost of their production.

Keywords: low temperature effect; gas-discharge counter; double avalanches; counter diagnostics; ionizing radiation; measurement uncertainty.

For citation: Vasiliev A.V., Glukhov Yu.A., Kulagin I.Y., Abaeva K.S. Ensuring Effective Functioning of Gas-Discharge Counters, Used in the Military Dose Rate Meters, in the Arctic Zone // Journal of NBC Protection Corps. 2020. V. 4. № 3. P. 374–383. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-374-383>

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

References

See P. 381–382.

Authors

Federal State Budgetary Establishment «33 Central Scientific Research Test Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, 1 Krasnoznamennaya Street, Volsk-18, Saratov Region 412918, Russian Federation.

Aleksey Veniaminovich Vasiliev. Chief of the Department, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor.

Yuri Alexandrovich Glukhov. Senior Researcher, Candidate of Technical Sciences.

Ivan Yurievich Kulagin. Researcher.

Kseniya Sergeevna Abaeva. Junior Researcher.

Contact information for all authors: 33cnii-fes@mil.ru

Contact person: Grigory Vladimirovich Skoblikov; 33cnii-fes@mil.ru

Первый опыт оперативных групп специальной обработки в условиях распространения COVID-19 в Москве и Московской области

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

УДК 614.7+613.6

<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-384-391>

В.Г. Михайлов, М.П. Шабельников, А.В. Терновой, К.К. Стяжкин

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации,
105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский переулок, д. 13

Поступила 27.07.2020 г. Принята к публикации 20.09.2020 г.

В связи со сложной эпидемической обстановкой в России, вызванной распространением новой коронавирусной инфекции, специалисты войск РХБ защиты ВС РФ были привлечены к обеззараживанию объектов и техники во всех регионах страны. Цель работы – обобщить опыт действий оперативных групп специальной обработки войск РХБ защиты в условиях распространения COVID-19 в Москве и Московской области. Оперативные группы для данного региона формировались на базе федерального государственного бюджетного учреждения «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации (27 НЦ МО РФ, Москва), имеющего большой опыт выполнения специальных задач по проведению радиационного, химического и биологического обследования и контроля различных объектов. В основной состав групп включались специалисты, имеющие высшее профессиональное образование, опыт научно-исследовательских работ в области радиационной, химической и биологической защиты. За период с 30 марта по 28 июня 2020 г. оперативными группами специальной обработки были проведены мероприятия по дезинфекции объектов, расположенных на территории г. Москвы и Московской области более чем по 120 адресам. Общая площадь обработанных поверхностей составила более 550 тыс. м². Профилактическую и заключительную дезинфекции проводили для 13491 единиц автомобильной техники, 67 пассажирских вагонов, предназначенных для перевозки личного состава в пункты постоянной дислокации, 18 воздушных судов ИЛ-76 ВКС России, а также техники обеспечения полетов. Накопленный опыт в выполнении мероприятий по дезинфекции в условиях распространения COVID-19 показал, что существует необходимость совершенствования средств РХБ защиты и дезинфицирующих растворов. Организованные и проведенные мероприятия по дезинфекции силами оперативных групп специальной обработки показали свою высокую эффективность. За весь период выполнения задач по дезинфекции в эпидемических очагах случаев заражения SARS-CoV-2 личного состава оперативных групп не допущено.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; дезинфекция; инфекция; коронавирус; Министерство обороны; оперативная группа; пандемия; профилактика; спецобработка; эпидемия.

Библиографическое описание: Михайлов В.Г., Шабельников М.П., Терновой А.В., Стяжкин К.К. Первый опыт оперативных групп специальной обработки в условиях распространения COVID-19 в Москве и Московской области // Вестник войск РХБ защиты. 2020. Т. 4. № 3. С. 384–391. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-384-391>

В связи со сложной эпидемической обстановкой в стране по поручению Верховного Главнокомандующего Вооруженными Силами Российской Федерации В.В. Путина Министром обороны Рос-

сийской Федерации генералом армии С.К. Шойгу были даны указания о привлечении войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации (далее – войска



Рисунок 1 – Тренировка оперативных групп специальной обработки (фотографии авторов)

РХБ защиты) к борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции.

Специалисты войск РХБ защиты были привлечены к обеззараживанию объектов и техники во всех регионах страны. Основная задача сформированных подразделений и специальных групп заключалась в проведении профилактической и заключительной дезинфекции внутренних помещений зданий и сооружений различного предназначения, железнодорожных составов и станций метро, авиационной техники, автотранспорта, различных предметов обихода.

Цель работы – обобщить опыт действий оперативных групп специальной обработки войск РХБ защиты в условиях распространения COVID-19 в Москве и Московской области.

Оперативные группы формировались на базе федерального государственного бюджетного учреждения «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации (27 НЦ МО РФ, Москва), имеющего большой опыт выполнения специальных задач по проведению радиационного, химического и биологического обследования и контроля различных объектов. В связи с возникновением чрезвычайной ситуации в Москве и Московской области, вызванной эпидемией COVID-19¹, на базе этого центра с 27 марта 2020 г. по 28 июня 2020 г. формировались оперативные группы специальной обработки для дезинфекционных мероприятий. Период выполнения задач по специальной обработке (дезинфекции) был разбит на равные недельные микроциклы. Контрольной точкой отсчета принята дата – 30 марта 2020 г.

Группы формировались с учетом ранее полученного опыта работ мобильных диагно-

стических групп (далее – МДГ) на курильском острове Матуа [1], территории Крыма, на правительственных объектах г. Владивостока, других объектах и территориях [2]. Деятельность таких групп регулируется установочными документами, регламентирующими организацию подготовки и выполнения задач в отрыве от пункта постоянной дислокации.

В основной состав групп включались специалисты, имеющие высшее профессиональное образование, опыт научно-исследовательских работ в области радиационной, химической и биологической защиты. Для выполнения текущих задач по дезинфекции специализированные группы были укомплектованы автотранспортом, техническими средствами обработки, средствами индивидуальной защиты, одноразовыми защитными костюмами и перчатками, защитными масками, очками и щитками для лица, влагонепроницаемыми мешками для отходов. В работе использовались как табельные средства войск РХБ защиты, так и другие средства, предназначенные для дезинфекционных работ. Перед выполнением задания группы проходили дополнительную подготовку по специальной программе (рисунок 1).

Номенклатура и количество технических средств специальной обработки, СИЗ кожи и органов дыхания, дезинфицирующих растворов, рассчитывались для каждой группы, исходя из ее задач, численного состава и объема выполняемых работ. Специализированные группы по опыту МДГ находились в постоянной готовности к убытию в очаг биологического заражения. Поддержание в постоянной готовности к выполнению специальных задач достигалось следующими мероприятиями (рисунок 2):

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О новой коронавирусной инфекции. URL: https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php (дата обращения: 01.06.2020)



Рисунок 2 – Поддержание МДГ в постоянной готовности к выполнению специальных задач (фотографии авторов)

- теоретической подготовкой по устройству и работе с техническими средствами дезинфекции, порядку приготовления дезинфицирующих растворов, соблюдению техники безопасности, особенностям применения тех или иных дезинфицирующих растворов в зависимости от обрабатываемой поверхности, нормам расхода;

- тренировками по действиям в зоне заражения, применению средств защиты и средств специальной обработки;

- мониторингом состояния текущего уровня инфекционной заболеваемости COVID-19 на территории Московского гарнизона;

- изучением медико-географических особенностей территории Московского гарнизона по новой коронавирусной инфекции COVID-19;

- постоянным учетом и умелым использованием морально-психологического фактора;

- твердым и непрерывным управлением.

За период с 30 марта по 28 июня 2020 г. оперативными группами специальной обработки были проведены мероприятия по дезинфекции объектов, расположенных на территории г. Москвы и Московской области более чем по 120 адресам. На рисунке 3 представлены районы выполнения задач по дезинфекции объектов.

Оперативными группами специальной обработки проводилась ежедневная обработка помещений и объектов центральных органов военного управления, высших учебных заведений, санаториев и госпиталей, автомобильной и авиационной техники, железнодорожных составов и других объектов (рисунки 4, 5).

Всего за этот период было продезинфицировано более 19 тыс. рабочих и технических помещений, холлов, коридоров, лестничных маршей, санузлов, общая площадь обработанных поверхностей составила более 550 тыс. м².

Профилактическую и заключительную дезинфекции проводили для 13491 единицы автомобильной техники, из них: 1444 автомобиля командной группы, 948 автобусов, 1162 грузовых автомобиля, 3405 санитарных автомобилей, 1524 микроавтобуса, 5008 легковых автомобилей.

В период с 19 апреля по 27 апреля 2020 г. оперативными группами специальной обра-



Рисунок 3 – Районы выполнения задач (выделено красным) в период с 30 марта по 28 июня 2020 г. по дезинфекции объектов оперативными группами специальной обработки в Москве и Московской области



Рисунок 4 – Специалисты оперативных групп специальной обработки проводят профилактическую дезинфекцию жилых и служебных помещений на объектах Минобороны России, Москва, 2020 г. (фотографии авторов)

ботки проведена дезинфекция внутренних поверхностей 67 пассажирских вагонов, предназначенных для перевозки личного состава парадных расчетов в пункты постоянной дислокации. С 21 по 24 мая текущего года на аэродроме Кубинка была проведена дезинфекция 18 воздушных судов ИЛ-76 ВКС России, а также техники обеспечения полетов и материальных средств, прибывших из поселка Еруда Красноярского края.

С 30 марта до окончания мая количество выездов специализированных групп на объекты, в расчете на одного человека за недельный микроцикл, неуклонно росло. С начала июня количество задач специальной обработки начало снижаться (рисунок 6).

Такая закономерность во многом коррелирует с динамикой вновь выявленных зараженных COVID-19 в Москве и Московской области, учитывая общепринятый срок инкубационного периода в 14 сут (рисунки 7 и 8).

Общая площадь обработанных поверхностей также возрастала еженедельно за пе-

риод с 30 марта по 31 мая текущего года и на окончание этого периода составила 94,0 тыс. м² за неделю (рисунок 9).

Основной объем дезинфекционных мероприятий приходился на профилактическую и заключительную обработку помещений – 79,2 % (рисунок 10).

Учитывая увеличение объема дезинфекционных мероприятий, а также общую численность специалистов в группах, командование 27 НЦ МО РФ наращивало численность специалистов, принимавших участие в дезинфекционных мероприятиях – с 24 до 52, стараясь обеспечить недельную нагрузку на одного военнослужащего по обработке поверхности не более 0,4 тыс. м² (рисунок 11).

После снижения объема задач с 1 июня текущего года количество привлекаемых специалистов было постепенно снижено до 36 человек.

При выполнении дезинфекционных мероприятий в зависимости от типа объекта, его площади и вида дезинфекции (профилактическая, заключительная) применяли различные



Рисунок 5 – Специалисты оперативных групп специальной обработки проводят заключительную дезинфекцию автомобильной техники, Москва, 2020 г. (фотографии авторов)

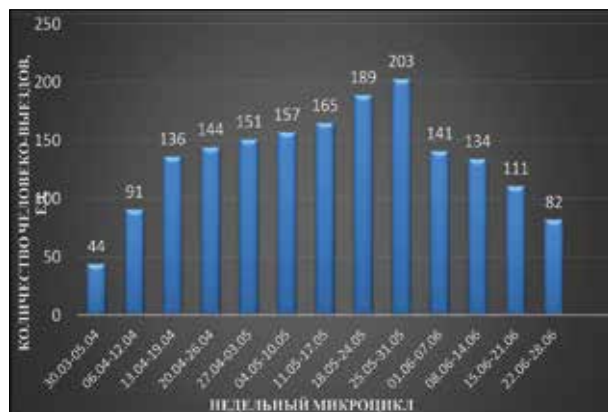


Рисунок 6 – Количество человеко-выездов в составе оперативных групп специальной обработки

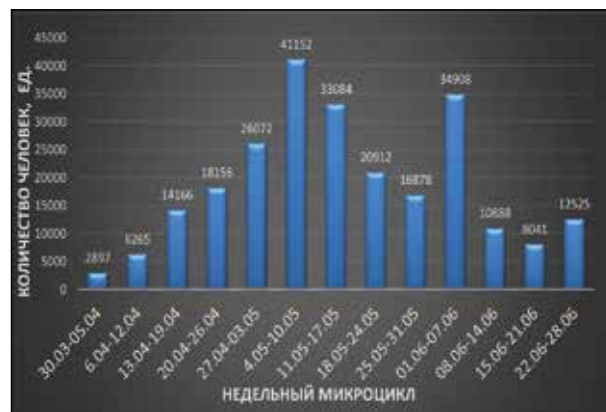


Рисунок 7 – Количество заражений COVID-19 в Москве за недельный микроцикл (URL: <https://yandex.ru/covid19/stat>; дата обращения: 07.07.2020)



Рисунок 8 – Количество заражений COVID-19 в Московской области за недельный микроцикл (URL: <https://yandex.ru/covid19/stat>; дата обращения: 07.07.2020)

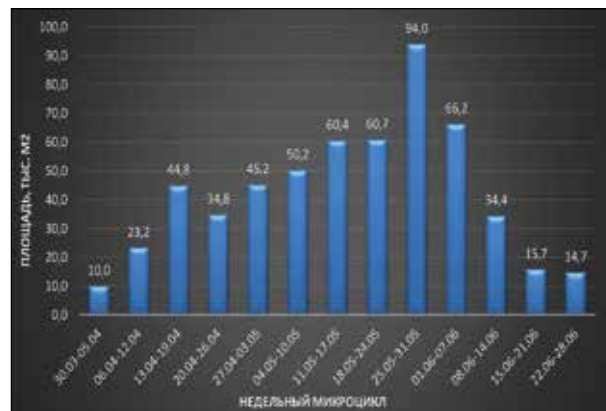


Рисунок 9 – Общая площадь обработанных поверхностей

способы нанесения рецептуры на обрабатываемые поверхности:

- высоконапорных струй;
- в виде высокодисперсного аэрозоля;
- протирания ветошью.

При обработке открытых площадок, наружных поверхностей транспортных средств, больших помещений (залы, цеха, коридоры) в зданиях и сооружениях при проведении заключительной дезинфекции применяли войсковые модули переносные дезинфекционные с электроприводом (МПД-Э) и с мотоприводом (МПД-М) (рисунок 12). Реализация в данных приборах способа высоконапорных струй, позволила обеспечить проведение высокоэффективной дезинфекции больших площадей и объемов в минимально возможные сроки.

Для дезинфекции салонов автотранспорта, труднодоступных мест использовали носимые механические (опрыскиватель ранцевый ЖУК «ОГ-112», опрыскиватель ручной GARDENA

00814) и автоматические генераторы аэрозолей (Энергия ZX-14E-06), обладающие значительно меньшими по сравнению с войсковыми модулями массогабаритными характеристиками, но создающими устойчивый факел аэрозоля. Применение генераторов аэрозолей позволило провести дезинфекцию помещений и объектов малого объема и площади, обеспечив при этом минимальный расход дезинфицирующей рецептуры и сохранность обрабатываемых материальных средств.

Учитывая, что дезинфицирующие рецептуры являются крайне агрессивными средами, дезинфекцию объектов, изготовленных из натуральных материалов (кожи, дерева и т.п.) и пропитанных (покрытых) специальными пропитками (составами), проводили методом протирания нетканой ветошью, при этом обеспечивая равномерность распределения дезинфицирующей рецептуры на поверхности и не допуская образования ее избытка.

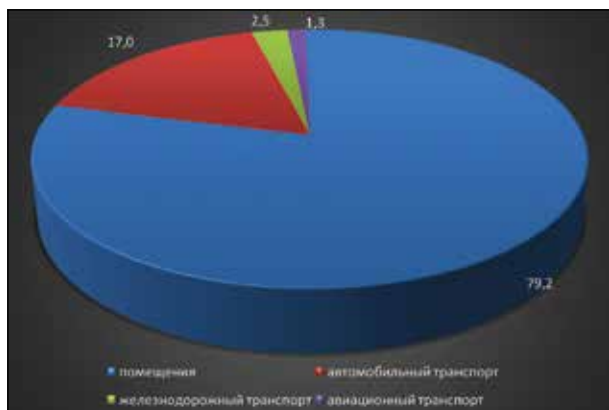


Рисунок 10 – Распределение выездов оперативных групп специальной обработки по объектам дезинфекции

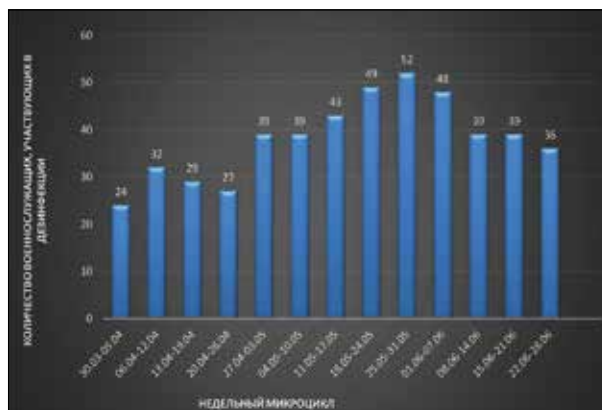


Рисунок 11 – Количество военнослужащих оперативных групп специальной обработки, непосредственно задействованных в мероприятиях по дезинфекции

Анализ выполняемых на протяжении 3 месяцев дезинфекционных мероприятий, показал надежность, безотказность и ремонтпригодность применяемых средств специальной обработки, доказал правильность и обоснованность выбранных способов и порядка выполняемых мероприятий. В ряде случаев были отмечены определенные недостатки в конструкции приборов, предложены пути их доработки и совершенствования.

Заключительная дезинфекция всегда предполагала применение штатных средств индивидуальной защиты кожи и органов дыхания. Применение костюмов Л-1 и ОЗК, противогазов ПМК-4, а также соблюдение нормативных мер профилактики и санитарной обработки обеспечили надежную защиту специалистов оперативных групп специальной обработки. За весь период выполнения задач по дезинфекции случаев заражения личного состава оперативных групп не допущено.

При проведении профилактической дезинфекции применялись одноразовые комбинезоны Tyvek 500, полнолицевые маски 3М серии 6000 и защитные очки 3М серии 2890, обладающие меньшими защитными свойствами по сравнению с табельными СИЗ, но более удобные и эргономичные. Заявленные производителем технические характеристики облегченных СИЗ полностью подтвердились и позволили выполнить стоящие перед оперативными группами задачи без срывов и самое главное, без заражения личного состава.

Опыт, накопленный по использованию дезинфектантов, показал, что не все они могут быть применимы для обеззараживания различных объектов и предметов в силу своей высокой коррозионной активности. Такие факторы как пористость, смачиваемость, химическая устойчивость влияют на конечную

эффективность процесса дезинфекции и последующую пригодность отделочных покрытий, мебели, предметов интерьера помещений, технических устройств. Например, галоидсодержащие и кислородсодержащие дезинфектанты негативно влияют на качество лакокрасочного покрытия мебели, тканей и ковровых покрытий, вызывают их обесцвечивание и повреждение.

Организованные и проведенные мероприятия по дезинфекции силами оперативных групп специальной обработки, сформированных на базе 27 НЦ МО РФ, показали свою высокую эффективность. Этому способствовала имеющаяся практика применения МДГ с отработанной системой поддержания в постоянной готовности профессиональных специалистов и их оснащенности. В то же время характер новых задач выявил многие проблемные вопросы, требующие своего решения. В первую очередь это относится к необходимости совершенствования технических средств дезинфекции, разра-



Рисунок 12 – Дезинфекция транспорта с использованием войсковых модулей переносных дезинфекционных с электроприводом (МПД-Э) и с мотоприводом (МПД-М) (фотография авторов)

ботки современных надежных и эргономичных средств индивидуальной защиты. В целом, в ходе выполнения задач по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции специ-

алисты 27 НЦ МО РФ в составе оперативных групп специальной обработки войск РХБ защиты ВС РФ приобрели важный практический опыт в условиях реального заражения.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Список источников

1. Кужелко С.В., Ковтун В.А., Колесников Д.П. Экспедиция специалистов войск РХБ защиты на остров Матуа Курильской гряды // Вестник войск РХБ защиты. 2018. Т. 2. № 1. С. 12–23. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2018-2-1-12-23>

Kuzhelko S.V., Kovtun V.A., Kolesnikov D.P. The NBC Defence Troops Specialists Expedition to Matua Island in the Kuril Chain // Journal of NBC Protection Corps. 2018. V. 2. № 1. P. 12–23. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2018-2-1-12-23> (in Russian).

2. Шабельников М.П., Михайлов В.Г., Терновой А.В., Комратов А.В., Макейкин Е.В., Кужелко С.В. Де-

ятельность мобильной диагностической группы 27 НЦ МО РФ // Вестник войск РХБ защиты. 2018. Т. 2. № 3. С. 55–63. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2018-2-3-55-63>

Shabelnikov M.P., Mikhaylov V.G., Ternovoy A.V., Komratov A.V., Makeykin E.V., Kuzhelko S.V. Activities of the Mobile diagnostic group of the «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation // Journal of NBC Protection Corps. 2018. V. 2. № 3. P. 55–63. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2018-2-3-55-63> (in Russian).

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации. 105005, Российская Федерация, г. Москва, Бригадирский переулок, д. 13.

Михайлов Владимир Геннадьевич. Ведущий научный сотрудник управления, канд. мед. наук, доцент.

Шабельников Максим Петрович. Начальник управления, канд. техн. наук.

Терновой Александр Викторович. Начальник отдела, канд. техн. наук.

Стяжкин Константин Кириллович. Ведущий научный сотрудник управления, д-р биол. наук, профессор.

Контактная информация для всех авторов: 27nc_1@mil.ru

Контактное лицо: Михайлов Владимир Геннадьевич, 27nc_1@mil.ru

The First Experience of Decontamination Operational Groups in Infection Prevention and Control for COVID-19 in Moscow and Moscow Region

V.G. Mikhaylov, M.P. Shabelnikov, A.V. Ternovoy, K.K. Styazhkin

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation

In relation to the challenging epidemic situation in Russia caused by the spread of novel coronavirus infection, specialists from the Russian NBC Protection Troops were involved in the disinfection of different facilities and equipment in all regions of the country. The aim of this article was to summarize the experience of mobile Decontamination Operational Groups (DOGs) of the NBC Protection Troops in infection prevention and control for COVID-19 in Moscow and Moscow Region. The mobile DOGs for this region were formed on the basis of the Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. This center possessed vast experience in performing special tasks for ensuring radiation, chemical and biological safety of different objects. The DOGs were formed from highly qualified professionals with relevant experience in scientific research studies in radiation, chemical and biological protection issues. During the period March 30 to June 28, 2020, the mobile DOGs have performed cleaning and disinfection procedures for different objects at more than 120 addresses in Moscow City and Moscow Region. Thus, they have decontaminated 550 thousand sq. m of surfaces, 13491 units of automotive equipment, 67 passenger cars for personnel, 18 IL-76 aircrafts of the Russian Aerospace Forces and supportive machinery. Nevertheless, the experience of DOGs in infection prevention and control for COVID-19 in Moscow and Moscow Region demonstrated the need to improve the NBC protections means and disinfectant solutions. In general, the disinfection measures organized and carried out by the mobile DOGs have demonstrated high efficiency. There have not been a single case of COVID-19 among DOGs personnel throughout the entire period of performing cleaning and disinfection tasks in epidemic foci.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; disinfection; infection; coronavirus; Ministry of Defence; operational group; pandemic; prophylaxis; decontamination; epidemic.

For citation: Mikhaylov V.G., Shabelnikov M.P., Ternovoy A.V., Styazhkin K.K. The First Experience of Decontamination Operational Groups in Infection Prevention and Control for COVID-19 in Moscow and Moscow Region // *Journal of NBC Protection Corps*. 2019. V.4. № 3. P. 384–391. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-3-384-391>

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board and from Russian Science Citation Index database.

References

See P. 390

Authors

Federal State Budgetary Establishment «27 Scientific Centre» of the Ministry of Defence of the Russian Federation. Brigadirskii Lane 13, Moscow 105005, Russian Federation.

Vladimir Gennadyevich Mikhaylov. Leading Researcher of the Department. Candidate of Medical Sciences, Associate Professor.

Maksim Petrovich Shabelnikov. Head of Department. Candidate of Technical Sciences.

Aleksandr Viktorovich Ternovoy. Chief of the Department. Candidate of Technical Sciences.

Konstantin Kirillovich Styazhkin. Leading Researcher of the Department. Doctor of Biological Sciences, Professor.

Contact information for all authors: 27nc_1@mil.ru

Contact person: Vladimir Gennadyevich Mikhaylov; 27nc_1@mil.ru

Капашин Валерий Петрович (к 70-летию со дня рождения)

Валерий Петрович Капашин родился 26 сентября 1950 г. в селе Руновщина Полтавского района Полтавской области Украинской ССР (СССР). В Советской Армии – с 1967 г. В 1971 г. окончил Саратовское высшее военное инженерное училище химической защиты с отличием. Проходил службу в Химических войсках в должностях командира взвода, командира учебной роты, командира отдельного батальона химической защиты. Воинские звания «старший лейтенант» и «капитан» получил досрочно. В 1982 г. окончил Военную академию химической защиты имени Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко. С 1982 г. – начальник штаба 28-го отдельного полка химической защиты Уральского военного округа, с 1983 г. – командир полка. Во главе этого полка принимал участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС, выполнял боевые задачи в зоне катастрофы в течение 6 месяцев. Награжден орденом Красной Звезды, а полк – вымпелом Министра обороны СССР «За мужество».

С 1986 г. – заместитель начальника химических войск Уральского военного округа, начальник штаба химических войск Южной группы войск, начальник химических войск Западного стратегического направления. С 1991 г. служил в Туркестанском военном округе начальником Государственного химического научно-испытательного института-полигона. С июня 1993 г. – начальник войск радиационной, химической и биологической защиты Дальневосточного военного округа. Генерал-майор (29.11.1993 г.). Участвовал в ликвидации последствий Нефтегорского землетрясения 1995 г.

Программа «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации» была принята постановлением Правительства Российской Федерации № 305 от 21.03.1996 г. Начальником войск РХБ защиты генерал-полковником С.В. Петровым тщательно подбирались



*Генерал-полковник
Валерий Петрович Капашин*

кандидатура, способная возглавить процесс реализации Программы в сложнейших экономических и политических условиях.

Летом 1996 г. генерал-майор В.П. Капашин назначен в центральный аппарат войск РХБ защиты ВС РФ с на должность начальника управления ликвидации химического оружия, а с конца 1996 г. – заместителя начальника войск РХБ защиты по ликвидации химического оружия.

С 29 апреля 2001 г. В.П. Капашин назначен начальником Федерального управления по безопасному хранению и уничтожению химического оружия при Российском агентстве по боеприпасам (с 15.11.2006 г. –

при Федеральном агентстве по промышленности, с 23.11.2009 г. – при Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации). Одновременно с октября 2001 по март 2004 г. – член коллегии Российского агентства по боеприпасам. На этом посту возглавлял работу по безопасному уничтожению химического оружия. В его компетенцию входили также строительство и эксплуатация объектов по уничтожению химического оружия.

Впервые в мировой практике на промышленном уровне Федеральное управление приступило к уничтожению запасов химического оружия и довело этот процесс до своего логического завершения. На кон была поставлена честь страны, проверялась ее способность выполнять взятые на себя обязательства, и даже в этих условиях финансирование оставалось на недостаточном уровне. Все это могло подорвать моральный дух любого человека, но не В.П. Капашина. Передвигаясь по огромному многоугольнику Марадыковский – Горный – Камбарка – Щучье – Почеп – Леонидовка – Кизнер, где должны быть воздвигнуты 7 объектов, встречался с сотнями различных людей, уговаривал, убеждал, согласовывал, развязывал тугие бюрократические узлы, одновременно поддерживая образцовый порядок в подчиненных частях. Работал само-



**В.П. Капашин на объекте
«Кизнер» в Удмуртской Республике¹**

¹ Фото URL: <http://pfo.gov.ru/press/events/101765/>

отверженно, не считаясь ни с интересами семьи, ни с состоянием здоровья.

Благодаря его упорству, требовательности, высоким квалификационным навыкам, титаническому труду и умению дойти до самой сути во всех вопросах, будь то строительство или новаторское производство, в кратчайшие сроки были возведены все 7 объектов по безопасному уничтожению химического оружия. При этом В.П. Капашин проявил себя как бесспорный лидер в определении стратегии и тактики уничтожения химического оружия. Каждый последующий объект вносил новые задачи и требовал разрешения финансовых проблем. Последним вступил в строй объект «Кизнер» в Удмуртской Республике, 27 сентября 2017 г. завершивший уничтожение химического оружия.

Валерий Петрович участвовал в церемонии уничтожения последнего химического боеприпаса Российской Федерации на объекте «Кизнер», доложив о завершении ликвидации химического оружия Российской Федерации Президенту России В.В. Путину.

В процессе уничтожения химического оружия не было зафиксировано ни одного случая поражений работающего персонала и населения, а также нанесения какого-либо ущерба окружающей среде.

В рамках реализации президентской Программы не только безопасно уничтожены все отравляющие вещества, но и внесен огромный вклад в социально-экономическое развитие регионов. Были построены и сданы в эксплуатацию: более 400 многоквартирных жилых домов, 14 больниц, 22 детских общеобразовательных учреждения, 3 Дома культуры, 3 здания РОВД, 3 бани, Дворец водного спорта, 3 спортивных комплекса, 7 электроподстан-



**Уничтоженные химические снаряды.
Фотография Федерального управления по
безопасному хранению и уничтожению
химического оружия**

ций, 11 котельных, 2 полигона твердых бытовых отходов, водозаборное сооружение, пруд. Проложено 10,5 км сетей электроснабжения, 201 км сетей водоснабжения, почти 30 км сетей теплоснабжения, 516 км сетей газоснабжения. Благоустроено более 50 км улиц, отремонтировано 155 км автомобильных дорог. И в этом заслуга генерал-полковника Капашина Валерия Петровича!

Валерий Петрович – не только российский военачальник и государственный деятель, но и крупный ученый в области химической науки оборонного и двойного назначения. Автор более 100 научных трудов, 8 изобретений, защищенных патентами Российской Федерации. Доктор технических наук, профессор.

В настоящее время Федеральное управление под руководством В.П. Капашина продолжает работу на объектах в рамках подпрограммы «Ликвидация последствий деятельности объектов по хранению и объектов по уничтожению химического оружия в Российской Федерации» государственной программы Российской Федерации «Развитие промышленности и повышение ее конкурентоспособности».

Родина высоко оценивала заслуги Валерия Петровича Капашина. Он награжден орденами «За заслуги перед Отечеством» III степени (2016 г.), «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2010 г.), «За военные заслуги» (2004 г.), Почета (2001 г.), Красной Звезды (1986 г.), «За службу Родине в Вооруженных Силах СССР» III степени (1985 г.) и рядом других государственных и ведомственных наград.

Командование войск РХБ защиты, коллеги, ученики поздравляют Валерия Петровича с юбилейной датой и желают здоровья и всего самого хорошего ему и его семье.

Команда российских экипажей химической разведки одержала победу в конкурсе «Безопасная среда» в рамках проведения Армейских международных игр 2020 года

В период с 23 по 29 августа в рамках Армейских международных игр прошел международный конкурс «Безопасная среда-2020». Команда российских экипажей химической разведки заняла первое место, второе разделили команды Китая и Белоруссии, третье – Узбекистан и Армения.

Кубки и медали победителям вручил Статс-секретарь – заместитель Министра обороны Российской Федерации Николай Александрович Панков. Он подчеркнул, что «такой формат взаимодействия позволяет военнослужащим армий разных государств лучше понимать друг друга, дружить и развивать взаимодействие».

«Конкурс «Безопасная среда» – свидетельство стремления и готовности представленных стран к развитию и совершенствованию своих Вооруженных Сил, укреплению дружбы и сотрудничества между государствами. Убежден, что все команды на высоком уровне пройдут испытания, в очередной раз подтвердят свой профессионализм, продемонстрируют волю к победе и крепкий командный дух», – заявил начальник войск радиационной, химической и биологической защиты Вооруженных Сил Российской Федерации (далее – РХБ защиты ВС РФ) генерал-лейтенант Игорь Анатольевич Кириллов.

Впервые в конкурсе участвовали команды сразу из девяти стран – из Российской Федерации, Китайской Народной Республики, Республики Беларусь, Республики Армения, Социалистической Республики Вьетнам, Республики Узбекистан, Лаосской Народно-Демократической Республики, Королевства Камбоджа, Республики Мозамбик.

Соревнования проходили на полигоне «Песочное» учебного центра Военной академии РХБ защиты ВС РФ им. Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко (далее – ВА РХБ защиты ВС РФ, г. Кострома).

Трассы полигона «Песочное», где традиционно проходит конкурс «Безопасная среда», имитировали зону техногенной аварии. Они оборудованы колейным мостом, колейным проходом в минно-взрывном заграждении, ограниченным проходом, участком экстремального маневрирования.

Соревнования включали три этапа: «индивидуальная гонка», «огневая подготовка» и «эстафета».

В ходе «индивидуальной гонки» водители разведывательных химических машин РХМ-4 продемонстрировали навыки вождения специальной техники на замкнутом маршруте общей протяженностью 5500 метров. На этапе «огневой подготовки» участники продемонстрировали умение вести огонь из различных неудобных положений в ограниченном пространстве, высокую точность при ведении стрельбы из штатного оружия.

В ходе же самого зрелищного этапа – «эстафеты» – конкурсанты обнаружили «излучение», провели специальную обработку вооружения и техники, а также преодолели различные препятствия.

В рамках проведения конкурса «Безопасная среда» АрМИ-2020 были предусмотрены усложнения его этапов. В этом году значительные изменения претерпели сразу два этапа конкурса.

В программу «Индивидуальной гонки» дополнительно были включены: установка внешнего специального оборудования на машину радиационной, химической и биологической разведки РХМ-4, определение трех типов отравляющих веществ и проведение частичной специальной обработки машины приборами ДКВ и АПСО, обнаружение источников ионизирующих излучений на армейском грузовом автомобиле и обозначение знаками ограждения зараженных маршрутов, тушение горящей мишени с помощью специального оборудования авторазливочной станции АРС-14КМ.

В ходе состязания на меткость конкурсанты должны были выполнять упражнения практической стрельбы «Засада», «Тревога» и «Разведка боем», чего не было еще до этого. Кроме того, состоялся мастер-класс по огневой подготовке и практической стрельбе, который российские участники провели для своих коллег из Китая, Белоруссии, Армении, Вьетнама, Узбекистана, Лаоса, Камбоджи и Мозамбика.

Для стрельбы военнослужащие Российской Федерации использовали новый автомат – АК-12. Поражать мишени, находившиеся

на расстоянии от 10 до 200 м, нужно было на время из неудобных положений в ограниченном пространстве с постоянной сменой позиций.

Международные соревнования позволили экипажам РХМ-4 продемонстрировать свои навыки на специальном маршруте, оборудованном площадками для отбора проб условно зараженного грунта, найти радиоактивные источники на местности и на технике, определить отравляющие вещества в воздухе и провести специальную обработку техники.

На площадке Международного конкурса «Безопасная среда» был развернут мобильный пункт отбора на военную службу. Представители иностранных государств – Китайской Народной Республики, Республики Беларусь и Республики Армения, посетив его, заинтересовались опытом и методикой работы российского мобильного пункта отбора на военную службу по контракту.

Для зрителей и гостей международного конкурса «Безопасная среда» была развернута выставка военной техники и вооружения.

Страны-участницы конкурса «Безопасная среда» представили эксклюзивные творческие экспозиции и познакомили с культурой, бытом, традициями своих стран на выставке в «Домах дружбы» на полигоне «Песочное» учебного центра ВА РХБ защиты ВС РФ.

На выставке можно было увидеть книги, макеты известных архитектурных сооружений, изделия народного промысла, игрушки, народные музыкальные инструменты, национальные костюмы, посуду и многое другое. Все экспонаты можно было потрогать руками, а на национальных музыкальных инструментах – поиграть. Ничего нельзя было купить, но можно было сделать своими руками на мастер-классах или получить в подарок.

Участники команд посетили музей-заповедник «Костромская слобода», с большим интересом участвовали как в экскурсиях, так и в мастер-классах по народным ремеслам, бытовавшим на Костромской земле, а также просто в игровых развлекательных программах «Молодецкие забавы», где, кроме смекалки и силы воли, требовались определенные навыки, присущие русским богатырям. Познакомились с бытом крестьянской семьи, а также узнали о традициях гостеприимства.

Кроме того, в год 75-летия Победы на полигоне «Песочное» воссоздали подвиг огнеметчиков во время Великой Отечественной войны. Зрителей и участников конкурса впечатлила историческая реконструкция, посвященная подвигу 26 Краснознаменной отдельной роты фугасных огнеметов в битве за Москву. Она

первой из частей химических войск получила орден Красного Знамени. За мужество и героизм 15 бойцов и командиров роты были награждены орденами Красного Знамени и Красной Звезды.

Кроме того, на полигоне «Песочное» – месте, для костромичей историческом, появилась «Партизанская деревня». Именно отсюда в 1941 г. уходила на фронт 118 стрелковая дивизия, сформированная из местных жителей.

Более 100 воспитанников из региональных отделений Всероссийского военно-патриотического общественного движения «Юнармия» из Костромской и Ярославской области посетили Международный конкурс «Безопасная среда-2020» и смогли наблюдать выступление участников конкурса из разных стран. Познакомились с интерактивными площадками Парка Патриот Военной академии РХБ защиты «Партизанская деревня»: «Музыкальный привал», «Уголок диверсанта»; посетили историческую выставку вооружений и средств РХБ защиты, а также выставки страйкбольного и современного оружия, современной военной техники и исторического оружия.

11 команд двух возрастных групп состязались в интеллектуальной викторине «История Победы», выполнили нормативы надевания средств защиты. Соревнования завершились для школьников преодолением «Полосы Мужества» и стрельбой из пневматической винтовки.

Вне конкурсной программы были проведены турниры по лазертагу, мастер-классы по действиям при возникновении ЧС, оказанию первой помощи пострадавшему. Каждый юнармеец научился накладывать повязки, тушить очаги возгорания.

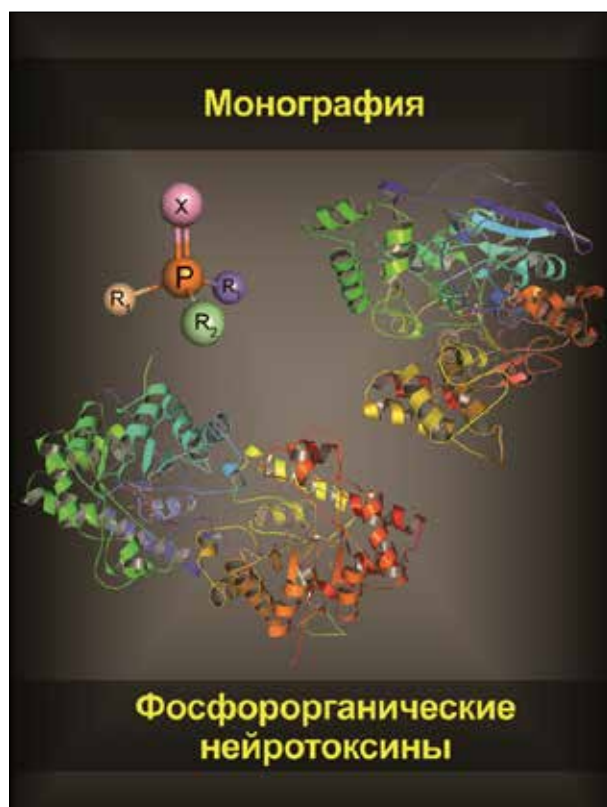
Юные патриоты получили знания в области радиационной, химической и биологической безопасности, расширили свои знания о Великой Отечественной Войне и вкладе войск РХБ защиты в Победу над немецкими захватчиками.

Статс-секретарь – заместитель Министра обороны России генерал армии Н.А. Панков и начальник войск РХБ защиты ВС РФ генерал-лейтенант Игорь Анатольевич Кириллов вручили награды лучшим юнармейцам Костромы и Костромской области.

Помимо этого, каждый участник получил Диплом в командном первенстве военно-патриотической эстафеты «Безопасная среда», проведенной в рамках Армейских международных игр 2020 года.

*Младший научный сотрудник 27 НЦ МО РФ
Н.П. Соляник*

Рецензия на коллективную монографию «Фосфорорганические нейротоксины»



В конце марта 2020 г. в издательском Центре РИОР вышла в свет коллективная монография «Фосфорорганические нейротоксины»¹, подготовленная 43 авторами из Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, ФГБУ «27 Научный центр» Министерства обороны Российской Федерации, ФГБУ «33 ЦНИИИ» Министерства обороны Российской Федерации и других научных учреждений и ведомств Российской Федерации.

Монография посвящена истории создания и изучения фосфорорганических нейротоксинов, их молекулярным мишеням – холинэстеразам, способам выявления и детоксикации таких соединений. К фосфорорганическим нейротоксинам относятся фосфорорганические

боевые отравляющие вещества (ФОВ), средства защиты сельскохозяйственного производства (гербициды и инсектициды) и лекарственные препараты. Поэтому появление монографии, охватывающей такой круг проблем, и, что очень важно, вышедшей на русском языке – незаурядное событие в российской науке и, в частности, в токсикологии.

Рецензируемый труд прекрасно сверстан и издан, и носит фундаментальный характер, о чем говорят уровень авторского состава, широкая тематика глав, качественный и современный иллюстративный материал, огромное количество привлеченных первоисточников, причем большая часть из них – на английском языке, что приближает отечественного читателя к современным мировым знаниям по рассматриваемым проблемам. Всего в монографии 380 страниц, она разделена на 5 глав, включающих 15 статей, 40 таблиц, 138 рисунков и схем, и 1288 ссылок на источники. Есть все основания считать, что аналогов данного труда, по крайней мере, на русском языке, еще не было.

ФОВ (зарин, циклозарин, табун) массированно применялись Ираком во время ирано-иракской войны (1980–1988 гг.), благодаря чему накоплен большой опыт их боевого применения [1]. Особое значение работе придает то, что, вопреки Конвенции о запрещении разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (КЗХО)², ФОВ находят применение в военных целях в «горячих точках» планеты и в террористических актах. Произошедшая 29 марта 1995 г. зариновая атака в Токийском метро унесла жизни 10 человек, поражения разной степени тяжести получили 6,5 тыс. человек [2]. Не так давно, в 2013 г., ракеты с заринном были использованы против сирийских войск международными террористами в Восточной Гуте и в районе Алеппо (Сирия). Большие запасы ФОВ остались не уничтоженными в США. Есть государства, не присоединившиеся к КЗХО, и, следовательно, не подлежащие международным инспекциям [3, 4].

¹ Фосфорорганические нейротоксины: монография / Под ред. чл.-корр. РАН Варфоломеева С.Д., проф. Ефременко Е.Н.: РИОР, 2020. 380 с. ISBN: 978-5-369-02026-5. DOI: <https://doi.org/10.29039/02026-5>. РИНЦ: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42358712>

Organophosphorus Neurotoxins: monograph / Eds. Professor Varfolomeev S.D., Professor Efremenko E.N. Moscow: RIOR, 2020. 380 p. ISBN: 978-5-369-02026-5. DOI: <https://doi.org/10.29039/02026-5>

² Принята Генеральной Ассамблеей ООН 30 ноября 1992 г., вступила в силу 29 апреля 1997 г.

Не меньшую опасность представляют отравления фосфорорганическими соединениями (ФОС), находящимися в гражданском обороте. Фосфорорганические пестициды составляют около 40 % от числа всех применяемых в сельском хозяйстве (растениеводстве и животноводстве) химикатов. К их числу относятся: параоксон, паратион (*тиофос*), метилпаратион, кумафос (*корал*, *резитокс*), малатион (*карбофос*), диизопропилфторфосфат (ДФФ) и др. [5]. Острая интоксикация ФОС занимает фактически первое место среди прочих экзогенных отравлений не только по тяжести, но и по частоте. Летальность таких отравлений составляет почти 20 %, а частота – около 15 % от всех случаев интоксикаций. Согласно ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется более 3 млн случаев отравления пестицидами, включая более 250 тыс. смертельных исходов. Более половины случаев заболеваний от отравления химическими веществами приходится на детей в возрасте до 15 лет³.

Первая глава монографии посвящена истории развития и актуальности исследования фосфорорганических нейротоксинов.

В разделе В.А. Иноземцева с соавт. подробно рассмотрена история ФОВ, начиная с 1930-х гг. по настоящее время. Исследователи делают вывод, что история ФОВ еще далеко не закончена. Весьма интересными в связи с обвинениями в адрес России в применении ОВ из группы «Novichok agents» представляются приведенные авторами данные Ханка Эллисона (D. Hank Ellison) за 2008 г. [6] о структуре и физико-химических свойствах 11 соединений, входящих в группу «Novichok agents», и о 51 прекурсор для их синтеза. Все эти соединения уже тогда имели уникальный идентификатор CAS, который присваивается Химической реферативной службой (Chemical Abstracts Service, CAS) – подразделением Американского химического общества, издающего с 1907 г. реферативный журнал Chemical Abstracts. Это уникальный численный идентификатор химических соединений, полимеров, биологических последовательностей нуклеотидов или аминокислот, смесей и сплавов, внесенных в реестр CAS. Используется для однозначной идентификации химического соединения. Кроме индекса, каждое вещество также получает уникальное название, как правило, сконструированное по

жестким правилам номенклатуры химической реферативной службы. Таким образом, американскими учеными еще за 10 лет до провокации в Солсбери была проведена огромная работа по изучению химических соединений, входящих в группу «Novichok agents», а также прекурсоров, используемых для их синтеза, так что называть класс этих соединений «русским» никак нельзя.

В разделе Е.В. Розенгарда с соавт., которые обобщили данные о проводившихся в СССР и в России исследованиях холинэстераз и их эффектов, показан вклад российских исследователей в общее понимание молекулярных механизмов действия холинэстеразы и молекулярной физиологии холинергической системы. К сожалению, в этой работе нет упоминания о вкладе российских военных ученых в решение ряда проблем, связанных с обнаружением ФОВ. В частности, не упомянуто о разработке Э.Т. Гайнуллиной индикаторной трубки ИТ-44, которая была принята на снабжение Советской Армии в 1959 г. и выпускалась миллионами штук. Ни в одной армии мира в то время не было таких средств индикации ФОВ [7]. Но тут мы, военные химики, сами виноваты, не умеем вовремя и открыто показывать и свои достижения, и свою надобность.

В разделе Д.А. Гудкова и К.С. Горбунова показаны современные технологии, открывающие новые перспективы для анализа хронической интоксикации ФОС, прогноза тяжести острого отравления и долговременных последствий для здоровья. Авторы, в частности, считают, что оценка таких воздействий на современном уровне должна включать в себя анализ пула мРНК в биологических жидкостях и широкое применение метаболомного анализа⁴, генетических подходов к выявлению предпосылок отягощения последствий интоксикации.

Вторая глава монографии посвящена холинэстеразам – молекулярным мишеням фосфорорганических нейротоксинов.

В разделе С.В. Луцкекина с соавт. рассмотрено моделирование элементарных стадий реакции гидролиза в активном сайте ферментов, относящихся к классу холинэстераз – ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ). С использованием комбинированного метода квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ) детализирован механизм реакции гидролиза

³ World Health Organization. The Impact of Pesticides on Health: Preventing Intentional and Unintentional Deaths from Pesticide Poisoning. 2004. URL: https://www.researchgate.net/publication/326107016_The_Impact_of_Pesticides_on_Health (дата обращения: 10.05.2020).

⁴ Метаболомика – систематическое изучение уникальных химических «отпечатков пальцев», специфичных для процессов, протекающих в живых клетках, конкретнее – изучение их низкомолекулярных метаболитических профилей. Метаболом представляет собой полный набор низкомолекулярных метаболитов (таких как промежуточные продукты обмена веществ, гормоны и другие сигнальные молекулы и вторичные метаболиты), которые могут быть найдены как в биологическом образце, так и в единичном организме.

нативного субстрата ацетилхолина в активном центре АХЭ; для серии сложноэфирных субстратов разработан метод оценки зависимости реакционной способности фермента от структуры субстрата. Показаны результаты изучения механизма гидролиза миорелаксанта сукуцилхолина БХЭ и влияние на него полиморфной модификации Asp70Gly. С использованием различных методов компьютерного моделирования исследована стабильность ферментсубстратного комплекса двух вариантов фермента с сукуцилхолином. Эта работа – одновременно и фундаментальный обзор современных данных по структуре и функции АХЭ и БХЭ.

В другом разделе, подготовленном С.В. Лушечкиным с соавт. приведены результаты моделирования механизмов реакций холинэстераз с целью улучшения их каталитических свойств в реакциях нейтрализации фосфорорганических соединений. Авторы – сторонники развития направления антидотов, называемых «биоловушками», «биочистильщиками» или «биоскавенджерами», способных связывать и/или гидролизовать ФОС. Их использование представляется наиболее эффективной альтернативой традиционным антидотам для нейтрализации или детоксикации ФОС. Представлен анализ различных взглядов на механизмы взаимодействия холинэстераз с ФОС, обсуждаются возможные направления создания эффективных каталитических биоловушек на основе БХЭ и изменения механизма их действия по сравнению с нативным ферментом.

С.Д. Варфоломеевым, В.И. Быковым и С.Б. Цибеновой предложена и исследована кинетическая модель, описывающая динамику синаптического «разряда» с учетом кинетики инъекции нейромедиатора в синаптическую щель, pH-зависимости каталитической активности фермента и диффузионного вывода протонов. В рамках данной модели рассмотрено функционирование холинергического синапса. Модель позволяет описать кинетическое поведение холинергических синапсов и ряд физиологических феноменов – отравление нервно-паралитическими ядами, нервно-мышечный паралич, применение лекарственного препарата Votox при лечении инсультных параличей, механизм записи и хранения информации в нейробиологической памяти, болезнь Альцгеймера.

Третья глава монографии посвящена биокаталитическому определению ФОС.

В разделе И.В. Лягина и Е.Н. Ефременко рассматриваются способы ферментативного определения ФОС. В настоящее время известна большая группа ферментов, модифицирующих такие соединения, преимущественно путем гидролиза (в работе они сведены в наглядные таб-

лицы). В сумме и те, и другие ферменты могут быть задействованы для определения содержания различных ФОС. Авторами представлены последние научные разработки в области ферментных биосенсоров для анализа ФОС на примере пестицидов в самых разнообразных объектах окружающей среды. Для этих целей могут применяться растворимые и иммобилизованные формы ферментов, их различные комбинации, а также неочищенные ферменты в составе клеток микроорганизмов. Они выделяют два крупных направления создания биосенсоров, позволяющие улучшить пределы обнаружения ФОС:

сопряжения наномеханических детекторов и преобразователей сигнала. Например, на нитроцеллюлозной мембране путем физической адсорбции иммобилизуется фермент, который затем ингибируется определяемым соединением, и его остаточная активность определяется в присутствии свидетеля, видимого «невооруженным» глазом. Направление позволяет создавать коммерчески доступные «стрипы» (тест-полоски) для экспрессного и простого определения ФОС;

поверхностно-усиленная рамановская спектроскопия, которая может быть более чувствительной, чем другие варианты поверхностного плазмонного резонанса, благодаря возможности распознавания разных соединений непосредственно в исследуемом образце (без предварительной пробоподготовки).

В разделе Е.Н. Ефременко, А.В. Нечаева и И.Н. Курочкина рассматриваются различные типы электрохимических сенсоров, основанных на ингибировании БХЭ для анализа ФОС. Описана разработанная авторами специальная конструкция толстопленочных сенсоров и электрохимического детектора для анализа холинэстераз и их ингибиторов в водных образцах, предназначенных для субнанолярного обнаружения фосфорорганического пестицида диазинона и других необратимых ингибиторов БХЭ. Представлен современный инновационный подход к анализу БХЭ с помощью спектроскопии гигантского комбинационного рассеяния (ГКР). Новые ГКР-субстраты на основе серебряной пасты были использованы для чувствительного количественного определения тиохолина (предел обнаружения – 260 нМ) и активности БХЭ. Были проанализированы реальные образцы человеческой плазмы крови и показана хорошая корреляция между спектрофотометрическим методом и методом спектроскопии ГКР.

Раздел С.А. Еремина посвящен иммунохимическим методам определения ФОС. Такие методы основаны на распознавании антигена (антигена) специфическими рецепторами

(антителами) с образованием комплекса антиген-антитело и измерении аналитического сигнала, генерируемого иммунохимической тест-системой в ответ на образование комплекса, что приводит к высокой чувствительности и специфичности анализа. Изложены принципы их работы. В таблицу сведены примеры разработанных методов ИФА для определения основных ФОС и данные по чувствительности этих определений в терминах IC_{50} -концентрации на середине градуировочной кривой. Автор считает, что для разработки и создания новых иммунохимических методов для определения ФОС необходимо прежде всего: 1) получить специфичные антитела на ФОС; 2) синтезировать конъюгаты ФОС с белками, ферментами или метками, которые используются для проведения конкурентной реакции определяемого антигена и меченого антигена с антителами; 3) оптимизировать условия проведения конкурентного иммуноанализа и метода детекции метки; 4) разработать способ пробоподготовки образцов для определения ФОС методами иммунохимического анализа.

Четвертая глава монографии посвящена ферментным и клеточным биокатализаторам в процессах детоксификации ФОС.

В разделе И.В. Лягина и Е.Н. Ефременко дается обзор биокатализаторов, которые способны катализировать химические превращения ФОС. Лабильная группа в фосфорорганических пестицидах, чаще всего, представляет собой производное фенола или алкилтиола, которые могут быть линейными, разветвленными или ароматическими. Пестициды обычно имеют как минимум две одинаковые сложнэфирные группы, которые являются небольшими простыми алкильными заместителями, дающими начало аксиальному фосфорному центру. Несмотря на это структурное многообразие ФОС, обнаружено большое число ферментов, которые способны каталитически воздействовать на эти соединения. Рассмотрены механизм гидролиза ФОС органофосфатгидролазой (наиболее хорошо изученный фермент), метилпаратионгидролазой, лактонами семейства PL, кислой органофосфатангидролазой, параоксоназой, диизопропилфторфосфатгидролазой, белковым маркером старения 30, щелочной (ALP) и кислой (ACP) фосфатазами, цитохромами (оксидоредуктазы).

Обзор А.В. Свиридова с соавт. посвящен анализу новейших данных о ферментных системах катаболизма натуральных и синтетических органофосфонатов – С-Р лиазе и фосфонатазе, их структуре, разнообразию и физиологической роли у различных таксонов бактерий. Важнейшую роль в процессах выживания прокариот в условиях недостатка фосфора играют

ферменты, обеспечивающие разрыв устойчивой С-Р связи, прежде всего фосфонатаза и С-Р лиазный комплекс. Обладающие различными наборами ферментных систем бактерии могут формировать консорциумы, способные кооперативно катализировать все стадии процесса трансформации глифосат и таких его производных, как фосфометилиминодиацетат, в нетоксичные для бактерий соединения (АцетилГФ, АМФК) и их последующую минерализацию.

О.Ф. Сенько с соавт. детально рассматривают микробные биокатализаторы в процессе разложения ФОС и, в частности, методы генетического модифицирования организмов, способных осуществлять ускоренную биodeградацию ФОС, иммобилизацию клеток-деструкторов и создание искусственных консорциумов для повышения эффективности микробного биоразложения ФОС. Они считают, что возможности повышения эффективности процессов биодеструкции далеко не исчерпаны. Увеличение активности штаммов-деструкторов, глубины деструкции ФОС, осуществляемой этими организмами, а также расширение спектра деградируемых соединений представляется актуальной проблемой, для решения которой существуют методы генной инженерии.

Пятая глава монографии посвящена стабилизированным формам биокатализаторов для деструкции ФОС.

В.В. Завьяловым с соавт. представлен анализ теоретических и экспериментальных исследований отечественных и зарубежных ученых по разработке самоочищающихся (самодегазирующих) материалов для средств индивидуальной защиты, обеспечивающих повышение выживаемости людей в условиях воздействия ФОС. Данное направление авторы считают наиболее перспективным из разрабатываемых. Атимикробная и биокаталитическая активность, самоочищение (самодегазация) могут приобретаться за счет их функционализации при использовании наноразмерных металлосодержащих частиц, проявляющих антибактериальные свойства, а также наноразмерных ферментных полиэлектrolитных комплексов, катализирующих гидролиз ряда высокотоксичных и токсичных соединений, токсинов и продуктов их деструкции и обеспечивающих самоочищение (самодегазацию) материалов. Для обоснования и выбора конструкции эффективного фильтрующе-сорбирующего фермент-содержащего самоочищающегося (самодегазирующего) материала, который мог бы использоваться в индивидуальных и коллективных средствах защиты, необходимо проведение исследований с готовыми изделиями и реаль-

ными сильнодействующими ФОВ и разнообразными ФОС.

В разделе О.В. Масловой с соавт. рассмотрены современные подходы к иммобилизации ферментов с целью получения стабильных биопрепаратов, пригодных для разложения в природных объектах различных ФОС: параоксона, метил- и этилпараоксона, кумафоса, паратиона, метил- и этилпаратиона, хлорпирифоса, зомана, VX, метилфосфоновой кислоты и ее изобутилового и диизобутилового эфиров, диизопропилфторфосфата. В случае серьезного загрязнения сочетание ферментных биопрепаратов с микробными биокатализаторами позволяет быстро и эффективно восстанавливать целостность экосистем и обеспечивать экологическую безопасность природных объектов с точки зрения их очистки от ФОС.

А.Г. Асланлы, И.В. Лягин и Е.Н. Ефременко в качестве эффективного пути деградации ФОС рассматривают биокатализаторы, но считают, что им присущи серьезные недостатки, такие как нестабильность свойств и возможный иммунный ответ со стороны организма при применении их *in vivo*. Продлить время пребывания фермента, деградирующего ФОС, в кровотоке в каталитически активной форме возможно путем увеличения его стабильности и снижения его доступности к гидролитическому воздействию литических ферментов крови. При этом нековалентная модификация молекулы белка является одним из лучших способов получения высокоэффективных биокатализаторов. В отличие от ковалентной модификации, связанной как с потерей активности фермента, так и с трудоемкостью процедуры получения, ис-

пользование данного подхода не требует больших трудозатрат, не приводит к стерическим затруднениям для взаимодействия фермента с субстратом и, следовательно, является наиболее простым и эффективным подходом.

Собранная в монографии информация – шаг к новому познанию в токсикологии ФОС. Отмечу и *существенный недостаток монографии* – полное игнорирование медицинских аспектов защиты от фосфорорганических нейротоксинов, хотя в научной литературе накоплен большой опыт оказания медицинской помощи отравленным и пораженным такими веществами по результатам применения ФОВ в ходе ирано-иракской войны и ликвидации последствий террористического акта в Токио в 1995 г. Надеюсь, что в следующих работах авторов монографии такой опыт будет обобщен.

Данная монография будет полезной для студентов, аспирантов, научных сотрудников, специализирующихся в области физической химии, физико-химической биологии, химической энзимологии, токсикологии, биохимии, молекулярной биологии и генетики, биотехнологии, нанотехнологии и биомедицины.

Монография подготовлена при поддержке РФФИ (гранты № 19-03-00076, № 18-29-17069), РНФ (грант № 16-14-00061, № 18-13-00030, № 18-74-00021), государственного задания (АА-АА16-116052010081-5)

*Главный редактор журнала
«Вестник войск РХБ защиты»
доктор технических наук, доцент
С.В. Петров*

Использованные источники

1. Pearson G.S. The Search for Iraq's Weapons of Mass Destruction. Inspection, Verification and Non-Proliferation. New York: Antony Rowe Ltd., 2005.
2. Tu A. Overview of Sarin Terrorist Attacks in Japan // Natural and Selected Synthetic Toxins. ACS Symposium Series. V. 745. Ch. 20. P. 304–317. American Chemical Society. 2000. <https://doi.org/10.1021/bk-2000-0745.ch020>
3. Ковтун В.А., Голипад А.Н., Мельников А.В. и др. Химический терроризм как силовой инструмент проведения внешней политики США и стран Запада // Вестник войск РХБ защиты. 2017. Т. 1. № 2. С. 3–13. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2017-1-2-3-13>
4. Ковтун В.А., Колесников Д.П., Супотниц-

кий М.В., Шило Н.И. Сирийская «химическая война» // Вестник войск РХБ защиты. 2018. Т. 2. № 3. С. 7–39. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2018-2-3-7-39>

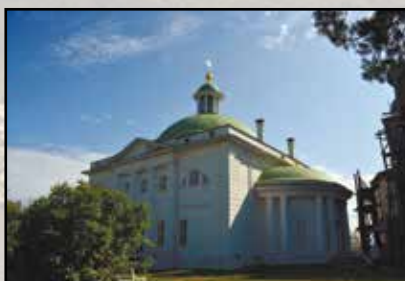
5. Nelson J., Hopfer H., Silva F. et al. Evaluation of GC-ICP-MS/MS as a new strategy for specific heteroatom detection of phosphorus, sulfur, and chlorine determination in foods // J. Agric. Food Chem. 2015. V. 63(18). P. 4478–4483. <https://doi.org/10.1021/jf506372e>

6. Ellison D. Hank. Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents (Second ed.), CRC Press, 2008.

7. Гайнуллина Эра Тазетдиновна. К 90-летию со дня рождения // Вестник войск РХБ защиты. 2020. Т. 4. № 2. С. 194–195.

Наша замечательная Россия

Горицкий Воскресенский монастырь в Белозорье



Горицкий Воскресенский монастырь — женский православный монастырь в селе Горицы Кирилловского района Вологодской области. Расположен на высоком левом берегу реки Шексна. История монастыря трагична. Основан в середине в 1544 г. княгиней Ефросиньей Старицкой, вдовой последнего удельного князя Андрея Старицкого, дяди царя Иоанна IV Грозного. Ее сын, Владимир, был заподозрен царем в попытке «его известить» с помощью яда. Владимир был казнён вместе с большей частью семьи в октябре 1569 г. в Александровской слободе. Ефросинья по царскому указу в этом же месяце была утоплена в реке Шексне. До конца XVIII в. монастырь был местом заточения жен и родственниц, подвергнутых опале знатных лиц. Расцвет монастыря начался в начале XIX в., когда игуменьей стала мать Маврикия (Мария Ивановна Ходнева. 1778–1861). От императора Александра II монастырь получил земельные пожалования, игуменьей было налажено крупное и хорошо организованное хозяйство (построены водопровод, кирпичный завод, золотошвейная мастерская, мастерские для иконописи и рукоделия, мельница и др.). В 1932 г. монастырь был закрыт. Последняя игуменья Зосима (Екатерина Ревокатова Рыбакова, 1867–1937) расстреляна в Белозерской тюрьме. С 1999 г. на территории монастыря частично возобновилась иноческая жизнь женской монашеской общины. Руками монахинь идет восстановление монастыря. На фотографии в верхнем ряду — общий вид монастыря. Фотографии нижнего ряда. Слева — Приходская Введенская церковь. Построена для мужчин за пределами монастырской ограды. В центре — Церковь Троицы Живоначальной (1821 г.). Справа — Восстановление Воскресенского собора. Построен в 1544 г. на средства Андрея Старицкого и его жены Евфросиньи.

Фотографии М.В. Супотницкого



Сайт журнала



РИНЦ

